

UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

DEPARTAMENTO DE FÍSICA ESTATÍSTICA E MATEMÁTICA

DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA

Suzi Darli Zanchett Wahl

**MODELAGEM MATEMÁTICA PARA AVALIAÇÃO DO CUSTO DO
TRATAMENTO DO CÂNCER POR RADIOTERAPIA**

Ijuí

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Suzi Darli Zanchett Wahl

**MODELAGEM MATEMÁTICA PARA AVALIAÇÃO DO CUSTO DO
TRATAMENTO DO CÂNCER POR RADIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Modelagem Matemática, da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Modelagem Matemática.

Orientador: Prof. Dr. Gerson Feldmann
Co-orientador: Prof. Dr. Marat Rafikov

Ijuí
2008

UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
DeFEM - DEPARTAMENTO DE FÍSICA ESTATÍSTICA E MATEMÁTICA
DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação

MODELAGEM MATEMÁTICA PARA AVALIAÇÃO DO CUSTO DO
TRATAMENTO DO CÂNCER POR RADIOTERAPIA

elaborada por

SUZI DARLI ZANCHETT WAHL

como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Gerson Feldmann (Orientador) – DeFEM/UNIJUÍ

Prof. Dr. Marat Rafikov (Co-Orientador) – DeFEM/UNIJUÍ

Prof. Dr. Gilmar de Oliveira Veloso – DeFEM/UNIJUÍ

Prof. Dr. Luís Augusto Perles – UNIFRA

Á minha família;

Á meu namorado.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por guiar-me em mais esta etapa de minha vida.

À minha família, por me incentivar, acreditar e proporcionar-me condições para realizar este curso.

À meu namorado, Rhuy, por estar sempre ao meu lado, por me incentivar, por fazer parte da minha vida. Amo você.

Aos professores da Universidade de Passo Fundo, que me incentivaram, desde as cartas de recomendação até a minha primeira experiência como docente.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gerson Feldmann e ao meu co-orientador Prof. Dr. Marat Rafikov pela atenção, pela paciência, pelos ensinamentos e pelo incentivo.

Aos funcionários do DeFEM, em especial a Geni pela prontidão em ajudar.

Aos meus colegas pela amizade, em especial a Tanísia e Vanessa pela paciência, a ajuda e o companheirismo.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE SÍMBOLOS	xv
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xviii
INTRODUÇÃO	1
1 TRATAMENTO DO CÂNCER	5
1.1 Câncer: um enfoque geral	5
1.1.1 Metástases	8
1.1.2 Sintomas.....	9
1.1.3 Diagnóstico.....	10
1.1.4 Estadiamento.....	12
1.1.5 Prevenção	12
1.2 Sistema imunológico.....	13
1.3 Radioterapia	14
1.3.1 A descoberta: um breve relato histórico	14
1.3.2 O que é a radioterapia?.....	15
1.3.3 Efeitos colaterais da radioterapia.....	17
1.3.4 Princípios básicos em radioterapia	17
1.3.4.1 Integridade reprodutiva celular	18
1.3.5 Custo do tratamento de radioterapia	20
2 MODELAGEM MATEMÁTICA NA RADIOTERAPIA	22
2.1 A importância da modelagem matemática na radioterapia	23
2.1.1 Modelos de crescimento de tumores sólidos	24
2.1.2 Modelos de resposta radiobiológica	25

3	DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE TUMORES	27
3.1	O modelo – equações	27
3.2	Pontos de equilíbrio do sistema	30
3.3	Estabilidade do ponto de equilíbrio livre do tumor	32
3.4	Descrição dos parâmetros	33
4	MODELO LINEAR QUADRÁTICO	35
4.1	O modelo	35
4.2	Fração de morte celular	39
4.3	Fracionamento na radioterapia	40
4.3.1	Dose Biológica Efetiva (BED)	41
4.3.2	Protocolos de tratamento fracionados	43
4.3.2.1	Fracionamento Convencional	43
4.3.2.2	Hiperfracionamento.....	43
4.3.2.3	Hiperfracionamento Acelerado.....	43
4.3.2.4	Fracionamento Acelerado.....	44
4.3.2.5	Hipofracionamento.....	44
5	MODELO MATEMÁTICO PARA ESTIMAÇÃO DO CUSTO DO TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA	45
5.1	Probabilidade de Cura do Tumor (TCP)	45
5.2	Custo do Tratamento de Radioterapia	46
5.2.1	Custo de Falha do Tratamento	48
5.3	Fluxograma	48
6	RESULTADOS	51
6.1	Materiais e Métodos.....	51
6.2	Simulações numéricas.....	53
6.2.1	Protocolo 01: Câncer de cabeça e pescoço($\alpha\beta = 10\text{Gy}$)	55
6.2.2	Protocolo 02: Câncer de mama ($\alpha\beta = 10\text{Gy}$)	58
6.2.3	Protocolo 03: Melanoma ocular ($\alpha\beta = 10\text{Gy}$)	62
6.2.4	Protocolo 04: Câncer de pele ($\alpha\beta = 10\text{Gy}$)	65
6.2.5	Protocolo 05: Câncer de pulmão ($\alpha\beta = 10\text{Gy}$)	68
6.2.6	Protocolo 06: Câncer de próstata ($\alpha\beta = 3\text{Gy}$)	71
6.2.7	Comparação dos tratamentos	74

CONCLUSÕES.....	94
REFERÊNCIAS.....	97

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Esquema da divisão celular.....	6
Figura 1.2: Como o câncer se espalha.....	8
Figura 1.3: (a) Acelerador linear para terapia de radiação externa. (b) Aparelho utilizado em braquiterapia (LOPES, 2005).....	16
Figura 1.4: Fases do ciclo celular. A região entre a mitose (M) e a fase G_2 é o período em que a célula é mais radiosensível as irradiações. (Hall, 1994).....	19
Figura 1.5: Esquema do mecanismo de lesão celular (Hall, 1994).....	20
Figura 3.1: Trajetórias temporais do sistema de crescimento do tumor descrito pelo sistema (3.3).....	29
Figura 4.1: (a) Curva de sobrevivência clássica para um regime multi-fracionado. (b) Relação dose-resposta clássica para tumores e tecidos normais de resposta precoce (A) e tecidos normais de resposta tardia (B) (CURY e SOUHAMI, 2004).....	36
Figura 5.1: Fluxograma do programa utilizado para testar os modelos determinados.....	49
Figura 6.1: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 01 – Câncer de cabeça e pescoço. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (36 frações de 0.83 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (30 frações de 1 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (30 frações de 1.3 Gy). (d) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (10 frações de 3Gy).....	56
Figura 6.2: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 01 – Câncer de cabeça e pescoço. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de	

- tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.....58
- Figura 6.3: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 02 – Câncer de mama.(a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (60 frações de 1 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (50 frações de 1,15 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (20 frações de 3 Gy).....60
- Figura 6.4: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 02 – Câncer de mama.(a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.....61
- Figura 6.5: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 03 – Melanoma Ocular. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (21 frações de 0,95 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (20 frações de 1 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (16 frações de 1,25 Gy) (d) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (8 frações de 2,5 Gy).....63
- Figura 6.6: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 03 – Melanoma ocular. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.....64
- Figura 6.7: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 04 – Câncer de pele.(a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (60 frações de 0,66 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (36 frações de 1,11 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (50 frações de 0,8 Gy).....66
- Figura 6.8: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 04 – Câncer de pele(a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.....67

- Figura 6.9: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 05 – Câncer de pulmão. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (30 frações de 1 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (24 frações de 1,25 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (28 frações de 1,10 Gy). (d) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (10 frações de 3Gy).....69
- Figura 6.10: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 05 – Câncer de pulmão. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.70
- Figura 6.11: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 06 – Câncer de próstata. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (75 frações de 0,88 Gy).(b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (20 frações de 3,3 Gy).(c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (55 frações de 1,2 Gy).....90
- Figura 6.12: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 06 – Câncer de próstata. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.....91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1: Exames de detecção para diagnóstico precoce de alguns cânceres.....	11
Quadro 6.1: Protocolo 01 – Câncer de cabeça de pescoço.....	55
Quadro 6.2: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 01 – câncer de cabeça e pescoço.	57
Quadro 6.3: Protocolo 02 - Câncer de Mama	59
Quadro 6.4: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 02 - câncer de mama.	60
Quadro 6.5: Protocolo 03 – Melanoma Ocular.....	62
Quadro 6.6: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 03 – Melanoma ocular.	64
Quadro 6.7: Protocolo 04 – Câncer de pele.....	65
Quadro 6.8: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 04 – câncer de pele.	67
Quadro 6.9: Protocolo 05 – Câncer de pulmão.....	68
Quadro 6.10: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 05 – câncer de pulmão.....	70
Quadro 6.11:Protocolo 06 – Câncer de Próstata.....	71

Quadro 6.12: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 06 – câncer de
prostata.....73

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Índice α/β para tecidos normais e tumores. * Valor expresso em Gy. ** Limite de intervalo de confiança de 95%, expresso em Gy.	37
Tabela 4.2: Valores de BED para uma dose total, $D = 60\text{Gy}$, usando a equação (4.10).	41
Tabela 4.3: Protocolos de tratamento por radioterapia.	44
Tabela 6.1: Tratamento com melhor custo benefício pra cada tipo de tumor.	75

LISTA DE SÍMBOLOS

DNA	Ácido Desoxirribonucléico.
PSA	Antígeno Prostático Específico.
M	Mitose
S	Fases de síntese de DNA
G_1	Fase do ciclo divisão celular
G_2	Fase do ciclo divisão celular
m	Massa de células replicativas.
γ	Taxa efetiva de crescimento de tumor.
n	Número de células diferenciadas (tecido morto).
y	Taxa de inibição devido à quantidade de tecido morto presente no tumor.
p	Probabilidade das células serem viáveis.
D	Dose total.
N	número de frações (modelo de potência).
T	tempo de tratamento total.
NSD	Constante proporcional ao tecido que esta sendo irradiado.
S	Fração de células sobreviventes.
$I(t)$	Células do sistema imunológico no momento t .
$T(t)$	Células do tumor no momento t .
$N(t)$	Células normais no momento t .
s	Taxa de afluência na ausência do tumor.
d_1	Taxa de morte das células imunológicas.
r_1	Taxa de crescimento de células tumorais.
r_2	Taxas de crescimento de células normais.
b_1	Capacidade de sobrevivência das células tumorais.
b_2	Capacidade de sobrevivência das células normais.

c_i	Coeficientes de competição entre as células.
ρ	Taxa de resposta imune.
α	Está relacionado com a declividade inversa da curva de resposete imune ($\alpha > 0$).
$I(0)$	Condições iniciais para as células imunológicas.
$T(0)$	Condições iniciais para as células tumorais.
$N(0)$	Condições iniciais para as células normais.
J	Matriz Jacobiana.
a_i	Taxa de morte celular.
LQ	Linear Quadrático.
LET	Transferência linear de energia.
$\alpha e \beta$	Constantes que representam o sistema biológico (Modelo LQ).
α/β	Define a sensibilidade do tecido ao tratamento, ou ainda, capacidade de reparo.
n	Número de aplicações.
d	Dose por fração.
G	Função de reparo celular.
F_i	Fração de morte celular a cada dose aplicada no local do tumor.
f_i	Fração diária de células mortas.
t_c	Período de crescimento.
t_t	Período de tratamento.
BED	Dose biológica efetiva.
ER	Efetividade relativa.
TCP	Probabilidade de cura do tumor.
C	Número de clonagens do tumor.
C_t	Número de células tumorais presentes.
C_0	Número de células iniciais do tumor.
E_t	Número de células tumorais sobreviventes após cada radiação.
C_{plan}	Custo do planejamento do tratamento
C_{frac}	Custo por fração.
C_{falha}	Custo de falha do tratamento.
C_{total}	Custo total do tratamento.
h	Passo de integração.
FN	Fração de células normais mortas.
FT	Fração de células tumorais mortas.

RESUMO

Nesse trabalho é proposta uma metodologia alternativa para o estudo do custo do tratamento do câncer através da radioterapia, com o objetivo de diminuir os efeitos indesejados causados pela radiação e obter um melhor custo-benefício para o paciente, a partir de resultados obtidos da modelagem matemática. O crescimento do tumor é simulado através do modelo matemático representado por um sistema de três equações diferenciais ordinárias no qual são consideradas células normais, imunológicas e tumorais. O efeito do tratamento por radioterapia é simulado pela aplicação do modelo linear quadrático, considerando-se diferentes protocolos de fracionamento da dose total administrada. O custo do tratamento é calculado utilizando-se um modelo no qual se considera a probabilidade de cura do tumor, o custo por fração de aplicação e o custo de falha do tratamento. Para comparação entre os diferentes protocolos de tratamento é usado o conceito de dose biológica efetiva. Com esses modelos, foram realizadas simulações a partir dos protocolos de tratamento padrões utilizados para diversos tipos de tumores. Os resultados mostram que a metodologia proposta pode descrever protocolos mais eficientes e com um menor custo do que os protocolos padrões usados atualmente. Além disso, permite avaliar o efeito de diferentes protocolos de tratamento sobre a evolução do tumor, podendo obter-se um tratamento menos agressivo ao paciente e que permita a cura em um menor tempo e com uma menor dose total de radiação.

Palavras-Chave: Crescimento do tumor, Radioterapia, Custo do Tratamento, Modelagem Matemática.

ABSTRACT

In this work we present a methodology for the investigation of costs of cancer treatment by radiotherapy, aiming to reduce the undesired effects of radiation and to obtain better results of the treatment. The tumor growth is simulated by using a mathematical model composed of three ordinary differential equations corresponding to the population of Normal (N), Tumoral (T) and Immune (I) cells. The effect of radiation over each type of cells is considered using the linear quadratic model applied for the various distinct treatment protocols investigated. Cost of treatment is obtained using a model based on the concept of tumor cure probability, cost per fraction and cost of failure. The concept of biological effective dose is used in order to compare different treatment protocols. We investigated different protocols currently used for various tumor types. Our results show that with this approach it is possible to obtain more efficient protocols with lower cost than those used. It is also possible to investigate the effect of fractionation protocols on the tumor evolution in order to obtain less aggressive protocols that are effective for patient cure with lower total dose and in smaller treatment time.

Keywords: Tumor growth, Radiotherapy, Cost of the Treatment, Mathematical Modelling.

INTRODUÇÃO

A palavra “câncer” sempre foi assustadora para todos. Houve uma época, não muito distante, em que o câncer não era apenas um diagnóstico, era um veredicto; como se a pessoa estivesse diante de um juiz severo que a pronunciasse culpada. Nos últimos anos, as formas de tratamento e de diagnóstico avançaram, mas mesmo assim o número de incidência de câncer tem aumentado significativamente, despertando interesse de vários autores no estudo dessa doença.

O câncer é um grupo de doenças caracterizado por um crescimento descontrolado de células anormais do organismo, essas, por sua vez, invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (metástases). Essa forma descontrolada dessas células se dividirem é provocada por mutações no DNA. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), há mais de 800 tipos de câncer já pesquisados. Cada tipo possui um comportamento diferente, logo se exigem tratamentos diferentes até mesmo em câncer do mesmo órgão.

Dispõe-se, atualmente, de várias modalidades de tratamento como a quimioterapia, a radioterapia, a cirurgia, a hormonioterapia e a imunoterapia, que podem ser usadas de forma isolada ou combinadas. Mesmo com todos esses tipos de tratamento, ainda busca-se o tratamento ideal para o problema do câncer; um mecanismo capaz de destruir as células tumorais sem prejudicar as células normais e ao mesmo tempo inibir e impedir a manifestação da agressividade da doença. Nesse trabalho, a radioterapia será a forma de tratamento abordada.

A radioterapia é um método que utiliza radiações ionizantes, capaz de destruir células tumorais e outras células do organismo; essas radiações danificam o material genético da célula do tumor, evitando que ela cresça e se reproduza. Porém, a eficácia desse tratamento depende de vários fatores, como a aplicação do tratamento, o grau de severidade da doença e a capacidade do sistema imunológico reagir à doença (PILLIS e RADUNSKAYA, 2003)

O uso de modelos matemáticos na prescrição do tratamento do câncer por radioterapia é muito pequeno, normalmente essa forma de tratamento segue prescrições padrões obtidas empiricamente. Isso se deve, em parte ao fracasso de formulações antigas e, em parte, pela falta de dados radiobiológicos precisos para pacientes individuais.

Um tratamento indicado para uma população de pacientes, geralmente não é aplicável para um paciente individual. Logo, a modelagem matemática é vista como uma poderosa ferramenta para a escolha do melhor protocolo de tratamento para um paciente, pois pode introduzir mudanças em diferentes aspectos como a dose por fração, a taxa de dose e o tempo total, bem como identificar protocolos perigosos, reduzir efeitos colaterais à radiação, otimizar resultados e diminuir custos. Na última década, uma variedade de estratégias para o tratamento do câncer, através da quimioterapia ou pela radioterapia, vem sendo estudada por muitos autores, baseadas nos modelos matemáticos de Pillis e Raduskaya (2003), Moonen e Bartelink (1994), Jones e Dale (2000), Fowler et al (2003), entre outros.

A dinâmica do crescimento, na maioria das vezes, é fundamentada em modelos clássicos, como o modelo de *interação* entre as espécies de Lotka Volterra, modelo logístico de Verhulst ou exponencial de Gompertz (SILVEIRA, 2007). No trabalho de Pillis e Raduskaya (2003) foi atribuído o crescimento de tumores e a resposta imune a um modelo no qual são representadas a interação entre as células normais (N), tumorais (T) e imunológicas (I) presentes no organismo, por um conjunto de três equações diferenciais ordinárias. Esse modelo foi aplicado pelos autores para descrever o tratamento por quimioterapia, não focalizando um tipo de tumor particular. Nele é possível incluir efeitos biológicos como a agressividade do tumor e o estado do sistema imunológico do paciente. Em princípio, pode-se também incluir outros aspectos como a reoxigenação, a repopulação e o reparo, mas isso não será considerado no presente trabalho.

Para tratamento do câncer por radioterapia, Douglas e Fowler (1976) apresentam o modelo linear quadrático (LQ), modelo esse amplamente utilizado na literatura para descrever os efeitos biológicos da morte celular por radiações ionizantes, usando um número mínimo de parâmetros ajustáveis, os quais são determinados empiricamente a partir de experimentos *in vivo* ou em laboratório.

Em trabalhos anteriores como o de Saute (2006), encontra-se um estudo de modelos matemáticos para descrição do crescimento de tumores. No trabalho de Silveira (2007), apresenta-se análises dos diferentes tipos de protocolos de fracionamento e do controle ótimo para o crescimento do câncer de próstata, usando o controle linear *feedback*. Em Stiegelmeier (2007), o controle linear *feedback* é aplicado para sistemas não lineares e é feita, também, análise dos diferentes tipos de protocolos de fracionamento, mas para todos os tipos de cânceres.

O controle ótimo é uma área multidisciplinar e surgiu como uma generalização do cálculo das variações. Esse constitui uma das metodologias que permite resolver problemas de otimização em espaços de dimensão infinita. Uma metodologia para encontrar o controle ótimo linear *feedback* foi proposta por Rafikov e Baltazar (2005). Eles encontraram as condições que garantem a

aplicação do controle linear em sistemas não-lineares. No controle *feedback* ou controle com realimentação, a função do controle depende do tempo e de variáveis de estado. Esse tipo de controle pode ser aplicado para qualquer condição inicial.

No trabalho de Moonen e Bartelink (1994), encontram-se várias estratégias de protocolos de fracionamento, baseados em considerações radiobiológicas e testadas clinicamente. Para Cury e Souhami (2004), o fracionamento possui um papel fundamental na radioterapia, fornecendo uma vantagem terapêutica no controle do tumor e no estudo das complicações finais do tratamento. O fracionamento permite a recuperação dos tecidos normais entre os tratamentos (re-população), diminui a morbidade aguda da radiação (reparo), permite a morte celular em diferentes momentos do ciclo celular (redistribuição) e aumenta a diferença na taxa de recuperação entre células normais e tumorais, ocorrendo uma melhor oxigenação após cada fração (reoxigenação).

Em Jones e Dale (1998), apresenta-se uma metodologia baseada no conceito da probabilidade de cura do tumor (TCP), através da distribuição de Poisson, para a obtenção de um protocolo de tratamento com menor custo. Para esses autores, análises econômicas são requeridas para fazer comparações coerentes entre os diferentes protocolos de fracionamento e para argumentações prévias de tentativas clínicas finais. O custo do tratamento do câncer pode ser influenciado através de modificações no método de fracionamento, e qualquer melhoria no controle da doença poderá, em princípio, ser traduzida como uma economia de custo para o paciente.

O objetivo do presente trabalho é aplicar a modelagem matemática do tratamento de câncer por radioterapia para obter estimativas sobre o custo de um determinado protocolo de tratamento. A evolução do tumor durante o tratamento é obtida pelo acoplamento entre o modelo da dinâmica de crescimento de tumores e o modelo linear quadrático. O custo do tratamento será calculado através do conceito da probabilidade de cura do tumor (TCP), considerando o número células tumorais sobreviventes após cada aplicação da radiação. Diferentemente dos trabalhos anteriores encontrados na literatura (JONES e DALE, 1996), no qual o número de células tumorais é aproximado por uma distribuição de Poisson, nesse trabalho utiliza-se o número de células tumorais fornecida pelo modelo de crescimento do tumor.

Com essa metodologia, pode-se comparar diversos protocolos de tratamento para qualquer tipo de câncer, para obtenção do melhor protocolo de fracionamento, ou seja, o protocolo que obtenha o controle do tumor a níveis abaixo dos danos letais ao organismo humano com o menor custo de tratamento. Neste trabalho, serão comparados os protocolos de fracionamento propostos por Stiegelmeier (2007).

A dissertação está organizada da seguinte forma. No primeiro capítulo, será feita uma abordagem geral sobre o câncer e sobre o tratamento por radioterapia. Será comentado sobre a

importância do sistema imunológico, a descoberta sobre a terapia de radiação, os princípios básicos da radioterapia e o cálculo do custo do tratamento.

No segundo capítulo, será feita uma análise sobre a importância da modelagem matemática, principalmente no tratamento do câncer por radioterapia. Serão apresentados alguns exemplos de modelos de crescimento de tumores e de modelos de resposta radiobiológica.

No terceiro capítulo, apresentar-se-á um modelo matemático utilizado para descrever a dinâmica de crescimento de tumores proposto por Pillis e Raduskaya (2003), analisando a influência de todos seus parâmetros e a determinação dos pontos de equilíbrio do sistema.

No quarto capítulo, mostrar-se-á o modelo linear quadrático (LQ), modelo matemático amplamente utilizado na literatura para descrever os efeitos radiobiológicos das radiações ionizantes. Será descrito, também, o conceito da dose biológica efetiva (BED). Algumas modalidades de fracionamento utilizadas atualmente nos tratamentos por radioterapia serão comentadas.

No quinto capítulo, será apresentado um modelo matemático para o cálculo do custo do tratamento por radioterapia, baseado na metodologia proposta por Dale e Jones (1996). Nessa metodologia utiliza-se o conceito de probabilidade de cura do tumor (TCP), o qual será descrito nesse capítulo.

No sexto capítulo, serão analisados e comparados protocolos padrões de fracionamento para vários tipos de cânceres, através de uma metodologia alternativa a partir dos resultados obtidos na modelagem matemática. Serão realizadas simulações a partir dos protocolos de tratamentos padrões, com objetivo de reduzir a dose total, a fração de morte celular, o tempo do tratamento e encontrar o menor custo do tratamento.

O último capítulo será destinado às conclusões do trabalho e à sugestão de trabalhos futuros.

1 TRATAMENTO DO CÂNCER

O câncer, por muitos anos, era tido como um problema não apenas orgânico, mas um estigma que causava muito sofrimento para o paciente. Essa situação vem sendo amenizada, aprendeu-se mais sobre a doença, e as formas de tratamento estão aumentando a cada dia.

Nem todo o tumor é câncer. A palavra tumor corresponde ao aumento de volume observado numa parte qualquer do corpo. Quando o tumor se dá por crescimento do número de células, ele é chamado de neoplasia, que pode ser benigna ou maligna. Ao contrário do câncer, que é neoplasia maligna, as neoplasias benignas têm seu crescimento de forma organizada, em geral lento, e o tumor apresenta limites bem nítidos. Elas tampouco invadem os tecidos vizinhos ou desenvolvem metástases (CLARK, 1997).

Neste capítulo apresenta-se um enfoque geral sobre o câncer, bem como informações sobre a radioterapia, tratamento proposto neste estudo. Alguns pontos importantes para este trabalho serão comentados com mais ênfase, como os princípios básicos da radioterapia e o cálculo do custo do tratamento.

1.1 Câncer: um enfoque geral

O câncer é o nome dado para um grupo de doenças que têm em comum o crescimento descontrolado de células anormais do organismo; essas, por sua vez, invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástases) para outras regiões do corpo. Além disso, essas células não morrem como células normais, elas se proliferam continuamente produzindo mais células anormais. A figura 1.1 mostra um esquema de como as células anormais multiplicam-se sem controle.

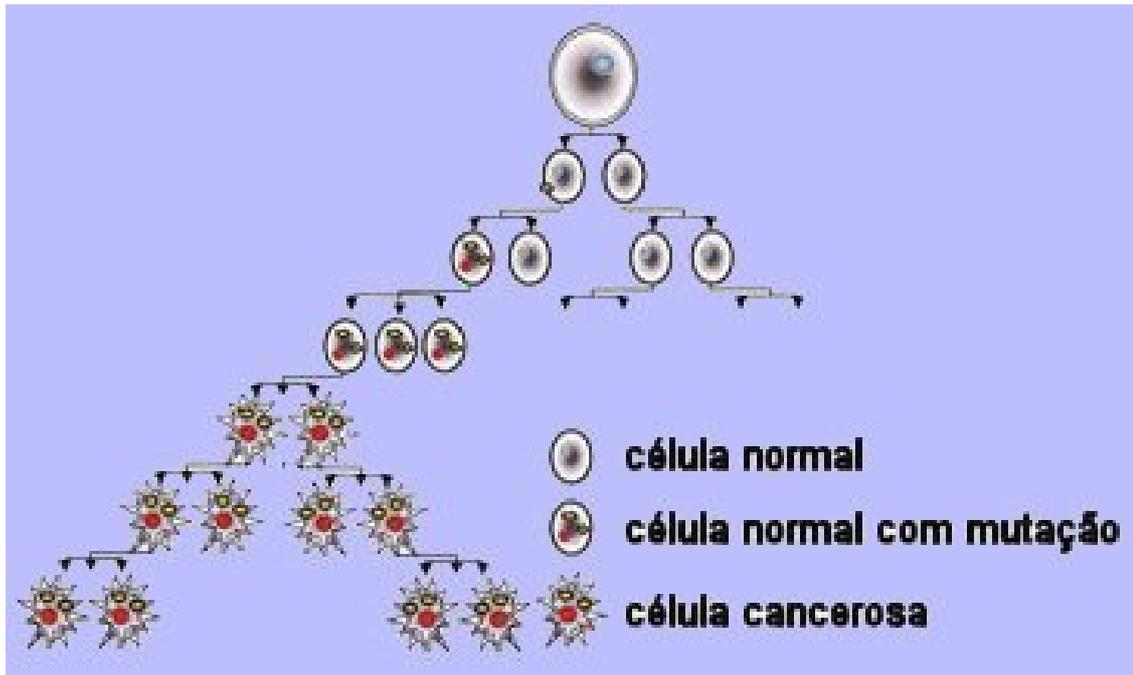


Figura 1.1: Esquema da divisão celular.

Observa-se na figura 1.1 que de uma única célula normal se originam duas células normais, e assim sucessivamente, até que em determinado momento surge uma célula defeituosa, reproduzindo-se rapidamente, formando mais e mais células cancerosas.

A forma descontrolada de essas células se dividirem é provocada por danos no DNA. Esses danos são mutações no DNA, que ocorrem tanto por fatores internos quanto externos. Na maioria dos casos, essas mutações são causadas por fatores ambientais como, por exemplo, fumo, vírus, alimentação e excesso de exposição ao sol. Os casos de câncer relacionados exclusivamente por fatores hereditários, familiares e étnicos são raros.

Em idosos, a frequência de casos de câncer é maior. Isso se deve, em partes, pelas mudanças nas células que aumentam a susceptibilidade à transformação, produzidas pelo envelhecimento, juntamente com o fato de as células dessa faixa etária terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco. Ao mesmo tempo, a agressividade da doença é muito maior entre os jovens devido à força dos hormônios.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), há mais de 800 tipos de câncer já pesquisados. Cada tipo possui um comportamento diferente, logo se exigem tratamentos diferentes até mesmo em câncer do mesmo órgão. As principais modalidades de tratamentos de câncer, atualmente, são: a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia.

- **Cirurgia:** é uma forma local de tratamento através da retirada de um tumor. A cirurgia pode ser curativa, paliativa ou reconstrutiva. O tratamento curativo tem como objetivo remover todo

tecido doente e o mínimo possível de tecido sadio. Em geral, os casos iniciais são os melhores candidatos a um procedimento cirúrgico, pois apresentam os melhores índices de cura. A cirurgia paliativa visa reduzir o tumor, retardar a evolução da doença ou controlar sintomas ou complicações, e para alívio da dor através da descompressão dos órgãos vitais. A cirurgia também pode ser indicada para a reconstrução e/ou restauração de aparência ou função. Algumas vezes, a cirurgia não é suficiente para eliminar a doença completamente. Nesses casos associam-se outras modalidades como radioterapia ou a quimioterapia.

- Quimioterapia: é uma forma de tratamento em que se utilizam medicamentos chamados quimioterápicos. Essas drogas atuam no organismo combatendo as células doentes, destruindo ou controlando o seu desenvolvimento. A maioria dos pacientes toma uma combinação de medicamentos. Ela é indicada para eliminação do tumor (curativa), para depois da cirurgia curativa para prevenção de metástases (adjuvante), para redução parcial do tumor, como preparação para cirurgia ou radioterapia (neoadjuvante) e para amenizar efeitos e complicações da doença (CLARK, 1997).

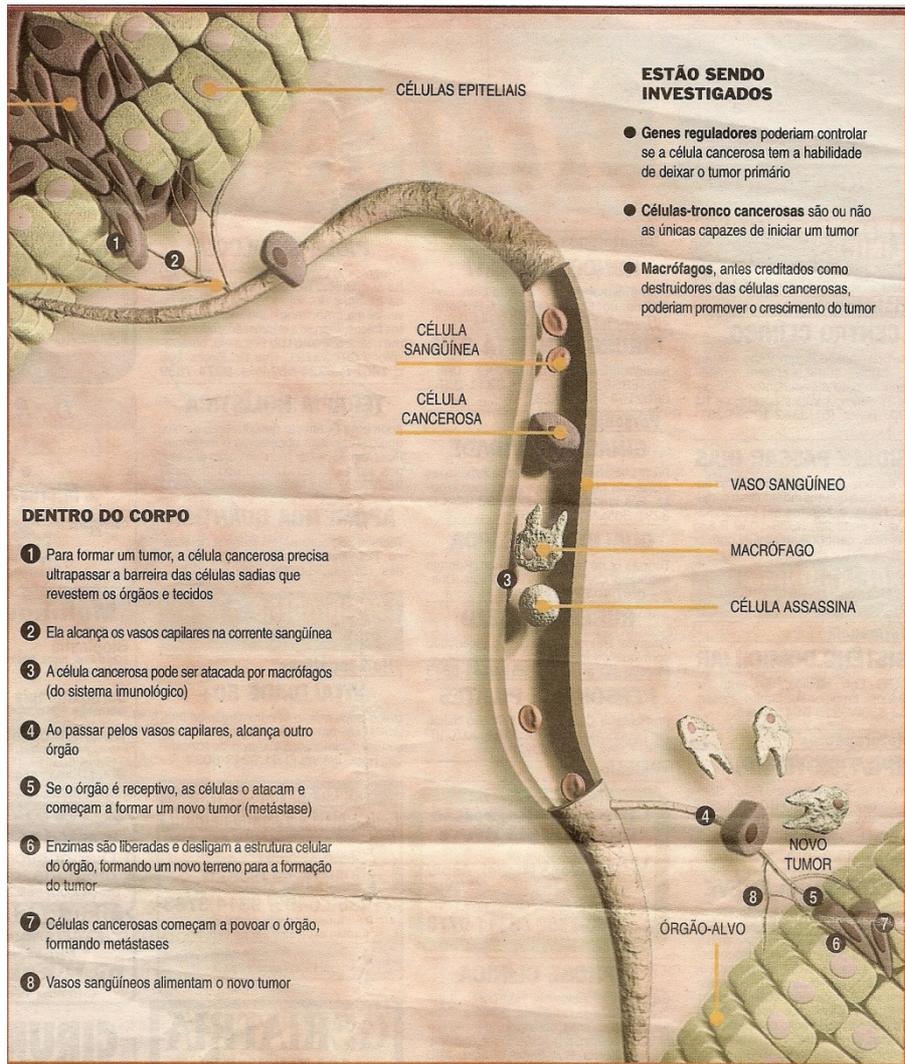
- Radioterapia: é um método de tratamento que emprega feixes ionizantes para destruir células tumorais. Em geral, o tratamento é feito de maneira fracionada, ou seja, o paciente vai receber aplicações diárias de uma dose da radiação, durante um intervalo de tempo pré-determinado. A radiação danifica tanto células tumorais quanto células saudáveis, alterando o material genético evitando que elas cresçam e se reproduzam. Mas, como as células tumorais possuem um crescimento mais rápido que as normais, seu efeito deletério é maior. Esse tratamento tem papel fundamental no controle local do câncer, pois estima-se que 60% dos pacientes com câncer necessitem de radioterapia durante o curso de sua doença.

- Hormonioterapia: esse tratamento tem como finalidade a utilização de medicamentos que impeçam que os hormônios naturais do corpo atinjam as células do câncer, deixando de estimular o crescimento e permitindo, então o controle da doença. Este método é mais eficiente em câncer de mama e do endométrio. Pode ser utilizado como tratamento exclusivo, mas geralmente é associado com outras modalidades de tratamento.

Mais de 80% dos cânceres aparecem nas células epiteliais que revestem os órgãos. Ratifica-se que menos de 10% das mortes por câncer são causadas pelo tumor primário. O restante ocorre em função de metástases em locais vitais, como cérebro, pulmão, ossos e fígado.

1.1.1 Metástases

Metástase é a formação de uma nova lesão tumoral, a partir da primeira, mas sem continuidade entre as duas. Para formar as metástases, as células cancerosas precisam desenvolver muitas alterações genéticas. A figura 1.2 mostra como acontecem as metástases.



Fonte: Zero Hora, Caderno Vida, 02 de setembro 2006.

Figura 1.2: Como o câncer se espalha.

Observa-se na figura 1.2 que para formar um tumor, a célula cancerosa precisa ultrapassar a barreira das células saudáveis que revestem os órgãos e tecidos, ou seja, quebrar ligações celulares e tecidos de conexão, mudar aparência e criar “pernas” que possam impulsioná-la para fora do tecido (1). Feito isso, elas passam para um vaso capilar, entrando na corrente sanguínea (2). Elas podem ser atacadas por macrófagos, os glóbulos brancos do sistema imunológico (3). Se as células

malignas sobrevivem, elas se unem aos vasos capilares de um órgão externo ao local onde estavam (4). Algumas morrem imediatamente, outras se dividem algumas vezes e morrem, e outras permanecem dormentes. As células cancerosas sobreviventes regeneram-se, atacam o órgão, se este for receptivo, e começam a formar um novo tumor – metástase (5). Nesta etapa, os exames de diagnóstico visualizam o tumor. Na medida em que a metástase cresce, células normais são comprimidas, comprometendo as funções do órgão (6-7). Esse novo tumor é, então, alimentado pelos vasos sanguíneos (8).

Como já mencionado, para um tumor se alastrar para outros órgãos, esses locais precisam ser respectivos a ele. Por exemplo, o tumor de mama tende a seguir para os pulmões; o tumor de próstata, para os ossos. Os cientistas ainda não descobriram o que torna certos órgãos receptivos ao crescimento de metástases, enquanto outros não o são.

1.1.2 Sintomas

Inúmeros sintomas podem ser descritos para esta doença, devido aos diversos tipos de câncer existentes. Sintomas comuns para todos eles são perda de peso, fraqueza, febre e dor persistentes.

O desenvolvimento de tosse que dura mais do que duas semanas é outro sinal importante, juntamente com rouquidão prolongada, que pode indicar uma neoplasia de pulmão, laringe, ou tireóide. Essa tosse e rouquidão podem sugerir estágios mais avançados da doença e, por isso, a procura de um médico deve ser rápida.

Muitos tumores podem ser sentidos através da pele, principalmente na mama, nos testículos ou partes moles do corpo. Também o aparecimento de gânglios (nódulos) como, por exemplo, nas axilas ou no pescoço, pode indicar que algo não vai bem. Algumas vezes, além de nódulos há uma secreção sanguinolenta que sai pelo mamilo, sinal que pode identificar um câncer de mama.

Outro sintoma muito comum é a mudança no hábito intestinal ou urinário. Diarréia de longa duração e constipação crônica podem ser sintomas de câncer de cólon ou reto. A avaliação médica é importante, pois o tratamento sintomático com laxativos ou constipantes pode retardar o diagnóstico. Dificuldade de urinar, sangramento nas fezes ou na urina, pode significar câncer de próstata ou bexiga.

Dificuldades na digestão ou para engolir podem indicar câncer de esôfago, estômago ou faringe (o tubo que conecta a boca ao esôfago). Geralmente quando esses sintomas estão presentes, o tumor pode estar num estágio mais avançado.

Lesões como verrugas ou manchas que mudam de cor perdem a definição das bordas, sangram, ou crescem podem significar melanoma, uma doença bastante agressiva, mas com altas taxas de cura se tratadas precocemente.

1.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico de um câncer começa com a história e o exame físico. Esses procedimentos auxiliam o médico a avaliar se há risco de câncer e a decidir quais são os exames necessários, pois cada câncer segue um padrão próprio de crescimento e de disseminação.

Os exames de detecção precoce tentam identificar o câncer antes de produzir sintomas (Quadro 1.1). Se em algum desses der resultado positivo, serão necessários outros exames para a confirmação do diagnóstico. Muitas vezes, esses exames de detecção produzem resultados falso-positivos, que sugerem a presença do tumor, quando na realidade não existe, acarretando repercussões psicológicas ou físicas e altos custos, devido à realização de outros exames caros. Também, esses exames de detecção podem produzir resultados falso-negativos, criando uma falsa sensação de segurança para o paciente.

Procedimento	Freqüência	Procedimento	Freqüência
Câncer de Pulmão		Câncer de Próstata	
- Radiografia do tórax; - Citologia do escarro.	- Não recomendado como rotina.	- Exame retal; - Dosagem do antígeno prostático específico no sangue (PSA).	- Anualmente após os 50 anos;
Câncer de Reto e Cólon		Câncer de Colo Uterino	
- Pesquisa de sangue oculto nas fezes; - Exame retal; - Sigmoidoscopia.	- Anualmente após 50 anos; - Anualmente após 40 anos; - A cada a três a cinco anos após os 50 anos.	- Exame Papanicolau.	- Anualmente entre os 18 e 65 anos. Após três ou mais exames normais consecutivos, o exame pode ser realizado menos freqüentemente.
Câncer de Mama		Câncer de Colo Uterino, Útero e Ovário	

<ul style="list-style-type: none"> - Auto Exame das Mamas; - Exame físico das mamas; - Mamografia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mensalmente após 18 anos; - A cada três anos entre os 18 e 40 anos e, em seguida, anualmente; - Exame de referência inicial entre os 35 e 40 anos; a cada um a dois anos entre os 40 e 49 anos; e anualmente após os 50 anos 	<ul style="list-style-type: none"> - Exame de pelve 	<ul style="list-style-type: none"> - A cada um a três anos entre os 18 e 40 anos e, em seguida, anualmente
---	--	--	---

Fonte: <http://www.msdbrazil.com/msdbrazil/patients/manual>

Quadro 1.1: Exames de detecção para diagnóstico precoce de alguns cânceres

Observam-se no quadro 1.1 alguns exames e a frequência em que devem ser realizados para o diagnóstico precoce do câncer. Nas mulheres, o exame de detecção mais usado é o Papanicolau e a mamografia; e nos homens, o PSA e a pesquisa de sangue oculto nas fezes, sendo que o mesmo, não pode ser visto a olho nu. Alguns exames de detecção precoce podem ser realizados em casa. Como por exemplo, o auto-exame mensal das mamas, o exame periódico da boca e o exame periódico dos testículos que, quando precocemente diagnosticado, é um dos cânceres mais curáveis.

Como existem muitos tipos diferentes de câncer e os seus tratamentos variam, o diagnóstico e a determinação do tipo específico são essenciais. São realizadas, então, as biópsias, onde uma amostra do tumor suspeito é retirada e passa por um exame microscópico. Segundo Berkow (2005), em até 7% dos pacientes com câncer, os exames identificam metástases antes mesmo da identificação do câncer original. Geralmente, o médico procura identificar o tumor primário quando o seu tratamento pode influir de modo significativo na sobrevida. A investigação não tem sentido se a identificação do tumor primário não altera o esquema terapêutico. São realizados, também, exames de estadiamento para determinar a localização do tumor, seu tamanho e sua disseminação.

Diagnosticar o câncer nos estágios iniciais é fundamental para o sucesso do tratamento, pois ele pode ser tratado antes da ocorrência de metástases.

1.1.4 Estadiamento

O estadiamento é uma avaliação clínica capaz de permitir uma noção do grau de extensão da neoplasia para cada caso, auxiliando em condutas e definindo prognósticos. Ele é fundamental para se determinar a possibilidade de cura, pois permite ao médico fazer um tratamento cuidadosamente planejado.

Existem vários sistemas para estadiamento de câncer, sendo o mais simples deles o que classifica neoplasias malignas em:

- Doença localizada: Tumor confinado ao órgão de origem;
- Doença regional: Neoplasia ultrapassa o órgão de origem, porém sem metástases;
- Doença sistêmica: Metástases.

O sistema de estadiamento mais usado para classificação de tumores malignos é TNM (SILVEIRA, 2007). Esse sistema foi desenvolvido por Pierre Denoix (França), entre os anos de 1943 e 1952 e publicado pela União Internacional contra o Câncer - UICC, para descrever os estágios do mesmo e os tratamentos mais comuns. O TNM é dividido em três componentes:

- T se refere ao tamanho do tumor primário;
- N descreve a extensão do envolvimento do nódulo linfático;
- M presença ou ausência de metástases.

1.1.5 Prevenção

Algumas mudanças no estilo de vida e exposições ambientais podem evitar o aparecimento de câncer. Evitar o consumo excessivo de álcool, o tabagismo, o sedentarismo e manter o peso corporal recomendado contribuem para a redução do risco de certos tipos de câncer, já que obesidade é responsável por cerca de 1/3 dos cânceres.

Estudos demonstram que o consumo de frutas e vegetais pode reduzir as chances de câncer em pelo menos 40%. Por outro lado, o consumo de carne vermelha e a ingestão inadequada de ácido fólico têm sido associados com um risco maior de câncer de intestino.

Atualmente, usam-se substâncias sintéticas ou naturais para reduzir, suprimir, ou impedir o processo de evolução do câncer, a quimioprevenção. Inúmeros estudos têm sido feito em busca dessas substâncias, como o uso do tamoxifeno para reduzir o risco de câncer de mama em mulheres de alto risco, os inibidores da COX-2 (antiinflamatórios seletivos) para reduzir o risco de câncer de intestino e a finasterida para reduzir o risco de câncer de próstata. Estão sendo

desenvolvidas também, vacinas para prevenção de infecções por agentes oncogênicos (como por exemplo, o vírus do HPV, cuja infecção predispõe ao câncer do colo do útero).

1.2 Sistema imunológico

A resposta do sistema imunológico se dá pela imunidade humoral (dependente de anticorpos) e pela imunidade celular (dependente de células). A maior parte da proteção do organismo contra o câncer é realizada diretamente pelas células do sistema imune e não pelos anticorpos que circulam no sangue. Por exemplo, a presença de antígenos tumorais sobre as células cancerosas pode ativar determinados leucócitos (linfócitos e, em menor grau, monócitos), que realizam uma vigilância imunológica, buscando as células cancerosas e destruindo-as.

O sistema imune no controle do desenvolvimento das células cancerosas é fundamental. Dados estatísticos mostram que o câncer apresenta uma probabilidade 100 vezes maior de ocorrer em indivíduos que fazem uso de medicamentos que inibem o sistema imune (por exemplo, causa de um transplante de órgão ou de uma doença reumática) do que em pessoas com sistema imune normal (BERKOW, 2005).

O baço é um dos órgãos responsáveis pela vigilância imunológica contra o câncer, pois é capaz de reconhecer certas substâncias estranhas ao organismo. Substâncias estranhas reconhecidas e marcadas pelo sistema imune do corpo para serem destruídas são os antígenos, os quais são encontrados sobre a superfície de todas as células, mas, normalmente, o sistema imune não reage contra suas próprias células. Quando uma célula torna-se cancerosa, novos antígenos (não familiares para o sistema imune) aparecem sobre a sua superfície; o sistema imune, então, considera esses antígenos tumorais como estranhos e pode ser capaz de conter ou de destruir as células cancerosas. Contudo, nem sempre o sistema imune consegue destruir todas as células cancerosas. Em alguns casos, a resposta imunológica pode falhar por diversos fatores, como: a idade (sistema imunológico imaturo ou senil); massa tumoral muito pequena (insuficiente para estimular a resposta imune) ou muito grande (superando a capacidade do sistema); liberação de substâncias pelas células tumorais (suprimem a atividade imunológica); cópia de substâncias produzidas pelas células normais (dessa forma as células tumorais conseguem escapar da detecção); e pelo próprio tratamento (CLARK, 1997).

1.3 Radioterapia

1.3.1 A descoberta: um breve relato histórico

A evolução da radioterapia ao final do século XIX e ao longo do século XX foi marcada por três grandes aquisições da ciência: descoberta do raio X, descoberta da radioatividade natural e produção de elementos radioativos artificiais.

Em 1895, o físico alemão Wilhelm C. Roentgen estava fazendo experiências em tubos de raios catódicos (elétrons), Era um tipo de vidro, dentro do qual um condutor metálico aquecido emitia elétrons, então chamados raios catódicos, a outro condutor. Na escuridão do laboratório de uma universidade alemã, Roentgen notou um brilho em uma placa de material fluorescente que se encontrava a pouca distância do tubo, e mesmo com esse tubo recoberto com papel preto, o brilho persistia. Ele atribuiu este “brilho” a uma energia que saía do tubo e também atravessava o papel preto. A esta energia, Roentgen deu o nome de raio “X” – símbolo usado na ciência para designar o desconhecido. (SCAFF, 1980)

O segundo passo de Roentgen, neste mesmo ano, foi a utilização de uma placa fotográfica em lugar da peça de vidro, cujo resultado foi a visualização dos ossos da mão de sua mulher. Esta foi a primeira radiografia humana.

No ano de 1896, a radioatividade foi descoberta pelo físico francês Antonie Henry Becquerel, que identificou o urânio. Neste mesmo ano, tornou-se óbvio que os raios-X poderiam produzir danos biológicos na forma de avermelhamento da pele, úlceras e assim por diante.

O uso do raio X transformou-se em uma ferramenta para diagnósticos na medicina. Vários clínicos começaram a desenvolver suas experiências com o uso desta terapia para tumores malignos. Também, em 1896, Lister, na Inglaterra, e Grubbe e Ludlam, nos Estados Unidos sugeriram que os raios-X poderiam ser úteis no tratamento do câncer. As primeiras tentativas falharam, entretanto, hoje a terapia de radiação é reconhecida como um importante instrumento no tratamento de muitos tipos de câncer.

No início de 1898, o casal Marie e Pierri Curie, identificaram outros dois elementos radiativos, o polônio e o rádio. Foi ela uma das promotoras da utilização do rádio no tratamento de câncer. O casal Irene Curie e Frédéric Joliot, em 1934, produziu pela primeira vez, um elemento radioativo em laboratório.

Em 1918, Friedrich e Kröning mostraram que, para a mesma dose de exposição, o efeito produzido varia com o fracionamento e o tempo total. A primeira demonstração experimental do

benefício terapêutico do fracionamento veio do trabalho de Regaud e Ferroux em 1927 (MOONEN e BARTELINK, 1994).

Em 1929, num tratamento de câncer de língua, Coutard alcançou as primeiras curas de tumores, usando regime de baixas taxas de doses fracionadas. Ele explorou a capacidade tumoral poupando os tecidos normais, à custa de uma análise criteriosa da dose administrada diariamente ao longo de várias semanas. Essas doses eram adaptadas individualmente dependendo da pele dos pacientes e da reação da mucosa.

Em 1944, Strandqvist publicou resultados de observações clínicas que relacionavam o efeito da radiação e da dose em relação a sua administração e sua distribuição no tempo.

Em 1976, Fowler publicou os seus resultados experimentais com ratos em laboratórios e apresentou o primeiro modelo matemático capaz de descrever de forma eficiente a morte celular radio-induzida.

Em 2003, Xiangkui Mu et al. estudou o efeito da fração de tempo na radioterapia intensiva modulada (IMRT). Para a simulação de situações clínicas, foram utilizadas células do fígado de um hamster chinês. Os resultados experimentais foram verificados e validados através do modelo linear quadrático, que é o modelo mais usado na literatura para descrever o efeito da morte celular radio-induzida. Neste mesmo ano, Fowler et al. defendeu o uso do hipofracionamento como nova forma de tratamento de radioterapia, principalmente para o câncer de próstata. Testes realizados para este tipo de câncer mostraram que o hipofracionamento apresenta um maior ganho terapêutico, bem como vantagens econômicas e logísticas.

1.3.2 O que é a radioterapia?

A radioterapia é um método de tratamento de caráter local e regional, que utiliza equipamentos de radiação ionizante e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo cuidadosamente demarcadas. A radiação danifica o material genético do tumor, evitando que ele cresça e se reproduza. O número de aplicações e a dose necessária podem variar de acordo com a extensão, a localização e o estado de saúde do paciente. Atualmente, a radioterapia é uma técnica de precisão, que atinge de forma eficaz as células doentes, causando menor dano possível às células circunvizinhas. Entretanto, eficácia deste tratamento depende de vários fatores como, por exemplo, a aplicação do tratamento, o grau de severidade da doença e a capacidade de o sistema imunológico reagir à doença.

A maioria das radioterapias é feita usando feixes de raios-X de alta energia, com maior intensidade do que aqueles usados para fazer radiografias comuns. Os raios-X usados em radioterapia também são administrados em tempo maior, comparado a menos de um segundo como nas imagens diagnósticas. Esses feixes irradiam sua energia nas células dos tecidos que passam. Durante a exposição à radiação, o paciente não sente nada, a única diferença dos raios-X comum é que a radioterapia é mais demorada. Ela é indicada para o tratamento de tumores sólidos e também para tratar de leucemias e linfomas. Pode ser usada isoladamente ou combinada com a cirurgia e a quimioterapia.

Há duas modalidades distintas de tratamento em radioterapia:

- Teleterapia ou radioterapia externa: é quando uma fonte externa é colocada à distância do paciente, através de um aparelho emissor de radiação (Figura 1.3(a)). Esta radiação atinge toda estrutura que estiver no trajeto do tumor, como órgãos e tecidos normais. É a forma mais comum de tratamento radioterápico.
- Braquiterapia ou radioterapia de contato: é quando a fonte de radiação é colocada no interior do corpo do paciente. Materiais radioativos são colocados em contato com o tumor, liberando doses de radiação diretamente sobre ele, afetando ao mínimo os órgãos e tecidos normais mais próximos (Figura 1.3(b)).



(a)



(b)

Figura 1.3:(a) Acelerador linear para terapia de radiação externa. (b) Aparelho utilizado em braquiterapia (LOPES, 2005).

A quantidade de energia cedida a uma determinada quantidade de matéria pela radiação ionizante é chamada de dose absorvida, a qual é expressa por uma unidade especial, o rad (Radiation Absorbed Dose ou Dose Absorvida de Radiação). No sistema internacional, a unidade é J/kg a que foi dado o nome de Gray (Gy). Um gray equivale a cem rads.

Estima-se que mais da metade dos pacientes com câncer são tratados com radiações. A radioterapia pode fazer com que o tumor desapareça e a doença fique controlada, ou até mesmo curada (curativa), porém quando não é possível obter a cura, a radioterapia pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida. Ela pode ter como objetivo a diminuição do tamanho do tumor (remissiva) e o alívio de sintomas (paliativa) como hemorragias, dores fortes. A radioterapia também é utilizada quando não há volume tumoral presente, quando existem apenas células cancerosas dispersas (profilática).

1.3.3 Efeitos colaterais da radioterapia

A radiação usada para destruir células cancerosas, também afeta as células saudáveis, causando efeitos colaterais. Estes efeitos não são obrigatoriamente apresentados por todas as pessoas que fazem radioterapia, uma vez que dependem da área tratada e a forma de resposta do organismo ao tratamento. Assim, alguns pacientes podem apresentar efeitos colaterais mais severos enquanto outros não apresentam sintoma algum.

Entre os efeitos colaterais mais comuns, destacamos: feridas na boca, vermelhidão da pele, diarreia, dor para urinar, boca seca, febre, cansaço e perda do apetite. Essas reações, geralmente, aparecem na terceira semana de aplicação e desaparecem poucas semanas depois de terminado o tratamento. Em alguns pacientes esses efeitos colaterais podem durar anos após a radioterapia.

1.3.4 Princípios básicos em radioterapia

Conforme visto anteriormente na seção 1.3.2, o objetivo da radioterapia é a morte celular principalmente de células cancerosas, ou seja, a perda da capacidade proliferativa e a perda da integridade reprodutiva. As radiações ionizantes ao interagirem com os tecidos ionizam o meio e criam reações químicas, que resultam em alterações do ácido desoxirribonucléico (DNA), as quais impedem a divisão e a reprodução celular.

A resposta dos tecidos depende de vários fatores, tais como a sensibilidade do tumor à radiação, a sua localização e oxigenação, assim como a qualidade e a quantidade da radiação e o tempo total em que ela é administrada.

A radiação danifica tanto células normais quanto as células neoplásicas (tumerais), mas, devido à fase mitótica ser mais radiosensível e as células tumorais apresentarem um crescimento mais rápido que as células normais, o efeito da radiação é maior em células tumorais do que em

células normais. Para que o efeito biológico atinja o maior número de células tumorais e a tolerância dos tecidos normais seja respeitada, a dose total de radiação a ser administrada é habitualmente fracionada em doses diárias iguais, quando usada a terapia externa.

A radiosensibilidade é um fenômeno complexo que envolve a participação de múltiplos fatores, como: morfologia humana, histogênese, vascularização, aporte de oxigênio, podendo sofrer interferências de agentes físico-químicos.

Segundo Clark (1997), a radiosensibilidade da célula depende de:

- Velocidade da divisão celular – as células que se dividem rapidamente são mais radiosensíveis;
- Fase do ciclo celular - as células em mitose e entre G1 e G2 são mais radiosensíveis;
- Nível de oxigenação da célula – as células bem oxigenadas são mais radiosensíveis;
- Grau de diferenciação celular – as células pouco diferenciadas são mais radiosensíveis;

Os cânceres variam consideravelmente em sua sensibilidade à radioterapia: alguns tipos têm mais probabilidade de ser erradicados do que outros. A rapidez com que respondem ao tratamento também é variável; alguns cânceres continuarão a encolher lentamente e eventualmente desaparecerão muito depois que as aplicações da radioterapia tenham terminado, possivelmente muitas semanas. Outros responderão muito mais rápido, particularmente aqueles nos quais as células dividiam-se rapidamente antes do tratamento.

Em geral, cânceres menores têm uma chance maior de ser completamente destruídos pela radioterapia do que os maiores. Isso se dá, em parte, por causa do volume de tecido envolvido, mas também porque tumores maiores tendem a crescer mais do que os vasos sanguíneos que lhe fornecem suprimentos, resultando em um fornecimento reduzido de sangue e, portanto, menos oxigênio no seu centro. O oxigênio é muito importante no processo de dano do DNA causado pela radiação. O oxigênio é levado aos tecidos pelas hemácias, de modo que o tumor tenha um funcionamento pobre em sangue, ou se ocorre uma redução da concentração de hemácias (anemia), a radioterapia pode ser menos efetiva.

Outra razão pela qual a radioterapia pode, às vezes, não alcançar a destruição completa do tumor é porque as células tumorais continuam a replicar rapidamente entre os tratamentos diários.

1.3.4.1 Integridade reprodutiva celular

A perda da integridade reprodutiva é o efeito de maior interesse na radioterapia, pois as células que constituem o tumor são dotadas de grande capacidade de reprodução, multiplicando-se

desordenadamente, ocasionando o crescimento tumoral. Podem-se distinguir os tumores que apresentam acentuada capacidade de reprodução das células, chamados tumores de células indiferenciadas ou tumores de resposta precoce, com os tumores que as células são mais diferenciadas, em que a reprodução é menor e que, por isso, o crescimento é mais lento, ou seja, tumores de resposta tardia.

O alvo das radiações no estudo da radiobiologia é o DNA no núcleo da célula, já que o núcleo, ou mais precisamente os cromossomos, é dotado da capacidade reprodutiva. É no cromossomo que se produzem as quebras de integridade do DNA, as quais determinam a parada de reprodução celular. A quebra da estrutura desses códigos genéticos se faz em quatro fases (Figura 1.4): a pró-fase, a metáfase, a anáfase e a telófase, todas elas relacionadas com a orientação, o agrupamento, a separação e a divisão dos cromossomos dentro do núcleo. A radiação pode quebrar essa cadeia de eventos de várias maneiras, interrompendo a reprodução. Para Hall (1994), o efeito das irradiações está na dependência de dois fatores, ou seja, a dose de irradiação e o período do ciclo celular em que se faz a irradiação.

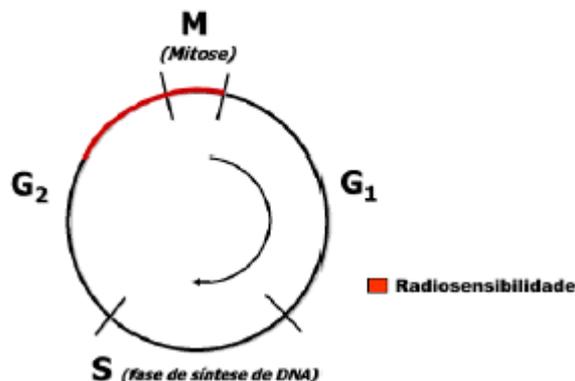


Figura 1.4: Fases do ciclo celular. A região entre a mitose (M) e a fase G₂ é o período em que a célula é mais radiosensível às irradiações. (Hall, 1994).

As células são compostas por átomos e moléculas de diferentes naturezas. A água é o constituinte de maior abundância, representando aproximadamente 70% da massa celular, sendo que a radiação atinge esta estrutura, as moléculas dentro da célula tornam-se ionizadas e excitadas, iniciando uma cadeia de eventos que leva à alteração biológica.

Dependendo da molécula atingida inicialmente pela radiação ionizante, dividem-se os mecanismos de interação em direto ou indireto (Figura 1.5).

No efeito de ação direta, que constitui cerca de 30% de seu efeito biológico, a radiação age diretamente sobre uma biomolécula importante.

No mecanismo de ação indireta, que constitui cerca de 70% de seu efeito biológico, a radiação interage com a água produzindo radicais livres.

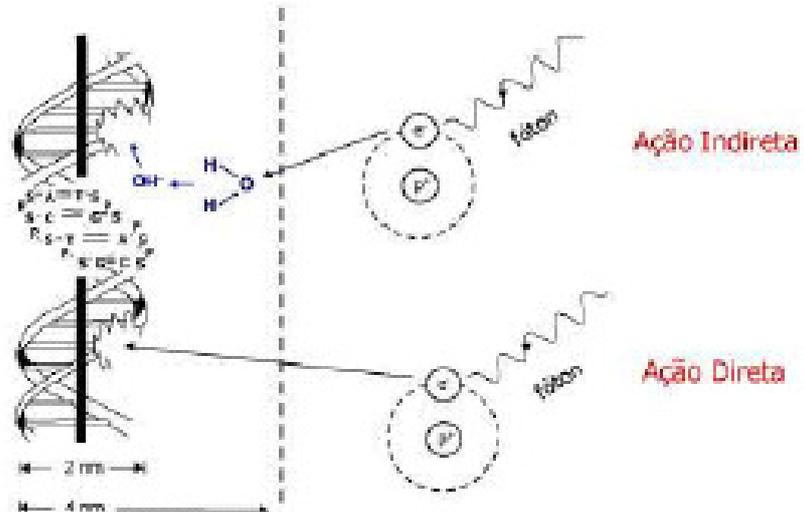


Figura 1.5: Esquema do mecanismo de lesão celular (Hall, 1994).

A figura 1.5 mostra a estrutura do DNA esquematicamente, onde as letras S, P, A, T, G e C representam açúcar, fósforo, adenina, timina, guanina e citosina, respectivamente. Na ação direta, um elétron secundário resultante da absorção de um fóton de raio-x interage com o DNA para produzir um efeito; já na ação indireta, o elétron secundário interage com uma molécula de água para um radical hidroxil que, por sua vez, provoca outros danos para o DNA (HALL, 1994).

1.3.5 Custo do tratamento de radioterapia

O custo do tratamento de radioterapia é diferente para cada tipo de tumor. Este custo pode variar de acordo com a localização do mesmo, o tipo de fracionamento, o estágio da doença, os equipamentos e matérias usados, a estrutura física e as atividades desenvolvidas no pré-tratamento.

Pode ser influenciado através de modificações no método de fracionamento, e qualquer melhoria no controle do câncer poderá, em princípio, ser traduzida como uma economia de custo para o paciente.

O tratamento por radiação envolve algumas etapas de pré-tratamento (simulação e planejamento), indispensáveis para o sucesso da técnica. Esse trabalho é realizado por uma

equipe: o médico oncologista, o médico radioterapeuta e o físico médico. O custo dessas etapas é adicionado ao custo total do tratamento.

O planejamento é realizado através de exames de imagem e a prescrição da radiação é determinada pelo médico radioterapeuta. Essa prescrição é baseada nestes exames, em que é verificada a extensão tumoral, conhecidas as características específicas do tumor, definidos os objetivos terapêuticos (adjuvante, exclusivo, curativo e paliativo), e é avaliada a periódica do paciente e o seguimento do mesmo (resposta, tolerância, seqüelas agudas ou tardias).

Na simulação, são avaliadas as condições efetivas do tratamento, através de raios X, para visualizar a área a ser irradiada; define-se a posição que o paciente irá adotar durante todas as aplicações; o posicionamento deverá ser repetido exatamente, durante todo o tratamento posterior. As áreas por onde a radiação penetra no organismo - chamado de campos de radiação - são limitadas e marcadas cuidadosamente no corpo do paciente, para orientar futuras aplicações. O trajeto que os raios percorrerão dentro do corpo e o tempo de irradiação são determinados pelo físico-médico. As aplicações da radioterapia podem ser realizadas com o aparelho em diversas posições, orientadas pelas marcas dos campos de radiação, sendo que cada aplicação demora alguns minutos.

Em alguns casos, o tratamento da radioterapia não é eficaz. O câncer se espalha para outros órgãos (metástases), ocasionando um custo adicional pela falha do tratamento. Nesse caso, o planejamento e a simulação são, então, refeitos.

Se, além da radioterapia, o paciente necessitar de uma combinação de outro tratamento, como a quimioterapia ou a cirurgia, o custo destes devem ser adicionados.

2 MODELAGEM MATEMÁTICA NA RADIOTERAPIA

A modelagem matemática é uma ferramenta valiosa utilizada para representar a realidade, na forma de expressões e equações matemáticas. Essa ferramenta é empregada em análises, tanto analíticas quanto numéricas, de diversos problemas nas diferentes áreas do conhecimento humano.

Em todas as áreas, é necessária uma descrição mais completa possível dos fenômenos que interferem, de forma direta ou indireta, numa sociedade. Dessa forma, a formulação de modelos matemáticos é fundamental, pois permite o desenvolvimento de estratégias para um novo processo, a verificação da sua viabilidade econômica e os efeitos do processo sobre essa sociedade.

O requisito principal para um modelo matemático ser satisfatório para qualquer processo é que as equações devem fornecer uma avaliação precisa e razoável do fenômeno estudado, independente do grau de complexidade e das condições iniciais do mesmo. Em geral, as técnicas de modelagem devem responder à questão “e se” quando aplicadas a modelos numéricos.

Grande parte das teorias das ciências físicas foi formulada com o auxílio da matemática. Já em outras ciências, como a biologia, a psicologia, química, economia, etc., isso pouco acontecia, utilizavam-se somente algumas ferramentas da estatística, resultando em falta de clareza e precisão (BASSANEZI, 2002).

Nas últimas décadas, houve um considerável aumento de profissionais de diferentes áreas do conhecimento que buscam modelos matemáticos pelas inúmeras vantagens que oferecem, como: o nível de detalhes, o custo de obtenção e verificação, e os benefícios esperados na sua aplicação. A desvantagem reside na falta de conhecimento teórico para a validação dos modelos matemáticos, principalmente quando se trata de equações não-lineares (FERREIRA, 2001).

Diferentemente do caso da física, engenharia e biologia, a aplicação de tais modelos em medicina tem sido limitada; as formas de decisão médicas exigem, normalmente, uma combinação de conhecimentos e experiência a fim de analisar e interpretar os sintomas, sinais físicos, imagens e parâmetros bioquímicos. Essa forma de decisão é inadequada em processos não-lineares complexos, nos quais até certo ponto são indicados métodos computacionais (JONES e DALE, 1999).

Nos últimos anos, segundo Raúl Feijó (2002), pesquisadores das áreas de engenharia, biologia e medicina começaram a introduzir ferramentas computacionais preditivas dentro da prática da medicina. Atualmente, com o alto grau de desenvolvimento alcançado pelas técnicas de modelagem computacional, juntamente com a rapidez dos computadores para a solução de cálculos, tem-se permitido o desenvolvimento de modelos mecânicos-biológicos, altamente elaborados, capazes de antecipar, com razoável grau de precisão, os resultados de importantes procedimentos médicos

Existem interesses paralelos para a otimização do tratamento do câncer por radioterapia, em que o efeito da dose total de radiação deve ser equilibrado de tal forma que o tratamento seja mais nocivo para o tumor do que para as células normais, e também o tempo total de tratamento deve ser equilibrado contra a reprodução das células tumorais.

2.1 A importância da modelagem matemática na radioterapia

O uso da modelagem matemática na prescrição do tratamento do câncer por radioterapia é muito pequeno, normalmente essa forma de tratamento segue prescrições padrões obtidas empiricamente. O pouco uso de modelos se deve em parte pela falta de dados radiobiológicos precisos para pacientes individuais e em parte pelo fracasso de formulações antigas.

A falta de uso da modelagem matemática na prescrição de tratamentos é marcada pelo contraste do uso existente da matemática em tratamentos planejados, dosimetria e ciência de processamento de imagem. Esse paradoxo provavelmente reflete no suposto engano que a matemática pode ser usada para formular descrições físicas, mas não a descrição de eventos biológicos (JONES e DALE, 1999).

O desenvolvimento de técnicas em radioterapia pode introduzir não só mudanças físicas, mas também em diferentes doses por fração, taxa de dose, tempo global e assim por diante. Dentro das inúmeras e simultâneas mudanças, fica difícil estimar qual delas possui maior influência nos resultados clínicos; exige-se, então, o uso da modelagem para estimar as contribuições das variações separadas das mudanças físicas e para os parâmetros biológicos no resultado do tratamento. Tem-se como alternativa a execução de uma série complexa de tentativas clínicas aleatórias, as quais podem demorar muito tempo para a realização e também consumir recursos consideráveis.

A modelagem matemática desse processo pode ser, então, uma ferramenta poderosa para a tomada de decisão, principalmente quando múltiplos parâmetros contribuem para o resultado da radioterapia.

A modelagem matemática, deste processo, pode ser usada para:

- identificar protocolos de tratamentos perigosos;
- otimizar os resultados do tratamento;
- projetar um melhor protocolo clínico;
- reduzir os efeitos colaterais da radiação;
- otimizar custos do tratamento.

2.1.1 Modelos de crescimento de tumores sólidos

Os modelos para descrição de tumores devem levar em consideração que um tumor pode evoluir de várias maneiras, dependendo do tipo, do estágio do seu desenvolvimento, do tratamento e também da capacidade de reação do organismo do paciente.

Uma variedade de modelos matemáticos de crescimento de tumores vem sendo estudado por várias décadas e por vários autores. A dinâmica do crescimento, na maioria das vezes, é baseada em modelos clássicos, como o modelo de *interação* entre as espécies de Lotka Volterra, modelo logístico de Verhulst ou exponencial de Gompertz (SILVEIRA, 2007).

Costa, Bassanesi e Boldrini (1992, 1994) propuseram um modelo para representar o crescimento de tumores sólidos constituídos de células replicativas (viáveis) e células diferenciadas (que não se dividem – tecido morto), relacionando o seu tamanho com a população de células replicativas:

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt} = \gamma m \left(1 + \frac{\ln p}{\ln a}\right) \\ \frac{dn}{dt} = \gamma(1-y)(m+n) - \gamma m \left(1 + \frac{\ln p}{\ln a}\right) \\ m(0) = m_0 \quad n(0) = 0 \end{cases} \quad (2.1)$$

onde m é a massa das células replicativas e γ é sua taxa de crescimento, n é a população de células diferenciadas, y é a taxa de inibição devido a quantidade de tecido morto presente no tumor, p é a probabilidade das células serem viáveis e a é um parâmetro.

Para Bassanesi (1992), a importância de se obter modelos matemáticos para o crescimento de células viáveis está no fato de que estas dificilmente podem ser reconhecidas experimentalmente e também porque que são responsáveis pela morte do hospedeiro.

Outro modelo que descreve o crescimento de tumores é o modelo proposto por Pillis e Raduskaya (2003), que considera a interação entre as células normais, tumorais e imunológicas. Esse modelo terá um enfoque especial, no próximo capítulo. Uma revisão completa da aplicação de modelos matemáticos para o estudo do crescimento de tumores pode ser encontrada em Araújo (2004).

2.1.2 Modelos de resposta radiobiológica

Nos últimos anos, diversos autores têm apresentado modelos matemáticos para descrever vários tipos de tratamento. Modelos para tratamento por quimioterapia aparecem com mais frequência na literatura; já para o tratamento por radioterapia, a modelagem matemática não alcançou o mesmo grau de desenvolvimento.

O modelo da lei potência proposto por Ellis (1969) e o modelo linear quadrático (LQ) proposto por Douglas e Fowler (1976) são modelos de resposta radiobiológica utilizados para descrever os efeitos da radioterapia para a morte celular radio – induzida (Silveira, 2007).

O modelo da lei de potência explica a separação dos componentes do tempo, o fracionamento e o efeito dominante do fracionamento. Essa lei é aplicada só para efeitos agudos de pele (eritema e descamação) e não para efeitos tardios, como fibroses. Ainda assim, esse modelo formou a base de outros métodos empíricos para o ajuste da dose total, para mudanças de tempo ou número de frações globais. Nesse modelo, a dose total (D) para um regime de fracionamento sugerido é obtida pelo produto entre a dose padrão nominal (NSD - constante proporcional ao tecido que esta sendo irradiado), o número de frações (N) e o tempo de tratamento total (T). A equação que representa a lei de potência é dada por:

$$D = NSD \cdot N^x \cdot T^y \quad (2.2)$$

O modelo linear quadrático provavelmente é o melhor modelo atualmente disponível para descrição do efeito de radiação (Jones e Dale, 1999). Ele descreve a morte celular, isto é, a perda da capacidade proliferativa e da integridade reprodutiva através de lesões no DNA, como o acúmulo de danos letais e sub-letais, impedindo, assim, a divisão e a reprodução celular. O uso de coeficientes separados (α e β) para os danos de radiação letal (linear e quadrático) relaciona ambos os danos, em uma única fração de tratamento para o processo de fracionamento em radioterapia. Originalmente, o modelo linear quadrático era apenas um modelo empírico usado para

ajustar os danos de radiação nos cromossomos e supressão do crescimento do tumor. Atualmente, o modelo é adaptável para diferentes tipos de tecidos, satisfazendo a exigência que a dose isolada não aumenta continuamente com o número de frações.

Nesse modelo, a fração de células sobreviventes (S) é expressa por:

$$S = e^{-(\text{número de lesões letais})} \quad (2.3)$$

e o modelo LQ tem a forma

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.4)$$

onde α e β são constantes que representam o sistema biológico e D é a *dose total*.

Esse modelo será utilizado no presente trabalho, sendo melhor descrito no capítulo 4.

3 DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE TUMORES

Neste capítulo será apresentado um modelo matemático utilizado para descrever a dinâmica do crescimento de um tumor proposto por Pillis e Raduskaya (2003). Esse modelo é uma síntese dos vários outros desenvolvidos por muitos pesquisadores nas últimas décadas. No capítulo 6, esse modelo será acoplado com o modelo linear quadrático, o qual será descrito no próximo capítulo, para a simulação de diferentes tipos de fracionamento para alguns tipos de cânceres.

Pillis e Randuskaya atribuíram o crescimento de tumores e a resposta imune a um modelo representado por um conjunto de três equações diferenciais ordinárias que levam em consideração a interação entre as células normais, tumorais e imunológicas presentes no organismo. Esse modelo foi aplicado pelos autores para descrever o tratamento por quimioterapia, não focalizando um tipo de tumor particular, visto que o mesmo se diferencia dos demais até então utilizados, pois simula a dinâmica populacional e a interação entre as diferentes espécies de células.

3.1 O modelo – equações

O modelo de crescimento de tumores utilizado neste trabalho consiste em um sistema de três equações diferenciais ordinárias. Apresenta uma equação para descrever a dinâmica de cada tipo de células e suas interações com as demais. Denota-se por $I(t)$ o número de células imunes, $T(t)$ o número de células de tumor e $N(t)$ número de células normais, no instante t .

O modelo considera os seguintes componentes:

- Condições de competição: as células normais competem com as células tumorais por recursos disponíveis (nutrientes e espaço), enquanto as células tumorais e as células do sistema imunológico competem de modo presa-predador modificado e;
- Resposta imune: o modelo inclui células do sistema imunológico cujo crescimento pode ser estimulado pela presença do tumor, o que pode levar a destruição das células tumorais por um processo cinético. Como comentado na seção 1.2, muitas vezes o sistema imunológico não é

suficiente para combater o crescimento rápido da população de células tumorais e o desenvolvimento de um eventual tumor.

Considerando-se que a fonte de células imunes está fora do sistema (as células do sistema imunológico são produzidas em outras regiões do corpo, longe do tumor), pode-se assumir uma taxa de afluência s , considerada constante, ou seja, na ausência de qualquer tumor existe uma taxa fixa de entrada de células imunes ($0 \leq s \leq 0,5$). Além disso, na ausência de qualquer tumor, as células imunes morrerão a uma taxa per capita d_1 , resultando numa população em longo prazo de s/d_1 . Dessa maneira, a proliferação de células imunes nunca sofrerá uma aglomeração de células. A reação do sistema imunológico na presença de células tumorais é representada pelo termo de crescimento não-linear positivo para as células imunológicas,

$$\frac{\rho I(t)T(t)}{\alpha + T(t)} \quad (3.1)$$

onde ρ e α são constantes positivas.

As células normais (N) e tumorais (T) seguem uma lei de crescimento logístico no modelo, com os parâmetros r_i e b_i representando as taxas de crescimento e a capacidade de sobrevivência, respectivamente, em que $i=1$ identifica os parâmetros associados ao tumor, e $i=2$, os parâmetros associados ao tecido normal. Além disso, são ainda adicionadas duas condições que representam a competição entre as células normais e as células do tumor.

A relação entre células imunológicas e as células tumorais pode resultar na morte das células do tumor ou na inatividade das células imunológicas, representada pelas duas condições de competição,

$$\frac{dI}{dt} = -c_1 I(t)T(t) \quad \text{e} \quad \frac{dT}{dt} = -c_2 I(t)T(t) \quad (3.2)$$

onde c_1 e c_2 são coeficientes de competição.

Reunindo todas essas condições, o modelo de crescimento de tumores pode ser representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \dot{N} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN \\ \dot{T} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_3 TN - c_2 IT \\ \dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1 IT - d_1 I \end{cases} \quad (3.3)$$

Com condições iniciais:

$$\begin{aligned} N(0) &= N_0 \\ T(0) &= T_0 \\ I(0) &= I_0 \end{aligned}$$

As condições iniciais são constantes, podendo ser variadas de acordo com cada caso. O termo TN aproxima a probabilidade de que ocorra um encontro entre as células tumorais (T) e normais (N) com uma conseqüente disputa de recursos disponíveis, e o termo IT descreve a probabilidade de encontros entre a presa (T) e o predador (I).

Os parâmetros foram encontrados de forma qualitativa, visando à estabilidade do sistema. Pode ser encontrado em Pillis e Raduskaya (2003) um estudo detalhado deste modelo, com a descrição de cada um dos parâmetros utilizados no sistema de crescimento de tumores (3.3), o qual representa, então, a dinâmica do crescimento de tumores, sem a interação de qualquer tipo de tratamento.

Um exemplo do gráfico que caracteriza as trajetórias do sistema de crescimento de tumores (3.3), sem qualquer tipo de controle, com condições iniciais, neste caso, $(0,9; 0,25; 0,15)$, utilizando o software Matlab baseado no Método de Runge Kutta está na Figura 3.1.

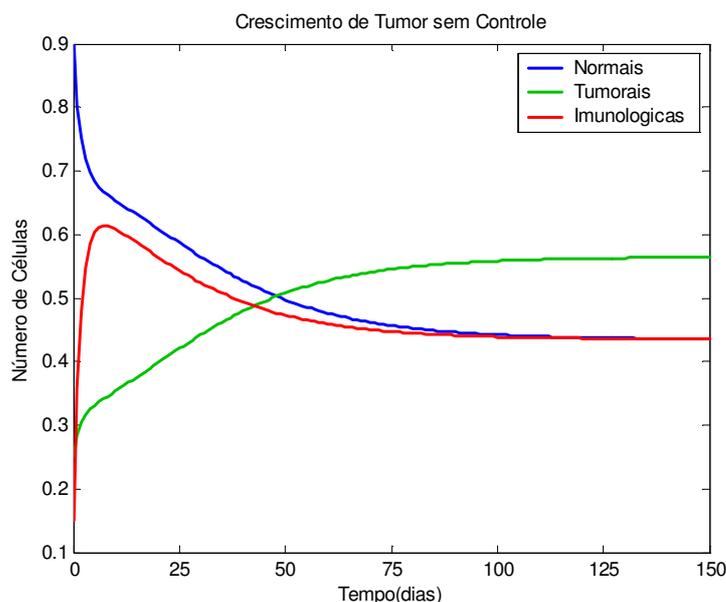


Figura 3.1: Trajetórias temporais do sistema de crescimento do tumor descrito pelo sistema (3.3).

Pela figura 3.1, pode-se verificar que a população de células tumorais subjuga o sistema em torno de 50 dias, enquanto a população de células normais diminui rapidamente para valores abaixo dos níveis de sobrevivência permitidos clinicamente - 0,44 (PILLIS e RADUNSKAYA, 2003). Neste gráfico, foi considerado um tumor relativamente grande ($T(0) = 0,25$) que corresponde a um tumor com aproximadamente de $0,25 \times 10^{11}$ células, ou uma esfera de diâmetro entre 1,8 e 3,9 centímetros. A descoberta clínica de um tumor geralmente está em torno de 10^9 (aproximadamente 1 cm^3), assim o volume de tumor inicial de 0,25 unidades normalizadas está acima dos níveis mínimos de descoberta clínica. Nessa simulação foi considerado um sistema imunológico debilitado ($I(0) = 0,15$). Estudos clínicos realizados por Pillis e Raduskaya indicam que essas condições correspondem a menos de 15% do nível considerado um nível saudável.

3.2 Pontos de equilíbrio do sistema

Os pontos de equilíbrio do sistema (3.3), sem interação de qualquer tipo de tratamento, são classificados em:

- 1) Livre de tumor: neste ponto de equilíbrio a população de células de tumor é zero, mas as células normais sobrevivem. É representado por:

$$\left(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1} \right) \quad (3.4)$$

- 2) Morto: é classificado um ponto de equilíbrio como “morto” se a população de células normais é zero. Então, há dois tipos possíveis de ponto de equilíbrio “morto”:

- Tipo 1: $(0, 0, s/d_1)$, quando a população de células normais e tumorais é zero;
- Tipo 2: $(0, a, f(a))$, quando a população de células normais é zero e as células de tumor sobrevivem. Aqui a é uma solução não-negativa para:

$$a + \left(\frac{c_2}{r_1 b_1} \right) f(a) - \frac{1}{b_1} = 0 \quad (3.5)$$

onde, a população de células imunes $f(a)$ é dada em função da população de células de tumor em ($T = a$):

$$f(a) = \frac{s(\alpha + a)}{c_1 a(\alpha + a) + d_1(\alpha + a) - \rho a} \quad (3.6)$$

3) Coexistência: Neste ponto, ambas as células, normais e tumorais, coexistem com populações diferentes de zero. O ponto de equilíbrio é determinado por:

$$(g(b), b, f(b)) \quad (3.7)$$

onde b é uma solução não negativa de :

$$b + \left(\frac{c_2}{r_1 b_1} \right) f(b) + \left(\frac{c_3}{r_1 b_1} \right) g(b) - \frac{1}{b_1} = 0 \quad (3.8)$$

Neste ponto, $g(b)$ é definida como uma função que descreve a população de células normais, e $f(b)$ como a população de células imunes, ambas em termos de população de tumor, em ($T=b$):

$$g(b) = \frac{1}{b_2} - \left(\frac{c_4}{r_2 b_2} \right) b \quad (3.9)$$

Dependendo dos valores desses parâmetros, pode haver um, dois, três ou nenhum destes pontos de equilíbrio.

Do ponto de vista matemático os dois pontos de equilíbrio que o sistema pode assumir, são o ponto de equilíbrio livre de tumor e qualquer ponto de equilíbrio de coexistência em que os valores de b são pequenos e $g(b) = 1$. Nesses dois casos, a população de células normais está próxima do seu estado saudável.

Clinicamente, o objetivo de qualquer tipo de tratamento é a eliminação do tumor, logo, o objetivo do tratamento é levar o sistema ao ponto de equilíbrio livre de tumor. Já o ponto de equilíbrio "morto" do sistema é excluído, pois leva à extinção da população de células normais e, conseqüentemente, à morte do paciente. O ponto de equilíbrio de coexistência também não é indicado, pois nesse ponto as células normais e tumorais coexistem, e, ao decorrer do tempo, a população de células tumorais poderá aumentar (reincidência) levando o paciente à morte.

Portando, no contexto clínico, o único ponto aceitável é o ponto de equilíbrio livre do tumor. Na próxima seção será realizada uma análise da estabilidade deste ponto de equilíbrio.

3.3 Estabilidade do ponto de equilíbrio livre do tumor

Nesta seção, determina-se para quais parâmetros o ponto de equilíbrio livre de tumor é localmente estável.

Escrevendo o sistema (3.3) na forma linearizada, tem-se:

$$\dot{x} = Jx(t) \quad (3.10)$$

onde $x(t) = [N(t) \ T(t) \ I(t)]^t$ e J é a matriz Jacobiana, que pode ser escrita na seguinte forma:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial N}{\partial N} & \frac{\partial N}{\partial T} & \frac{\partial N}{\partial I} \\ \frac{\partial T}{\partial N} & \frac{\partial T}{\partial T} & \frac{\partial T}{\partial I} \\ \frac{\partial I}{\partial N} & \frac{\partial I}{\partial T} & \frac{\partial I}{\partial I} \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

Escrevendo a equação (3.10) ao redor do ponto de equilíbrio (3.4), tem-se:

$$\begin{bmatrix} \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_2 - 2r_2b_2 & -\frac{c_4}{b_2} & 0 \\ 0 & r_1 - \frac{c_3}{b_2} - \frac{c_2s}{d_1} & 0 \\ 0 & \frac{\rho s}{\alpha d_1} - \frac{c_1s}{d_1} & -d_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} N \\ T \\ I \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

Com o sistema linearizado, determinam-se, então, os seus autovalores:

$$\det(J - \lambda I) = 0 \quad (3.13)$$

$$\lambda_1 = r_2 - 2r_2b_2 \quad \lambda_2 = r_1 - \frac{c_3}{b_2} - \frac{c_2s}{d_1} \quad \lambda_3 = -d_1 < 0 \quad (3.14)$$

O sistema é estável para o ponto de equilíbrio livre de tumor desde que λ_1 e λ_2 sejam negativos.

Se $1 - 2b_2 < 0$, então $\lambda_1 < 0$. Nestas simulações, a população de células normais é normalizada, ou seja, $b_2 = 1$, conseqüentemente, λ_1 é negativo.

$$\lambda_2 < 0 \Rightarrow r_1 < \frac{c_2s}{d_1} + c_3 \quad (3.15)$$

Essa equação (3.15) relaciona a taxa de crescimento das células de tumor r_1 com o “coeficiente de resistência” (c_2s/d_1), que mede a competição entre o sistema imunológico e as células de tumor.

A mesma análise pode ser feita com os outros pontos de equilíbrio, como é mostrado no estudo realizado em Pillis e Radunskaya (2003).

3.4 Descrição dos parâmetros

A partir do modelo apresentado nesse capítulo, foram realizadas simulações para determinar os parâmetros que melhor se ajustam no modelo (3.3). Nesta seção, serão apresentados resumidamente os significados desses parâmetros.

Adotaram-se, os seguintes valores dos parâmetros para o modelo de crescimento de tumores:

$$\begin{array}{ccccc} a_1 = 0,2 & a_2 = 0,3 & a_3 = 0,1 & b_1 = 1,0 & b_2 = 1,0 \\ c_1 = 1,0 & c_2 = 0,5 & c_3 = 1,0 & c_4 = 1,0 & d_1 = 0,2 \\ r_1 = 1,5 & r_2 = 1,0 & s = 0,33 & \alpha = 0,3 & \rho = 0,01 \end{array}$$

Para esses parâmetros, têm-se dois pontos de equilíbrio do tipo morto instável, um ponto de equilíbrio de coexistência estável com $N = 0,44$, $T = 0,56$, $I = 0,44$ e um ponto de equilíbrio livre de tumor estável com $N = 1,0$, $T = 0$, $I = 1,65$.

A descrição dos parâmetros é a seguinte:

- Fração de morte celular: $0 \leq a_i \leq 0.5$, com $a_3 \leq a_1 \leq a_2$. Adotaram-se diferentes valores para a_i , pois sabe-se que cada célula reage de maneira diferente para cada tipo de tratamento.
- Capacidade de sobrevivência: $b_1^{-1} \leq b_2^{-1} = 1$. Esses coeficientes estão relacionados com a competição de células da mesma espécie por recursos disponíveis.
- Coeficientes dos termos de competição: c_1, c_2, c_3, c_4 são considerados positivos nestas simulações. c_1 e c_2 estão relacionados com a agressividade do tumor, em que a presença de células tumorais estimula as células imunológicas, podendo resultar na morte das células tumorais ou na inatividade das células imunológicas. Já c_3 e c_4 estão relacionados com a competição entre as células tumorais e normais por recursos disponíveis.
- Taxa de morte: d_1 é a taxa de morte per capita das células imunes.
- Taxa de crescimento por unidade: r_1 e r_2 . Dependendo do tipo de câncer e a fase de crescimento, r_1 pode ser maior ou menor que r_2 . Neste trabalho, admite-se que a população de células de tumor cresce mais rapidamente que a população de células normais, assim $r_1 > r_2$.
- Taxa de fonte de entrada de células imunes: s é a taxa de fonte fixa para células imunes na ausência do tumor, $0 \leq s \leq 0,5$. Observou-se que $s = 0,33$ é o que melhor se adapta para o fim do tumor, pois, quanto maior a entrada de células imunes, mais resistente se torna o organismo para combater o tumor, tendo menor probabilidade de se proliferar. Contudo, quanto menor é a taxa de entrada de células imunes, mais debilitado fica o organismo, favorecendo o crescimento do tumor.
- Taxa de limite imune: α está relacionado inversamente com a declividade da curva da taxa de resposta imune. Quando o número de células de tumor T é igual a α , a taxa de resposta imune está na metade de seu valor máximo.
- Taxa de resposta imune: ρ deve estar no intervalo de $(0,0; 2,5)$. Fixou-se, neste estudo, $\rho = 0,01$ para simular um paciente com sistema imune comprometido.

No próximo capítulo, será descrito o modelo linear quadrático o qual será acoplado com o modelo da dinâmica de crescimento de tumores para a realização das simulações.

4 MODELO LINEAR QUADRÁTICO

Apresenta-se neste capítulo um modelo amplamente utilizado na literatura para descrever os efeitos biológicos da morte celular por radiações ionizantes. Analisa-se a fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência do tratamento por radioterapia na dinâmica de crescimentos do tumor através do modelo matemático de Pillis e Raduskaya (2003).

Um dos tópicos de maior debate na história da radioterapia é a adequada relação entre a dose e o tempo total de tratamento. De acordo com Cury e Souhami (2004) o fracionamento possui um papel fundamental na radioterapia, fornecendo uma vantagem terapêutica no controle do tumor e no estudo das complicações tardias do tratamento. Serão apresentadas, também, algumas modalidades de fracionamento utilizadas atualmente nos tratamentos por radioterapia.

4.1 O modelo

O modelo linear quadrático (LQ), proposto por Douglas e Fowler (1976), é amplamente utilizado na radioterapia, com o intuito de avaliar a fração de morte celular radio-induzida, utilizando um número mínimo de parâmetros ajustáveis (HALL, 2000).

Esse modelo foi desenvolvido para simular o efeito biológico de uma dose única de irradiações dadas com diferentes doses em níveis de intervalos suficientemente grandes para recuperar os danos sub-letais entre as irradiações.

O modelo LQ foi deduzido de dois princípios separados:

(i) Dano na base do DNA por uma alta transferência linear de energia (LET) ionizante ou através de duas interações de baixa transferência linear de energia ionizante;

(ii) Reparos moleculares, ou formação de taxas não reparáveis, dano no DNA potencialmente reparável e processos de reparos (JONES e DALE, 1999).

O modelo LQ assume a existência de dois componentes: um linear (α), proporcional a dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado dessa dose. Com o conhecimento desses dois parâmetros e a inclusão dos mesmos em equações relacionadas à curva de sobrevivência celular, concluiu-se que as contribuições linear e quadrática para morte celular são iguais a uma

dose caracterizada pelo índice α/β . Nesta dose, os danos causados por ambos os componentes são idênticos (CURY e SOUHAMI, 2004).

O índice α/β por ser utilizado para quantificar a sensibilidade dos tecidos ao fracionamento é, às vezes, denominado “capacidade de reparo”. Então, a clássica curva de sobrevivência celular mostra que, para tecidos de resposta precoce e para tumores em geral, o índice α/β é alto (entre 7Gy e 10Gy), caracterizando uma curva alargada; já para tecidos de resposta tardia, tal índice é pequeno (entre 1Gy e 3Gy), caracterizando uma curva “curta” (Figura 4.1(a) e 4.1(b)). Esse encurtamento dá-se pelo componente quadrático (β), resultando em um efeito protetor, quando há divisão da dose. A tabela 4.1, apresenta o índice α/β , para diferentes tipos de tumores e de tecidos e órgãos normais, pesquisado por Cury e Souhami (2004).

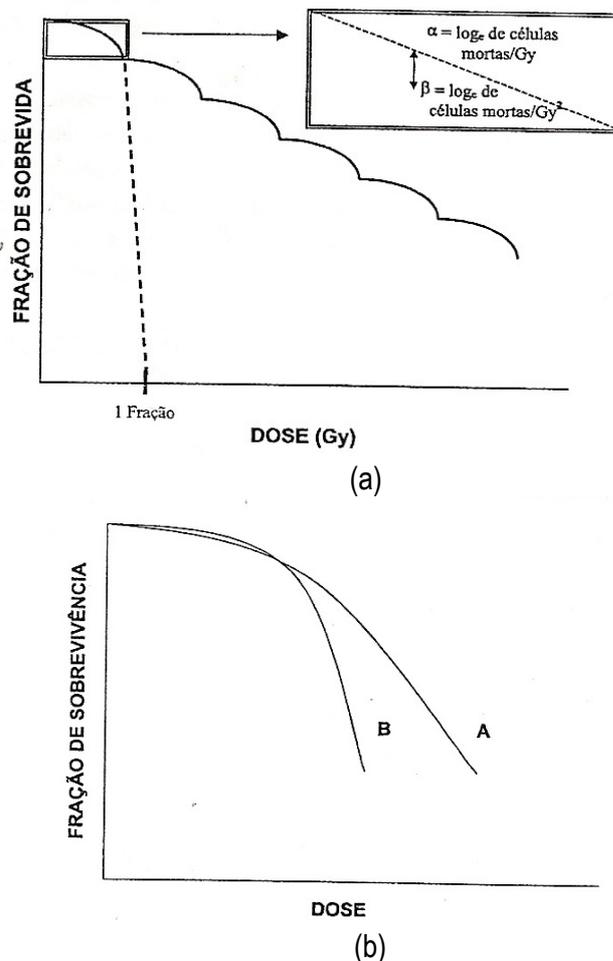


Figura 4.1: (a) Curva de sobrevivência clássica para um regime multi-fracionado. (b) Relação dose-resposta clássica para tumores e tecidos normais de resposta precoce (A) e tecidos normais de resposta tardia (B) (CURY e SOUHAMI, 2004).

De maneira geral, os tumores encontram-se agrupados como os tecidos de resposta precoce pelo seu elevado índice α/β . O índice é elevado para os efeitos precoces, devido à

dominância de α a doses baixas; por outro lado, para os efeitos tardios, o índice é baixo em decorrência da dominância de β nas doses elevadas.

Tabela 4.1: Índice α/β para tecidos normais e tumores. * Valor expresso em Gy. ** Limite de intervalo de confiança de 95%, expresso em Gy.

Tecidos/Órgãos	Evento	α/β *	I.C. **
Reações Agudas			
Pele	Eritema	8,80	6,90 – 11,60
	Descamação	11,20	8,50 – 17,60
Mucosa Orafaringe	Mucosite	7,00 – 10,00	-
Reações Tardias			
Pele/Vasculata	Telangiectasia	2,80	1,70 – 3,80
Subcutâneo	Fibrose	1,90	0,80 – 3,00
Intestino Grosso	Estenose/perfuração	3,90	3,10 – 4,60
Pulmão	Pneumonite	4,00	2,20 – 5,80
Tumores			
Pele		13,80	-
Melanoma		0,60	-1,10 - 2,50
Próstata		1,50	0,80 - 2,20
Laringe		14,5	4,90 - 24,00
Nasofaringe		16	-11,00 - 43,00
Vários Sítios		10,5	6,50 - 29,00

Essa curva de sobrevivência é a dose-efetiva, ou seja, é uma função exponencial da dose que pode ser representada pela seguinte equação:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (4.1)$$

em que S é a fração de células sobreviventes depois de uma irradiação, α é o número de células mortas por Gy na escala logarítmica da porção linear da curva e β é o número de células mortas por $(\text{Gy})^2$ em escala logarítmica do componente quadrado. Os parâmetros α e β são parâmetros constantes que caracterizam o sistema biológico, e D é a dose total absorvida.

No estudo de protocolos fracionados, é feita uma modificação comum no modelo LQ (4.1)(HALL et al, 1994). A dose total absorvida (D) é substituída por uma sobreposição de fração

única de radiação. Desse modo, a fração sobrevivente para um protocolo composto de n frações, cada uma com dose d , pode ser descrita pela seguinte equação:

$$S = e^{-n\alpha d - n\beta d^2} \quad (4.2)$$

O logaritmo negativo da fração de células sobreviventes é relacionado com a dose de radiação:

$$-\ln(S) = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (4.3)$$

em que n é o número de frações, e $D=n.d$ é a dose total.

O termo $-\ln(S)$ pode ser substituído por E , definido como logaritmo da fração de células sobreviventes à radiação. Então, para radioterapia fracionada tem-se:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (4.4)$$

A dose por fração e o número de aplicações são determinados segundo os protocolos padrões por radioterapia.

Após a descrição da diferença do formato da curva de sobrevivência entre tecidos de resposta precoce e tardia, realizada por Withers em 1980 (HALL, 2000), verificou-se que a relação entre a dose total e o número de frações para tecidos normais de resposta precoce, tecidos normais de resposta tardia e tumores, fornecem as informações básicas necessárias para a otimização do fracionamento em radioterapia. Segundo Hall “O tamanho da fração é um fator dominante na determinação dos efeitos tardios; o tempo total de tratamento possui pouca influência. Por outro lado, o tamanho da fração e o tempo total de tratamento determinam a resposta dos tecidos de reação aguda”.

Desse modo, o fracionamento possui um papel chave no tratamento por radioterapia.

Um dos aspectos relevantes do modelo é a necessidade de se realizar correções nas frações de células sobreviventes devido a fenômenos biológicos ligados à radioterapia, conhecidos como os 4Rs da radioterapia: Reparo, Repopulação, Reoxigenação e Redistribuição.

Muitos trabalhos como os de Jones e Dale (1999), Sachs et al (2001) e Xiangkui Mu et al (2003), apresentam modelos diferentes fundamentados nestes 4Rs da radioterapia. Comum para a

maioria deles é que basicamente multiplicam o termo quadrático no modelo fracionado LQ por uma função G corretora.

Para Xiangkui Mu et al (2003), no modelo LQ, a fração de células sobreviventes após n aplicações de dose d pode ser descrita como:

$$S = \exp(-n\alpha d - Gn\beta d^2) \quad (4.5)$$

Nessa equação os parâmetros α e β podem ser determinados experimentalmente e estão relacionados com a sensibilidade do tecido a radiação. O termo G é um fator que representa a capacidade de recuperação dos tecidos antes da próxima aplicação de radiação.

O modelo descrito por Jones e Dale (1999) é um modelo puro de taxa de dose. Se a duração de cada fração é muito pequena, então o nível de S é descrito pela equação (4.2). Como ainda não são conhecidos os parâmetros específicos para cada tipo de tumor, neste trabalho, considera-se a capacidade de reparo entre as células $G = 1$. Logo a fração de células sobreviventes é descrita pela equação (4.2), sem considerar os efeitos dos 4Rs da radioterapia.

4.2 Fração de morte celular

No modelo proposto nesse estudo, é assumido que a radioterapia mata todos os tipos de células, mas que a taxa de morte difere para cada tipo, com a curva de resposta, em todos os casos, dados pelo modelo LQ:

$$F_i = 1 - e^{-\alpha_i d - n\beta_i d^2} \quad (4.6)$$

em que F_i é definida como a fração de morte celular. Adotaram-se diferentes valores de α_i e β_i para simular respostas radiobiológicas diferentes, em que $i = 1, 2, 3$ identifica os parâmetros relacionados com as células normais, tumorais, e imunológicas, respectivamente.

Nesse estudo, é importante analisar a fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência deste tratamento na dinâmica de crescimentos do tumor através do sistema (3.3).

Assim, o modelo LQ (4.2) pode ser reescrito por:

$$f_i = \delta(1 - e^{-\alpha_i d - n\beta_i d^2}) \quad (4.7)$$

em que f_i é a fração diária de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor e o parâmetro δ é dado por:

$$\delta = \begin{cases} 0, & \text{se } t_c \neq t_t \\ 1, & \text{se } t_c = t_t \end{cases}$$

em que

t_c = período de crescimento;

t_t = período de tratamento.

A fração de morte celular (f_i) é uma grandeza absoluta externa ao sistema sobre o qual atua na forma de “sinais impulsivos”, afetando o crescimento das células, cujo objetivo é a eliminação do tumor. A única relação entre f_i e o sistema de crescimento de tumores (3.3) é em relação ao tempo, pois essa forma de tratamento pode ser contínua (sem interrupção do tratamento nos finais de semana) ou descontínua (com interrupção do tratamento nos finais de semana), dependendo do protocolo determinado.

4.3 Fracionamento na radioterapia

Na última década, duas escolas emergiram, cada uma promovendo uma abordagem de tratamento diferente. A primeira e mais influente escola até 1920 promoveu um protocolo de uma dose grande, única. A justificativa biológica era a suposição que a recuperação do dano de radiação era mais eficiente em células de tumor de crescimento rápido do que em tecidos normais, e o medo de que uma dose fracionada pudesse causar danos no tecido normal por causa da acumulação de danos de radiação. A segunda escola promoveu tratamentos fracionados usando frações múltiplas de baixa taxa de dose, a qual supôs que o fracionamento aumentaria a chance das células de tumor serem irradiadas na fase mitótica mais sensível (MOONEN e BARTELIN, 1994).

De acordo com Cury e Souhami (2004), o fracionamento possui um papel fundamental na radioterapia, fornecendo uma vantagem terapêutica no controle do tumor e no estudo das complicações tardias do tratamento.

O fracionamento permite a recuperação dos tecidos normais entre os tratamentos (repopulação), diminui a morbidade aguda da radiação (reparo), permite a morte celular em diferentes momentos do ciclo celular (redistribuição) e aumenta a diferença na taxa de recuperação entre células normais e tumorais, ocorrendo uma melhor oxigenação após cada fração (reoxigenação).

4.3.1 Dose Biológica Efetiva (BED)

Dose Efetiva Biológica (BED) é um conceito muito utilizado dentro da radioterapia, pois permite fazer comparações entre os diferentes protocolos de tratamento.

A BED é uma medida estabelecida para quantificar o efeito biológico esperado de diferentes protocolos com doses de radiação fracionadas (Fowler (1989) apud Jones et al (2000)) O desenvolvimento de cálculos mais precisos do efeito causado pela radiação permitiu calcular a sensibilidade de tecidos específicos a radiação, definido como α/β . O conceito de BED é uma parte inerente do modelo LQ, em que a fração de células sobreviventes à radiação é dada pela equação (4.4).

A BED, para qualquer protocolo de radioterapia prático pode ser encontrada dividindo ambos os lados da equação (4.4) por α tal que:

$$BED = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (4.8)$$

Para tecidos de resposta precoce, é assumida uma razão $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$, e para tecidos de resposta tardia é assumido $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$, considerando os danos tardios causados aos tecidos normais pela radiação. Esses valores foram retirados de Hall et al (2000), os quais foram determinados através de experimentos realizados in vitro e em ratos.

Segue se da equação (4.8) que até mesmo se a dose total (D) for mantida constante, a BED irá aumentar se a dose por fração for aumentada. Esse aumento em BED é maior para os tecidos com um baixo valor de α/β . Isto é demonstrado na tabela 4.2.

Tabela 4.2: Valores de BED para uma dose total, $D = 60\text{Gy}$, usando a equação (4.8).

α/β (Gy)	Dose por Fração (Gy)		
	2	3	4
3	100	120	140
5	84	96	108
10	72	78	84
15	68	72	76

Fonte: Jones et. al, 2001

O termo posto entre parênteses na equação (4.8) é chamado de efetividade relativa (ER), de forma que: $BED = Dose\ Total \times Dose\ Relativa$.

Assim, dois tecidos adjacentes de diferentes valores de α/β , que recebem a mesma dose e fracionamento, serão associados a diferentes BEDs. Isso não significa necessariamente que um tecido sustenta mais dano biológico que o outro. A BED para cada tecido simplesmente é uma medida de até que ponto a dose pode ser aumentada (mantendo o mesmo efeito biológico no tecido) se tratando com frações muito pequenas. Então, para um determinado valor de α/β , um BED particular pode ser encontrado por muitos protocolos diferentes de fracionamento, porém com o mesmo efeito biológico.

Às vezes, é difícil entender que a mesma BED pode ser obtida por diferentes protocolos de tratamento. Uma analogia que se pode comparar é a altura de uma montanha: A BED representa a altura total usando a parte mais plana, isto é, o caminho mais longo para o ápice, mas é possível escalar a mesma altura por uma mais íngreme (e conseqüentemente mais curta) rota. Na radioterapia, a rota mais íngreme representa o uso maior de frações com uma dose total menor (a distância menor em analogia), como por exemplo o protocolo de hiperfracionamento, e a rota mais plana representa um uso menor de frações com uma dose total maior (a distância menor em analogia), como por exemplo o protocolo de hipofracionamento, mas alcançando a mesma BED (JONES et al, 2001). Assim, a BED pode ser usada para a comparação de diferentes protocolos de tratamento. Por exemplo, se o efeito biológico de uma dose total D_1 dividida em n_1 frações de dose d_1 , é equivalente ao efeito biológico de uma dose D_2 em n_2 frações de dose d_2 , então as BEDs são iguais à

$$D_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = D_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) \quad (4.9)$$

Desse modo, quando α/β adequado é usado, a equação (4.11) pode ser utilizada para calcular a dose total necessária para um protocolo alternativo de fracionamento. Também, a dose total pode ser substituída por $n_1 d_1$ e $n_2 d_2$, para calcular o número de frações quando a dose por fração for conhecida. Finalmente, pode ser calculada a razão α/β , se os parâmetros D_1 , D_2 , d_1 e d_2 estão disponíveis nos dados clínicos (JONES et al, 2001).

4.3.2 Protocolos de tratamento fracionados

O tratamento fracionado consiste na divisão da dose total em várias aplicações de doses menores. A frequência das aplicações, a dose por fração (d) e o número de frações (n), são características importantes do fracionamento.

Moonen e Bartelink (1994) apresentam várias estratégias de fracionamento, baseadas no modelo LQ e testadas clinicamente.

A escolha do melhor protocolo de fracionamento exige o conhecimento das características biológicas dos tecidos (tumoriais e normais), tendo uma combinação ótima de dose total, dose por fração, taxa de dose e intervalo de tempo entre as aplicações, para obter uma probabilidade mais alta de cura do tumor e menor dano no tecido normal.

4.3.2.1 Fracionamento Convencional

Esse fracionamento consiste em administrar 1.8 a 2 Gy por fração, diariamente, 5 dias na semana (de segunda a sexta-feira) durante cerca de 5 semanas. Geralmente, a dose total varia entre 30 a 70 Gy, dependendo o tipo de tumor em tratamento e da tolerância do tecido normal adjacente. Esse é o protocolo mais usado na radioterapia.

4.3.2.2 Hiperfracionamento

Consiste em administrar doses menores por fração do que no fracionamento convencional e um número maior de frações, sem alterar o tempo de duração do tratamento. As frações são de 1 a 1,25 Gy, 2 vezes/dia. O intervalo entre as frações não deve ser inferior a 4 horas, para dar tempo de ocorrer o reparo de lesão subletal (RLSL) no tecido normal de resposta lenta. Esse protocolo é indicado quando o tratamento convencional está limitado pela tolerância do tecido normal de resposta lenta.

4.3.2.3 Hiperfracionamento Acelerado

Consiste em doses menores por fração que podem ser administradas 2 vezes/dia. Essa dose por fração deve estar no limite superior do hiperfracionamento (1,25 Gy) e no limite inferior do

fracionamento convencional, ou seja, menor que 1,80 Gy. Logo, 1,60 Gy 2 vezes/dia representa um esquema de hiperfracionamento acelerado.

4.3.2.4 Fracionamento Acelerado

Esse fracionamento tem como finalidade diminuir o tempo total de tratamento e está indicado para tumores de crescimento rápido, por exemplo, alguns tumores de cabeça e pescoço. Pode ser realizado 6 dias/semana ou 7 vezes em 5 dias, por exemplo. Se o tratamento for realizado 2 vezes/ dia, o intervalo mínimo de 4 horas entre as aplicações deve ser respeitado.

4.3.2.5 Hipofracionamento

A característica básica do hipofracionamento é o uso de uma dose grande por fração (2 a 8 Gy), geralmente aplicadas 5 dias por semana. Esse protocolo é indicado para tumores de crescimento lento (tumores de resposta tardia).

Alguns exemplos de protocolos de fracionamento retirados da literatura (FOWLER et al,2003 e CLARK et al, 1997), podem ser visualizados na tabela 4.3. Os protocolos 01, 02,03,04,05,06 referem-se aos cânceres de cabeça e pescoço, mama, melanoma ocular, pele, pulmão e próstata, respectivamente. Será utilizada a mesma nomenclatura para as simulações do capítulo 6.

Tabela 4.3: Protocolos de tratamento por radioterapia.

Protocolos	Tecidos de resposta	Tempo de tratamento	Dose total (Gy)	Indicados para cânceres
01	Precoce	2 – 3 semanas	30,0	Cabeça e Pescoço
02	Precoce	6 – 7 semanas	60,0	Mama
03	Precoce	0 – 1 semanas	20,0	Melanoma Ocular
04	Precoce	3 – 4 semanas	40,0	Pele (eritema)
05	Precoce	5 – 6 semanas	30,0	Pulmão
06	Tardia	6 – 7 semanas	66,0	Próstata

Fonte: FOWLER et al (2003) e CLARK et al (1997)

Uma infinidade de protocolos de tratamento podem ser sugeridos, já que os mesmos dependem de vários fatores, como, por exemplo, o tipo do tumor, o estágio em que o mesmo se encontra, a capacidade do sistema imunológico em reagir a doença, entre outros.

5 MODELO MATEMÁTICO PARA ESTIMAÇÃO DO CUSTO DO TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA

Neste capítulo, será apresentado um modelo matemático para o cálculo de custo de um tratamento por radioterapia. Esse modelo baseia-se na metodologia proposta por Dale e Jones (1996).

Com esse modelo, podem-se avaliar diferentes tipos de protocolos de fracionamento, a fim de obter um melhor custo-benefício para o paciente e uma relação entre efeito do tratamento x custo.

5.1 Probabilidade de Cura do Tumor (TCP)

A escolha do melhor protocolo de tratamento ou alterações no fracionamento padrão pode alterar significativamente a probabilidade de cura do tumor (TCP). Tal alteração acarreta uma grande economia no custo total do tratamento.

Jones e Dale (1996) consideram que o conceito do TCP segue uma distribuição de Poisson. A distribuição de Poisson representa a distribuição de probabilidade de uma variável aleatória que registra o número de ocorrências sobre um intervalo de tempo. Para esses autores, o uso da distribuição de Poisson foi escolhido por se tratar de uma análise da resposta de paciente individual. Para a modelagem de uma população é melhor o uso de modelos logísticos.

Então, a TCP é determinada por:

$$TCP = e^{-C \cdot e^{-\alpha \cdot BED}} \quad (5.1)$$

em que C é o número de clonagens do tumor e BED é dada pela equação (4.8).

Nesse trabalho, considera-se que a TCP é dependente do número de células tumorais presentes. Dessa maneira, a TCP é dada por:

$$TCP = e^{-T(t)} \quad (5.2)$$

em que $T(t)$ é o número de células tumorais presentes no instante t .

A quantidade de células tumorais é obtida a partir do modelo da dinâmica de crescimento do tumor, dada pela equação (3.3). Essa quantidade de células tumorais é calculada após cada aplicação da radioterapia, dada pela equação (4.6), e no decorrer do tratamento.

Considera-se o sucesso completo do tratamento se a probabilidade de cura do tumor for total ($TCP = 1$), ou seja, não há nenhuma célula tumoral sobrevivente após o tratamento. Só são considerados os protocolos de fracionamento com $TCP > 0,85$ (JONES e DALE, 1999).

Vários avanços científicos na radiação oncológica podem provocar uma melhoria geral no TCP, por exemplo, métodos mais seguros de análise individual e subsequente seleção de um fracionamento que melhor se adapte ao paciente e, também, melhores técnicas de irradiação (DALE e JONES, 1996).

Para Dale e Jones (1996), inevitavelmente, todas as avaliações radiobiológicas são incompletas. Limita-se, então, nesse trabalho, analisar como alterações de protocolos padrões de fracionamento podem melhorar a probabilidade de cura do tumor, e como tal melhoria pode, em princípio, ser traduzida como uma economia de custos para pacientes e clínicas de tratamento de câncer.

5.2 Custo do Tratamento de Radioterapia

Práticas atuais de radioterapia enfrentam um dilema em se avançar através do maior uso de:

- (1) fracionamento modificado, particularmente na radioterapia de hiperfracionamento acelerado, no caso de tumores que contêm um pequeno tempo de duplicação de clonagem do tumor.
- (2) formas focais mais tecnologicamente complexas de radioterapia, para prover seguramente uma dose total mais alta para tumores que são essencialmente mais radioresistentes; ou
- (3) combinação de ambos os fatores acima, no caso de tumores que são particularmente resistentes a radioterapia convencional devido à rápida repopulação e resistência (JONES e DALE, 1998).

Avanços econômicos são requeridos para fazer comparações coerentes entre os diferentes protocolos de fracionamento e para argumentações prévias de tentativas clínicas finais. Considerando que a análise do custo pode ser executada retroativamente e prospectivamente, a

modelagem matemática deve ser usada em todas as fases do tratamento, a qual pode também reduzir a escolha de um tratamento que venha a fracassar.

Quando dados realísticos de custo são incorporados em modelos matemáticos, como este que será descrito nessa seção, pode demonstrar que o melhor tratamento que requerer a integração aparentemente de diagnósticos e técnicas de tratamentos caros é o custo total mais barato.

O custo total do tratamento pode ser influenciado por qualquer modificação no método de fracionamento, e qualquer melhoria no controle do câncer poderá, em princípio, ser traduzida como uma economia de custo para o paciente. Nos trabalhos de Glazebrook (1992) e Barton et al(1995) fornecem dados que mostram que os benefícios da radioterapia a longo prazo pode exceder muito o alto valor capital inicial fornecido. Barton et al, baseado na experiência de um centro australiano, considerou em detalhes o custo fixo e o custo variável, que são sempre associados à previsão do tratamento de radioterapia, e os resultados implicaram numa grande diferença do custo total (apud DALE e JONES, 1996).

O custo total do tratamento é calculado a partir do número de frações (n), do custo por fração (C_{frac}) e do custo de falha do tratamento (C_{falha}), o qual é relacionado com ($1-TCP$), em que TCP é a probabilidade de cura do tumor.

Com essas considerações, o custo total do tratamento pode ser obtido por:

$$C_{total} = C_{plan} + n.C_{frac} + (1 - TCP)C_{falha} \quad (5.3)$$

em que C_{plan} é o custo do planejamento do tratamento, C_{frac} é o custo associado a aplicação de uma fração do tratamento e C_{falha} é uma estimativa de custo para o caso do tratamento falhar e ser necessário aplicações adicionais.

Custos como o de planejamento e simulações diferem para cada tipo de tumor, mas não interferem na comparação entre os diferentes tipos de tratamento, já que em todos os tratamentos esses procedimentos são realizados. Desse modo, assume-se $C_{plan}=0$.

O valor do custo por fração variará com a complexidade do tratamento, por exemplo, tratamentos que envolvem fins de semana ou estende-se dias terão um valor mais alto de C_{frac} . Cada um dos parâmetros de custo deverá refletir o capital e implicações de renda para prover um amplo serviço de radioterapia, por exemplo, em relação à estrutura física do local do tratamento, a desvalorização de unidades de tratamento e salários de pessoal. Para demonstrar os princípios mais amplos de funcionamento deste método, nomeia-se “unidades de custo,” em lugar de custos absolutos.

Além dos parâmetros de custo da radioterapia, pode-se futuramente incluir no modelo um novo parâmetro para custos de tratamentos subseqüentes, basta ter conhecimento do custo por fração e do custo total do fornecimento da quimioterapia, da cirurgia e de cuidados terminais, em caso de fracasso do tratamento.

Com essa metodologia, pode-se comparar diversos protocolos de tratamento para qualquer tipo de câncer. Neste trabalho, serão comparados os protocolos de fracionamento propostos por Stiegelmeier (2007).

5.2.1 Custo de Falha do Tratamento

O modelo de custo do tratamento por radioterapia proposto neste trabalho (5.3) inclui uma previsão de falha do tratamento (C_{falha}), pois pode ser necessário um novo planejamento e aplicações adicionais.

Em alguns tratamentos, em cada aplicação da radioterapia a fração de morte celular das células normais (FN) é inferior a 44% do estado inicial, quando isso acontece, considera-se a morte do paciente (PILLIS e RANDUSKAYA, 2003). Desse modo, quando o número de células normais fica abaixo do número permitido, do estado considerado saudável, o custo da falha do tratamento aumenta consideravelmente.

5.3 Fluxograma

Considerando o sistema de crescimento de tumores (3.3) e a fração de morte celular dada em (4.7), foi elaborado um programa no software matemático *Matlab™* 6.5, com o objetivo de comparar o melhor protocolo de fracionamento, ou seja, o protocolo que obtenha o controle do tumor a níveis abaixo dos danos letais ao organismo humano e o menor custo do tratamento. Para isso foram feitas simulações, em que podemos verificar a veracidade dos protocolos padrões utilizados na atualidade e testar novos protocolos.

A Figura 5.1 mostra de forma resumida, o diagrama de blocos que descreve como foi elaborado o programa.

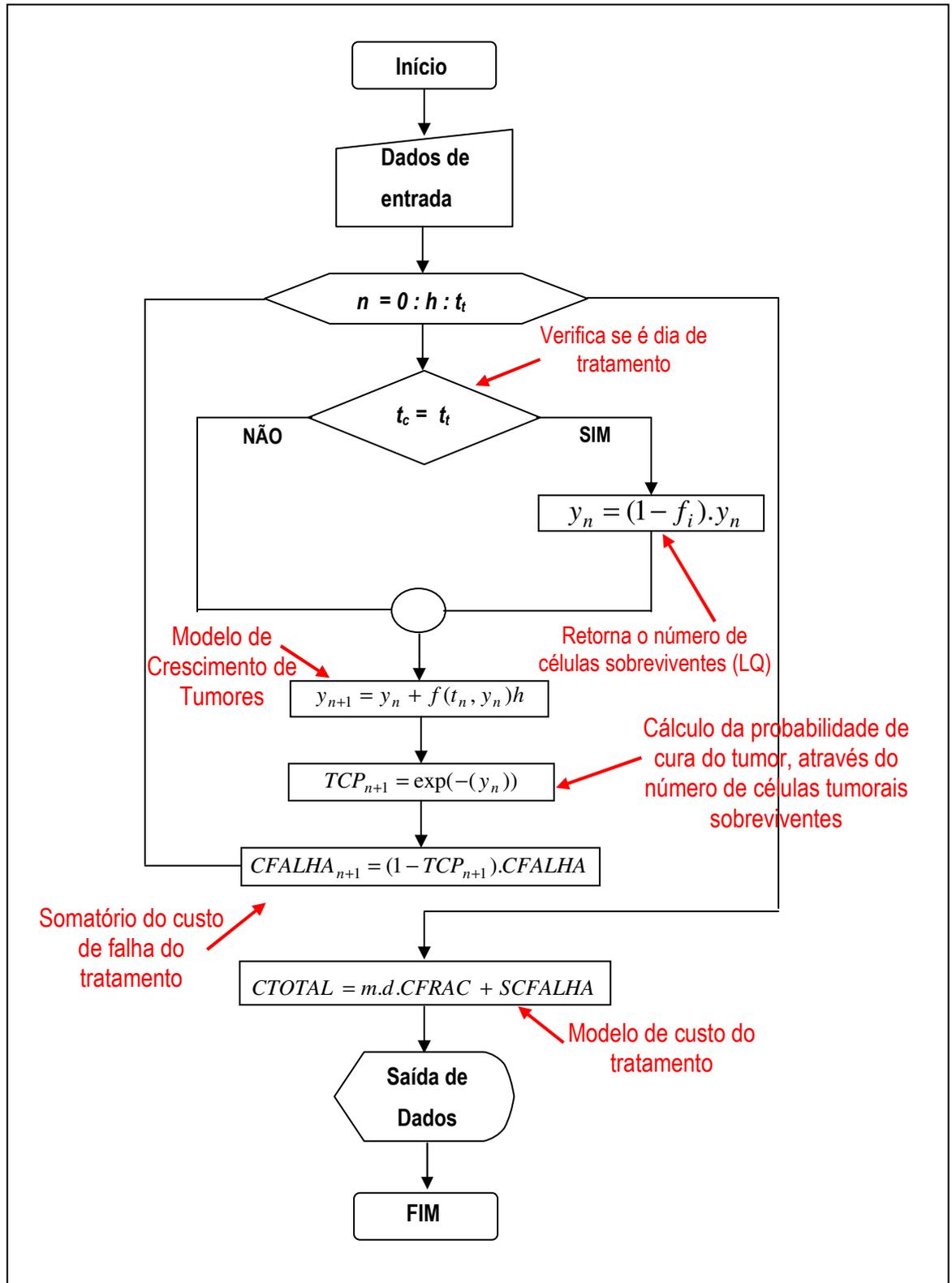


Figura 5.1: Fluxograma do programa utilizado para testar os modelos determinados

Os parâmetros de entrada são: o número de células iniciais (Normais, Tumorais e Imunológicas) e o protocolo de tratamento que é determinado de acordo com o diagnóstico da doença.

Nesse diagrama, as variáveis do sistema de crescimento de tumores (N, T e I) são representadas de forma genérica por y e o modelo da dinâmica do sistema é resolvido pelo método de runge kutta de 4 ordem.

6 RESULTADOS

Este capítulo é destinado à análise e comparação dos protocolos padrões de tratamento de câncer por radioterapia. Serão abordados os resultados obtidos da modelagem matemática, através da metodologia proposta nesse trabalho. Com esta metodologia, é possível analisar o efeito de diversos protocolos de tratamento, além de efeitos relativos ao grau de severidade da doença, à agressividade do tumor e à resistência do sistema imunológico do paciente. Pode-se, comparar também, o custo total do tratamento para o paciente.

Na seção 6.2 serão mostradas simulações a partir dos protocolos de tratamentos padrões, com objetivo de reduzir a dose total, a fração de morte celular, o tempo do tratamento e encontrar o menor custo do mesmo, transferindo o sistema de um regime com câncer para um ponto de equilíbrio estável livre do tumor.

6.1 Materiais e Métodos

Apresenta-se, nesta seção, um estudo do acoplamento entre o modelo de crescimento de tumores e o modelo linear quadrático (LQ) para o tratamento por radioterapia. Com esse acoplamento, é possível analisar as diferenças entre os diversos tipos de protocolos de tratamento, a fração diária de células mortas por dose de radiação, além de permitir a inclusão de fatores importantes, como o grau de severidade do tumor, a agressividade do tumor e a efetividade do sistema imunológica do paciente.

Com os valores da fração diária de células tumorais sobreviventes a cada aplicação pode-se calcular a probabilidade de cura do tumor (TCP) diariamente, o custo de falha do tratamento C_{falha} , o qual é relacionado com $(1-TCP)$, e o custo total do tratamento ($CTOTAL$).

Logo, o custo total do tratamento é obtido por:

$$C_{total} = C_{plan} + n.C_{frac} + (1-TCP)C_{falha} \quad (6.1)$$

em que C_{plan} é o custo do planejamento do tratamento, C_{frac} é o custo associado a aplicação de uma fração do tratamento e C_{falha} é uma estimativa de custo para o caso do tratamento falhar e ser necessário aplicações adicionais.

O modelo LQ (4.2) considera que a radioterapia mata todos os tipos de células, mas que a taxa de morte difere para cada tipo de célula, com a curva de resposta, em todos os casos. Nesse estudo é importante analisar a fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência deste tratamento na dinâmica de crescimentos do tumor através do sistema (3.3).

Assim, o modelo LQ (4.2) pode ser reescrito por:

$$f_i = \delta(1 - e^{-\alpha_i d - \beta_i d^2}) \quad (6.2)$$

em que f_i é a fração diária de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor e o parâmetro δ é dado por:

$$\delta = \begin{cases} 0, & \text{se } t_c \neq t_i \\ 1, & \text{se } t_c = t_i \end{cases}$$

em que

t_c = período de crescimento;

t_i = período de tratamento.

Adotaram-se diferentes valores de α_i e β_i para simular respostas radiobiológicas diferentes, em que $i = 1, 2, 3$, identifica os parâmetros relacionados com as células tumorais, normais imunológicas, respectivamente.

A fração de morte celular (f_i) é uma grandeza absoluta externa ao sistema o qual atua na forma de “sinais impulsivos”, afetando o crescimento das células. A única relação entre f_i e o sistema de crescimento de tumores (3.3) é em relação ao tempo, pois essa forma de tratamento pode ser contínua (sem interrupção do tratamento nos finais de semana) ou descontínua (com interrupção do tratamento nos finais de semana), dependendo do protocolo de tratamento determinado.

De acordo com o tipo de fracionamento a ser realizado, o passo de integração (h) é fixado. A idéia é simular o efeito do fracionamento em diferentes fases do ciclo celular, fazendo com que a modelagem matemática seja mais condizente com a realidade prática do problema. Dessa forma, o intervalo entre as frações é o que determinará o passo de integração do modelo de crescimento de tumores. Por exemplo, o passo de integração para o fracionamento convencional e

hipofracionamento é $h = 1$, para o hiperfracionamento e hiperfracionamento acelerado é $h = 1/2$ e para o fracionamento acelerado é $h=1/3$.

As simulações foram realizadas de acordo com os protocolos apresentados na tabela 4.3, considerando os estudos feitos por Fowler et al. (2003), Cury e Souhami (2004) e Clark et al. (1997).

Como já mencionado, o objetivo desse estudo é a eliminação do tumor, preservando ao máximo as células normais. Com a finalidade de minimizar as complicações tardias para os tecidos normais e manter a população de células normais acima dos níveis mínimos de sobrevivência, alguns critérios foram adotados (PILLIS e RADUSKAYA, 2003):

1. A cada sessão de radioterapia, a fração de morte celular das células normais não pode ser superior a 44% do estado inicial.
2. A população de células normais não deve ser inferior a 0,44 unidades normalizadas, e o paciente é considerado “curado” quando seu estado saudável dado por $(1/b_2, 0, s/d_1)$ é atingido.

As simulações que não satisfazem esses critérios não são recomendáveis do ponto de vista clínico, pois experiências clínicas como as relatadas por Moonen e Bartelink (1994) e Cury e Souhami (2004) mostram que tratamentos acima desses níveis podem aumentar as complicações finais e os efeitos colaterais causados pela radiação. Vários fatores podem afetar os resultados do tratamento, como a presença de células de hipoxia, intra-tumor e inter-tumor, etc. Esses fatores não serão abordados nesse trabalho.

A solução numérica do cálculo do custo total do tratamento e do acoplamento do sistema de crescimento de tumor com o modelo linear quadrático para o tratamento por radioterapia foi desenvolvida no software *Matlab™* 6.5, baseada no método de Runge Kutta 4ª ordem.

6.2 Simulações numéricas

Os valores dos parâmetros adotados do estudo do modelo de crescimento de tumores proposto por Pillis e Raduskaya (2003), para as simulações numéricas foram os seguintes:

$$\begin{array}{ccccc}
 a_1 = 0,2 & a_2 = 0,3 & a_3 = 0,1 & b_1 = 1,0 & b_2 = 1,0 \\
 c_1 = 1,0 & c_2 = 0,5 & c_3 = 1,0 & c_4 = 1,0 & d_1 = 0,2 \\
 r_1 = 1,5 & r_2 = 1,0 & s = 0,33 & \alpha = 0,3 & \rho = 0,01
 \end{array}$$

Os parâmetros do modelo linear quadrático foram obtidos em Jones e Dale (2000) e Fowler et. al (2003). Ajustaram-se os valores α e β de forma que a fração de células mortas fosse menor

do que a fração de morte celular encontrada por alguns autores. Isso foi feito com a intenção de tornar o tratamento menos agressivo ao paciente, mas sem correr o risco de falha no tratamento. Esses valores foram substituídos na equação (6.1), para determinação da fração de morte celular em cada aplicação de radioterapia. Nas simulações realizadas, os valores que melhor se ajustaram ao modelo LQ foram:

- Para tecidos de resposta precoce ($\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$):

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 0,30 \text{ Gy}^{-1} & \alpha_2 = \alpha_3 &= 0,15 \text{ Gy}^{-1} \\ \beta_1 &= 0,03 \text{ Gy}^{-1} & \beta_2 = \beta_3 &= 0,015 \text{ Gy}^{-1} \end{aligned}$$

- Para tecidos de resposta tardia ($\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$):

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 0,09 \text{ Gy}^{-1} & \alpha_2 = \alpha_3 &= 0,045 \text{ Gy}^{-1} \\ \beta_1 &= 0,03 \text{ Gy}^{-1} & \beta_2 = \beta_3 &= 0,015 \text{ Gy}^{-1} \end{aligned}$$

Os parâmetros do modelo de cálculo do custo foram escolhidos a partir de informações obtidas em estabelecimentos de tratamento de radioterapia. Ajustaram-se os valores do custo por fração (C_{frac}) e do custo de falha do tratamento (C_{falha}) de forma que os valores relativos de custo total sejam aproximadamente condizentes com a realidade. Usou-se para C_{frac} 60 unidades e C_{falha} 500 unidades.

As condições iniciais usadas foram $(0,90; 0,25; 0,15)$ para todos os protocolos estudados. Foi considerado um tumor relativamente grande ($T(0) = 0,25$), esférico e homogêneo. Isso corresponde a um tumor com aproximadamente $0,25 \times 10^{11}$ células, ou uma esfera de diâmetro entre 1,8 e 3,9 centímetros. Os níveis de descoberta clínica para um tumor geralmente estão em torno de 10^9 (aproximadamente 1 cm^3), logo o volume de tumor inicial de 0,25 unidades normalizadas está acima dos níveis mínimos de descoberta clínica. O sistema imunológico foi considerado debilitado ($I(0) = 0,15$), ou seja, um nível de 15% de seu estado saudável.

Foram realizadas simulações de todos os protocolos estabelecidos, levando em consideração o tipo de fracionamento, a dose por fração, o tempo de tratamento, a dose total, o tempo de eliminação do tumor, a probabilidade de cura do tumor, o custo de falha, o custo total do tratamento e a fração de células normais mortas por dose aplicada (FN) e a fração de células tumorais mortas (FT) por dose aplicada.

Para cada protocolo estabelecido foram realizadas várias simulações com o objetivo de encontrar um protocolo que cause menores danos aos pacientes expostos à radiação e um menor

custo do tratamento. Procura-se, então, um protocolo que apresente a menor fração de morte de células normais (*FN*), que possua o menor tempo de eliminação do tumor e ainda que ofereça uma redução no custo econômico do tratamento.

6.2.1 Protocolo 01: Câncer de cabeça e pescoço ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$)

No protocolo 01 foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamento para o câncer de cabeça e pescoço, variando a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e o tempo de tratamento, mas deixando a dose total com pouca variação para todos os tipos de fracionamento.

Os resultados das simulações estão representados no quadro 6.1 e 6.2.

Tipo de Tratamento	Tempo de eliminação*	Dose/Fração (Gy)	Tempo do Trat.*	Dose Total (Gy)	FN	FT	BED
1. Convencional	43	15 frac de 2Gy	15	30	0,23	0,41	36
2. Hiperfracionamento	46	30 frac de 1 Gy	15	30	0,11	0,21	36
3. Acelerado	39	36 frac de 0,83 Gy	12	29.88	0,09	0,18	37.3
4. Hiper. Acelerado	36	30 frac de 1,3Gy	15	39	0,15	0,28	49
5. Hipofracionamento**	-	10 frac de 3 Gy	10	30	0,35	0,58	39

*em dias.

** população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência.

FN = Fração de células normais mortas por dose aplicada.

FT = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

Quadro 6.1: Protocolo 01 – Câncer de cabeça de pescoço.

De acordo com os resultados do quadro 6.1, verifica-se que o fracionamento acelerado apresentou os resultados mais satisfatórios, pois o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 unidades normalizadas) com uma significativa redução na fração de morte celular ($FN=0,09$) e no tempo de tratamento (12 dias). O hiperfracionamento e o hiperfracionamento acelerado também apresentaram bons resultados. No hiperfracionamento acelerado a eliminação do tumor ocorreu em 36 dias, mas com uma fração de morte celular maior para as células normais de 0,15. Já no hiperfracionamento a fração de morte celular para as células normais foi de 0,11, porém com maior tempo de eliminação do tumor, 46 dias.

Conforme os resultados apresentados em Stiegelmeier (2007), os protocolos com melhores resultados para o câncer de cabeça e pescoço são o fracionamento acelerado, o hiperfracionamento e o hiperfracionamento acelerado. A evolução temporal do tumor para estes protocolos de tratamento pode ser vista na figura 6.1(a-c). A figura 6.1(d) representa a evolução do tumor aplicando o hipofracionamento. Pode-se verificar nessa figura (6.1(d)), que a população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência, o que do ponto de vista clínico não é recomendado.

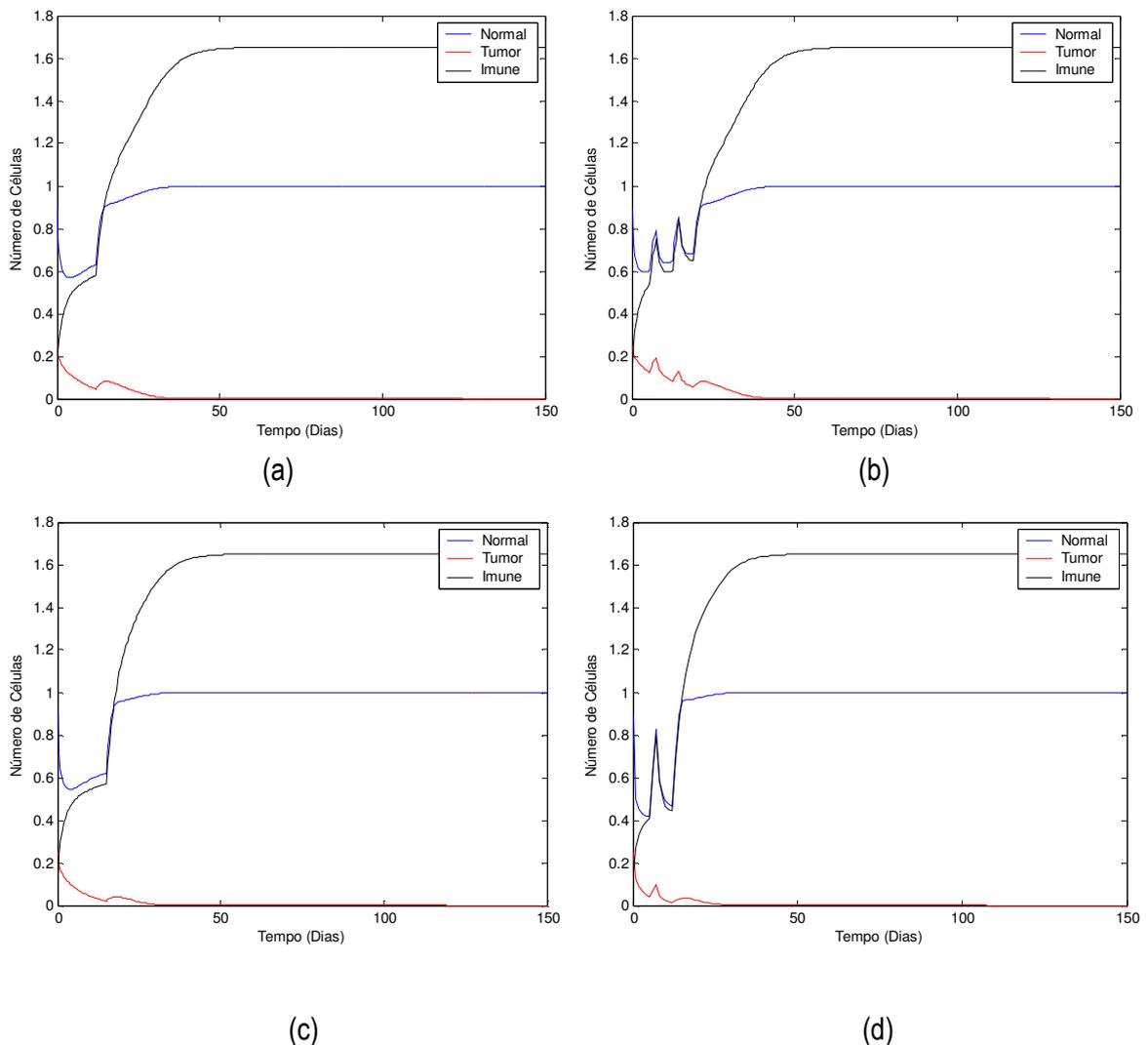


Figura 6.1: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 01 – Câncer de cabeça e pescoço. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (36 frações de 0.83 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (30 frações de 1 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (30 frações de 1.3 Gy). (d) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (10 frações de 3Gy).

O modelo de avaliação do custo do tratamento apresentado nesse trabalho foi aplicado para os protocolos anteriores. Pode-se observar no quadro 6.2 o custo total do tratamento, que é

calculado em relação ao custo de falha. Como visto na seção 5.2.1, o custo de falha do tratamento é calculado através da probabilidade de cura do tumor (TCP).

Tipo de Tratamento	Soma Custo da falha do tratamento	Custo total
1. Convencional	1273,23	3073,23
2. Hiperfracionamento	3177,03	4977,03
3. Acelerado	3163,95	4956,75
4. Hiper. Acelerado	1509,01	3849,01
5. Hipofracionamento	73209,67	75009,67

Quadro 6.2: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 01 – câncer de cabeça e pescoço.

Entre os tratamentos analisados anteriormente, pode-se observar no quadro 6.2 que o tratamento convencional é o tratamento que apresenta o menor custo total (3073,23), porém ele não é melhor tratamento para o câncer de cabeça e pescoço, já que a fração de morte celular é alta comparada com os outros tratamentos. Os tratamentos que melhor se adaptaram a esse câncer foi o fracionamento acelerado, o hiperfracionamento e o hiperfracionamento acelerado. Como se pode perceber há uma diferença significativa no custo total entre esses tratamentos. O fracionamento acelerado apresenta um custo total de 4977,03 unidade; o custo total do hiperfracionamento é de 4956,75 unidades e do hiperfracionamento acelerado é de 3849,01 unidades. Logo, o tratamento que demonstra o melhor custo benefício é o hiperfracionamento acelerado, pois apresenta uma significativa redução na fração de morte celular ($FN=0,15$) e o menor custo total entre os protocolos que mais se adaptaram ao tratamento.

A figura 6.2 mostra o gráfico que representa o TCP (6.2(a)) e o custo de falha do tratamento (6.2(b)), em todos os fracionamentos simulados.

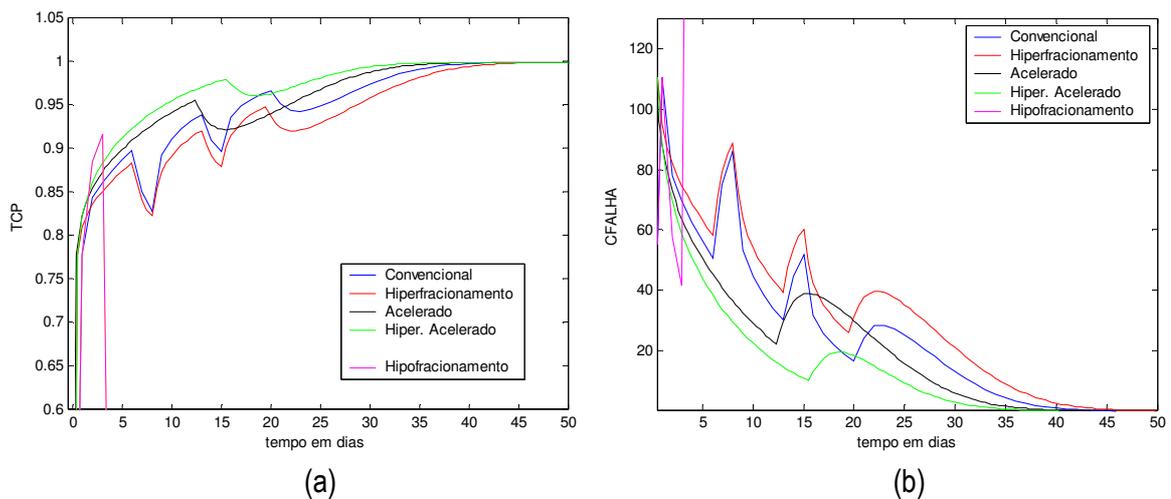


Figura 6.2: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 01 – Câncer de cabeça e pescoço. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.

Pode-se observar na figura 6.2(a) que a probabilidade de cura do tumor pelo hipofracionamento tende a zero logo no início do tratamento, pois o número de células normais fica abaixo dos níveis clínicos de sobrevivência neste tipo de fracionamento. Conseqüentemente, o custo de falha do tratamento é muito alto, já que no decorrer do tratamento, ocorre a morte do paciente, conforme pode ser observado na figura 6.2(b), onde a curva correspondente a esse protocolo “explode” (sai da escala da figura). Observa-se também na figura 6.2(b) que o hiperfracionamento acelerado é o protocolo com menor custo de falha do tratamento.

6.2.2 Protocolo 02: Câncer de mama ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$)

No caso do protocolo 02 foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamento para o câncer de mama, variando o tempo de tratamento e a dose aplicada a cada sessão de radioterapia, mas mantendo a dose total para todos os tipos de fracionamento.

Os resultados das simulações estão representados no quadro 6.3 e 6.4.

Tipo de Tratamento	Tempo de eliminação*	Dose/ Fração (Gy)	Tempo do Trat.*	Dose Total (Gy)	FN	FT	BED
1. Convencional	53	30 frac de 2Gy	30	60	0,23	0,41	72
2. Hiperfracionamento	48	50 frac de 1,2 Gy	25	60	0,14	0,25	74,4
3. Acelerado	36	60 frac de 1 Gy	20	60	0,11	0,21	78
4. Hiper. Acelerado	41	50 frac de 1,15 Gy	25	57,5	0,13	0,24	70
5. Hipofracionamento**	-	20 frac de 3 Gy	20	60	0,35	0,58	78

*em dias.

** população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência.

FN = Fração de células normais mortas por dose aplicada.

FT = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

Quadro 6.3: Protocolo 02 - Câncer de Mama

De acordo com os resultados do quadro 6.3, observa-se que o fracionamento acelerado apresentou os melhores resultados, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis, com a menor fração de morte celular de células normais (0,11), menor tempo de tratamento (20 dias) e menor tempo de eliminação do tumor (36 dias). Porém, o hiperfracionamento acelerado também apresentou bons resultados, sendo que a eliminação do tumor ocorreu em 41 dias, mas com uma fração de morte celular maior para as células normais, em torno de 0,13.

A figura 6.3 apresenta a evolução temporal do tumor para o hipofracionamento e para os tipos de protocolos de tratamentos que apresentaram os melhores resultados para o câncer de mama, o fracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado. Pode-se observar na figura 6.3(c) que o sistema progride para o ponto de equilíbrio livre de tumor, porém, em alguns momentos de aplicação existem pontos em que o nível de morte celular das células normais fica abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência exigidos. Logo, este tipo de tratamento não é recomendado para o tratamento de câncer de mama do ponto de vista clínico.

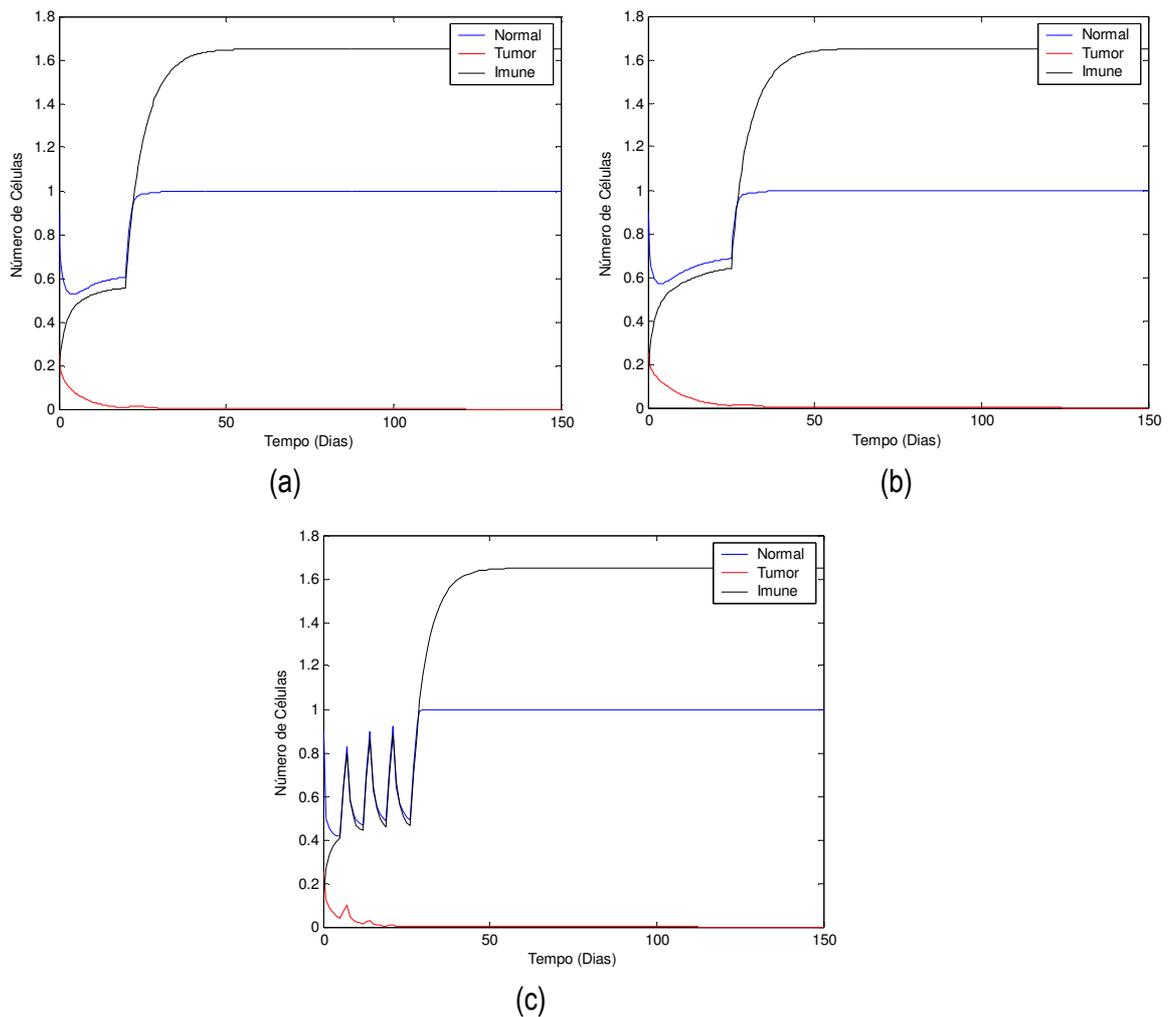


Figura 6.3: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 02 – Câncer de mama. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (60 frações de 1 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (50 frações de 1,15 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (20 frações de 3 Gy).

O modelo de avaliação do custo do tratamento apresentado nesse trabalho foi aplicado para os protocolos anteriores. O quadro 6.4 mostra o custo total do tratamento e a soma do custo de falha do tratamento, resultados dessa aplicação.

Tipo de Tratamento	Soma Custo da falha do tratamento	Custo total
1. Convencional	1212,91	4812,91
2. Hiperfracionamento	2181,63	5781,63
3. Acelerado	1707,92	5307,92
4. Hiper. Acelerado	1689,06	5139,06
5. Hipofracionamento	73209,67	76809,67

Quadro 6.4: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 02 - câncer de mama.

Entre os tratamentos analisados anteriormente, pode-se observar no quadro 6.4 que o tratamento convencional é o tratamento que apresenta o menor custo total (4812,91), porém ele não é melhor tratamento para o câncer de mama, já que a fração de morte celular é alta comparada com os outros tratamentos. Os tratamentos que melhor se adaptaram a esse câncer foi o fracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado. Quanto ao custo do tratamento, pode-se perceber que não há uma diferença significativa do custo total entre esses tratamentos. O fracionamento acelerado apresenta um custo total de 5307,92 unidades e o hiperfracionamento acelerado é de 5139,06 unidades. Então, do ponto de vista matemático o fracionamento acelerado é o tratamento com o melhor custo benefício entre os tratamentos simulados para o câncer de mama.

A figura 6.4 mostra o gráfico que representa o TCP (6.4(a)) e o custo de falha do tratamento (6.4(b)), em todos os fracionamentos simulados.

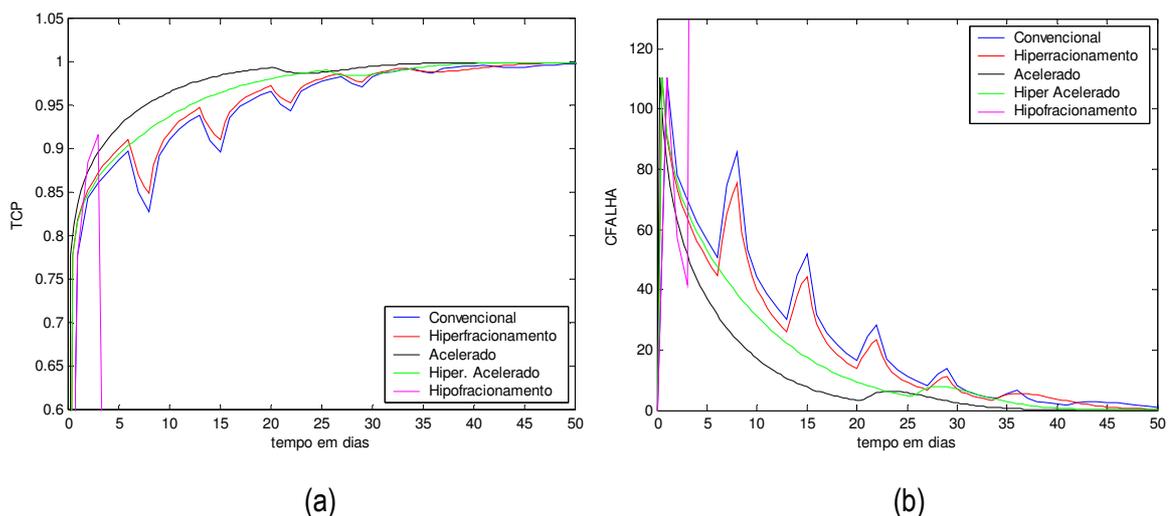


Figura 6.4: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 02 – Câncer de mama. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.

Pode-se observar na figura 6.4(a) que a probabilidade de cura do tumor pelo hipofracionamento tenderá a zero logo no início do tratamento, pois, neste tipo de fracionamento, o número de células normais fica abaixo dos níveis clínicos de sobrevivência. Conseqüentemente, o custo de falha do tratamento é muito alto, conforme observado na figura 6.4(b), onde a curva correspondente a esse protocolo sai da escala da figura. Também se pode observar que o fracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado apresentam um custo de falha de tratamento semelhante, mas a probabilidade de cura do tumor é mais significativa no fracionamento acelerado.

6.2.3 Protocolo 03: Melanoma ocular ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$)

Para o protocolo 03 foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamento para o melanoma ocular, variando a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e o tempo de tratamento, mas mantendo a dose total igual para todos os tipos de fracionamento.

Os resultados das simulações estão representados no quadro 6.5 e 6.6.

Tipo de Tratamento	Tempo de eliminação*	Dose/Fração (Gy)	Tempo do Trat.*	Dose Total (Gy)	FN	FT	BED
1. Convencional	43	10 frac de 2 Gy	10	20	0,23	0,41	24
2. Hiperfracionamento	48	20 frac de 1 Gy	10	20	0,114	0,20	24
3. Acelerado	41	21 frac de 0,95 Gy	07	20	0,107	0,21	26
4. Hiper. Acelerado	41	16 frac de 1.25 Gy	08	20	0,14	0,26	25
5. Hipofracionamento	39	8 frac de 2,5 Gy	08	20	0,32	0,49	25

*em dias.

FN = Fração de células normais mortas por dose aplicada.

FT = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

Quadro 6.5: Protocolo 03 – Melanoma Ocular.

A partir dos dados obtidos no quadro 6.5, verifica-se que protocolo de tratamento que mais se ajustou aos critérios exigidos foi o fracionamento acelerado, o qual apresentou uma fração de morte celular das células normais de 0,10 (FN), menor tempo de tratamento (7 dias) e o menor tempo de eliminação do tumor (41 dias). Porém, o hiperfracionamento e o hiperfracionamento acelerado também apresentaram bons resultados, sendo que no hiperfracionamento a fração de morte celular das células normais (FN) foi de 0,114, mas com maior tempo de tratamento (10 dias) e maior tempo de eliminação do tumor (48 dias). No hiperfracionamento acelerado o tempo de tratamento (8 dias) e o tempo de eliminação do tumor (41 dias) é praticamente igual ao fracionamento acelerado, o que aumenta é apenas, a fração de morte celular das células normais (FN). Os gráficos que corresponde a evolução temporal do tumor para esses tipos de tratamentos mais adequados para o melanoma ocular, podem ser visto na figura 6.5(a-c).

O hipofracionamento para este tipo de câncer, de acordo com o quadro 6.5 e a figura 6.5(d), fica com a população de células normais acima níveis de sobrevivência exigidos (0,44 unidades

normalizadas), diferentemente dos protocolos das seções anteriores. Porém, a fração de morte celular das células normais é muito superior aos outros tipos de fracionamento simulados ($FN=0,32$).

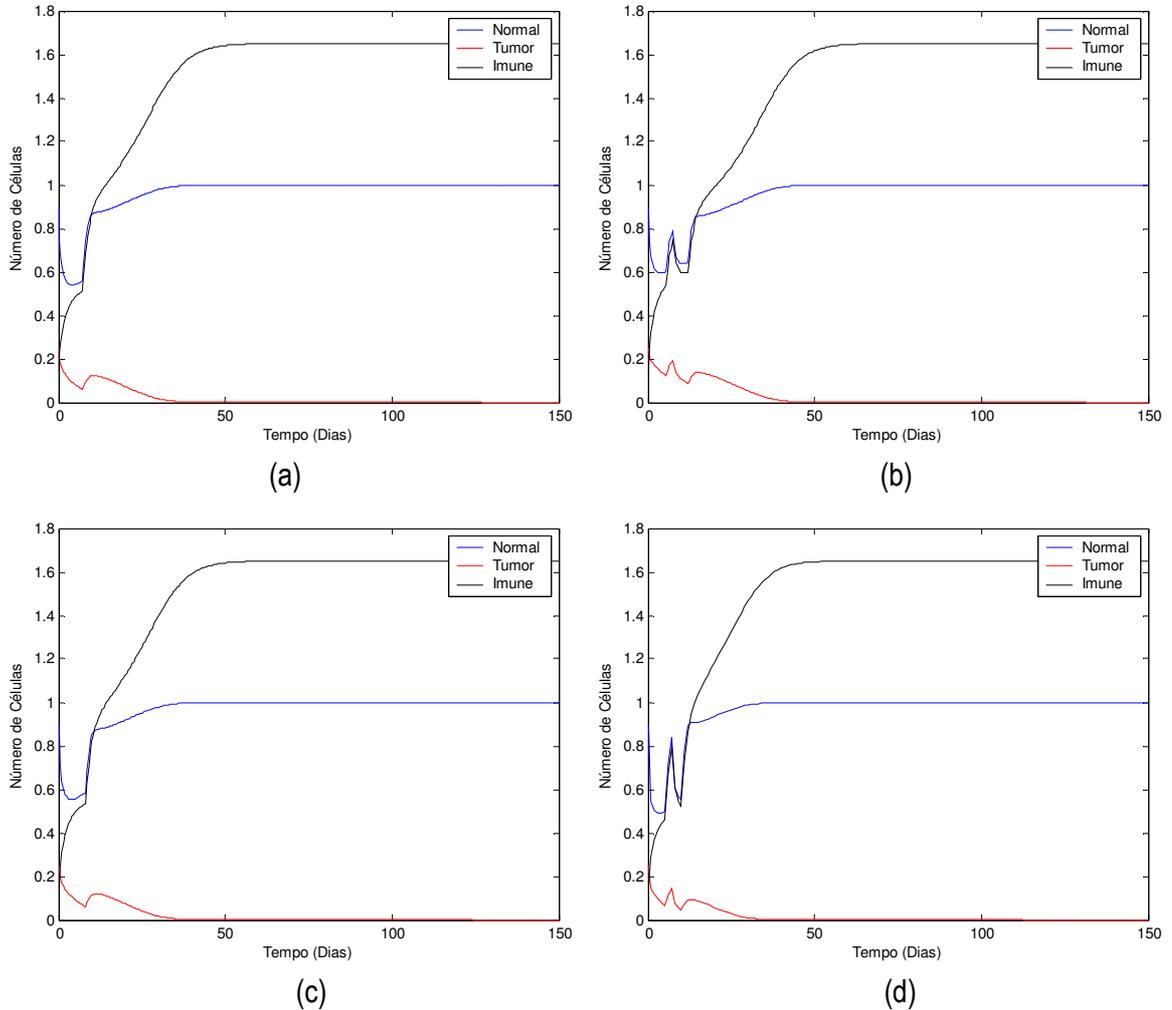


Figura 6.5: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 03 – Melanoma Ocular. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (21 frações de 0,95 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (20 frações de 1 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (16 frações de 1,25 Gy) (d) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (8 frações de 2,5 Gy).

Foi aplicado aos protocolos anteriores, o modelo de avaliação do custo do tratamento apresentado nesse trabalho. No quadro 6.6, observa-se os resultados do custo total do tratamento e a soma do custo de falha.

Tipo de Tratamento	Soma Custo da falha do tratamento	Custo total
1. Convencional	1465,63	2665,63
2. Hiperfracionamento	3773,61	4973,61
3. Acelerado	3809,21	5006,21
4. Hiper. Acelerado	2568,38	3768,38
5. Hipofracionamento	1075,80	2275,80

Quadro 6.6: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 03 – Melanoma ocular.

Dentre os tratamentos analisados, os que apresentam melhor benefício ao tratamento do melanoma ocular foi o fracionamento acelerado, o hiperfracionamento e o hiperfracionamento acelerado. Em relação ao custo total do tratamento, o hipofracionamento mostra um custo bem inferior aos anteriores. Porém, busca-se neste trabalho, o tipo de fracionamento com melhor custo benefício ao paciente. Conseqüentemente, o hiperfracionamento acelerado é o tratamento mais indicado. O hiperfracionamento acelerado apresenta um custo total de 3768,38 unidades.

A figura 6.6 mostra o gráfico que representa o comportamento do TCP (6.6(a)) e o custo de falha do tratamento (6.6(b)), em todos os fracionamentos simulados.

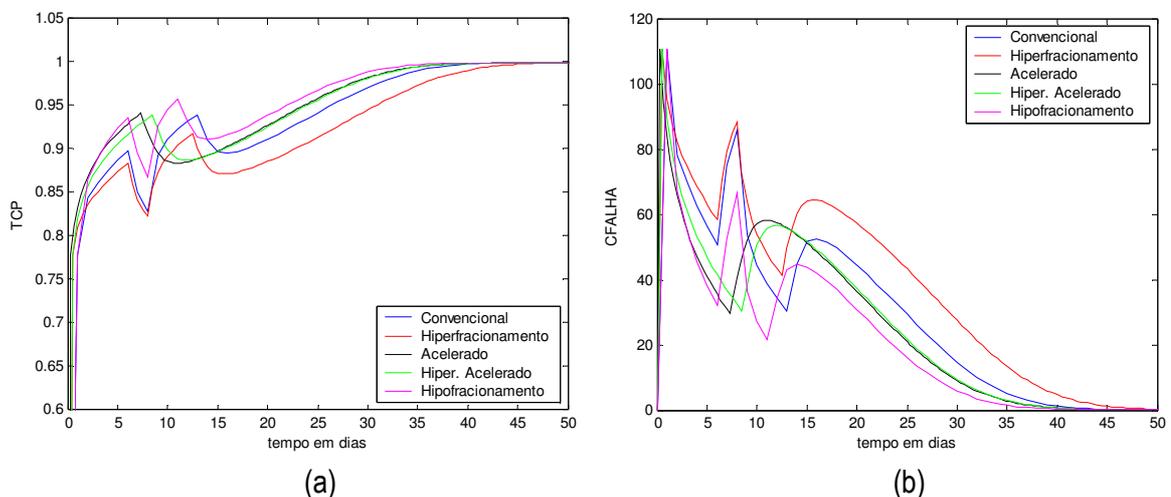


Figura 6.6: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 03 – Melanoma ocular. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.

Observa-se que para esse caso o comportamento da TCP e CFALHA do tratamento são muito semelhantes entre os diversos protocolos. Assim, não é possível escolher o melhor protocolo a partir da análise dessa figura.

6.2.4 Protocolo 04: Câncer de pele ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$)

No protocolo 04 foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamento para o câncer de pele, variando a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e o tempo de tratamento, mas mantendo a dose total igual para todos os tipos de fracionamento.

Os resultados das simulações estão representados no quadro 6.7 e 6.8.

Tipo de Tratamento	Tempo de eliminação*	Dose/Fração (Gy)	Tempo do Trat.*	Dose Total (Gy)	FN	FT	BED
1. Convencional	52	25 frac de 1,6 Gy	25	40	0,18	0,33	46
2. Hiperfracionamento	54	50 frac de 0,8 Gy	25	40	0,09	0,17	46
3. Acelerado	43	60 frac de 0,66 Gy	20	40	0,07	0,14	47
4. Hiper. Acelerado	39	36 frac de 1,11 Gy	18	40	0,10	0,23	49
5. Hipofracionamento	46	20 frac de 2 Gy	20	40	0,25	0,41	48

*em dias.

FN = Fração de células normais mortas por dose aplicada.

FT = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

Quadro 6.7: Protocolo 04 – Câncer de pele.

A partir dos dados obtidos no quadro 6.7, para o tratamento do câncer de pele, verifica-se que o hiperfracionamento acelerado apresentou os resultados mais satisfatórios. Apesar da fração de morte celular ($FN = 0,10$) ser maior que o fracionamento acelerado ($FN = 0,07$) e o hiperfracionamento ($FN = 0,09$), o tempo de tratamento e o tempo de eliminação do tumor é o mais aceitável, já que o paciente tem a vantagem de ficar menos tempo exposto a radiação (18 dias). Além disso, o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 unidades normalizadas).

De acordo com os resultados apresentados Stielgelmeier (2007), os protocolos com melhores resultados para o câncer de pele são o fracionamento acelerado, o hiperfracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado. A evolução temporal do tumor para estes protocolos de tratamento pode ser vista na figura 6.7(a-c), respectivamente. O aumento do tempo de eliminação do tumor no hiperfracionamento é fator de risco para o paciente que possui um sistema imunológico comprometido, como mostra a figura 6.7(c).

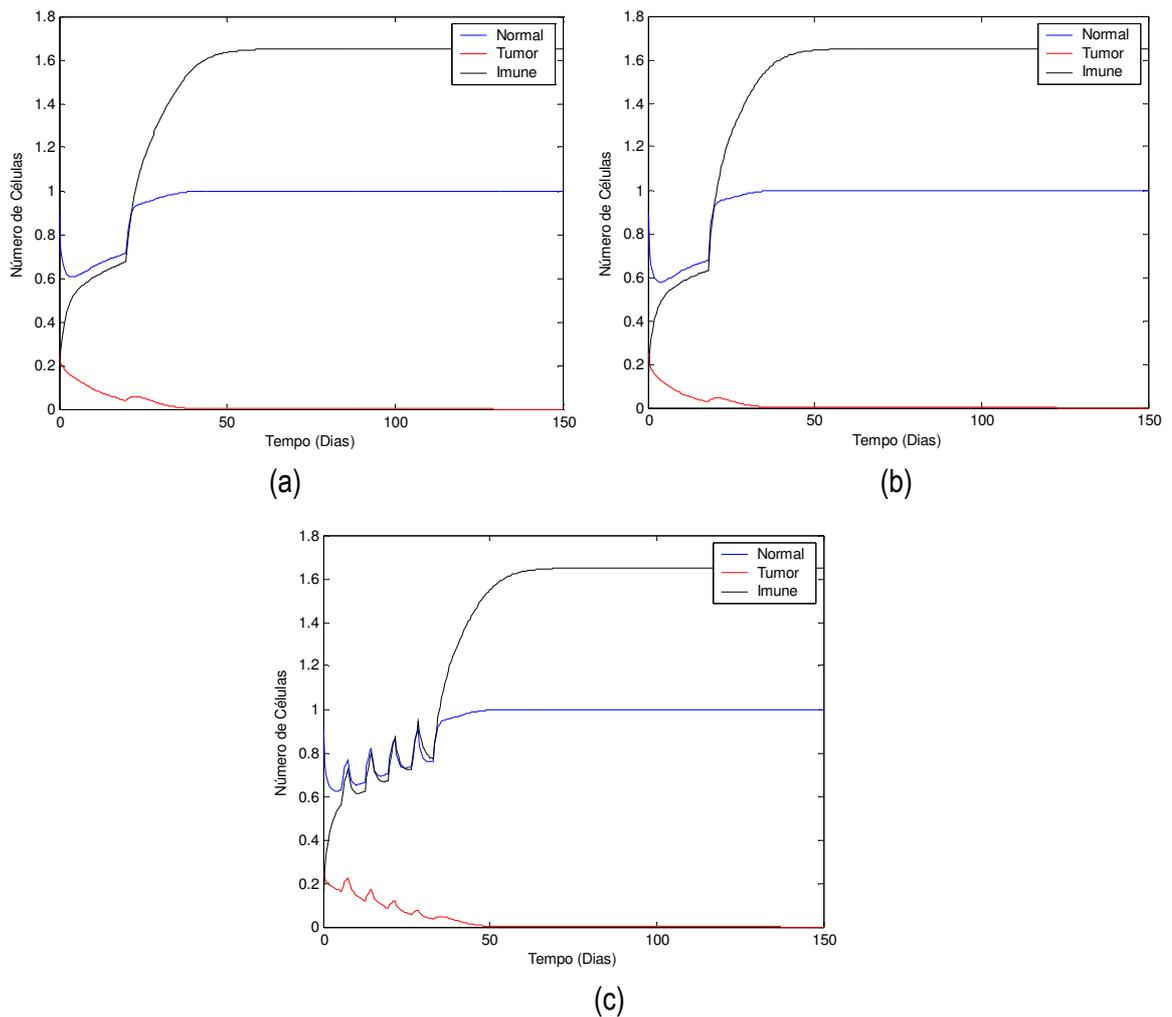


Figura 6.7: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 04 – Câncer de pele. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (60 frações de 0,66 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (36 frações de 1,11 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (50 frações de 0,8 Gy).

O modelo de avaliação do custo do tratamento apresentado nesse trabalho foi aplicado para os protocolos anteriores. O quadro 6.8 mostra o custo total e a soma do custo de falha do tratamento. A probabilidade do tumor (TCP) e o custo de falha do tratamento (CFALHA) de todos os protocolos simulados, para o câncer de pele, podem ser vistos na figura 6.8.

Tipo de Tratamento	Soma Custo da falha do tratamento	Custo total
1. Convencional	1793,02	4193,03
2. Hiperfracionamento	4208,13	6608,13
3. Acelerado	3832,51	6208,51
4. Hiper. Acelerado	1949,84	4347,44
5. Hipofracionamento	1228,60	3628,60

Quadro 6.8: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 04 – câncer de pele.

O hiperfracionamento acelerado além de ser o tratamento mais indicado para o câncer de pele, também é o que apresenta o menor custo, dentre os tratamentos aceitáveis. O custo total do hiperfracionamento acelerado é de 4347,44 unidades.

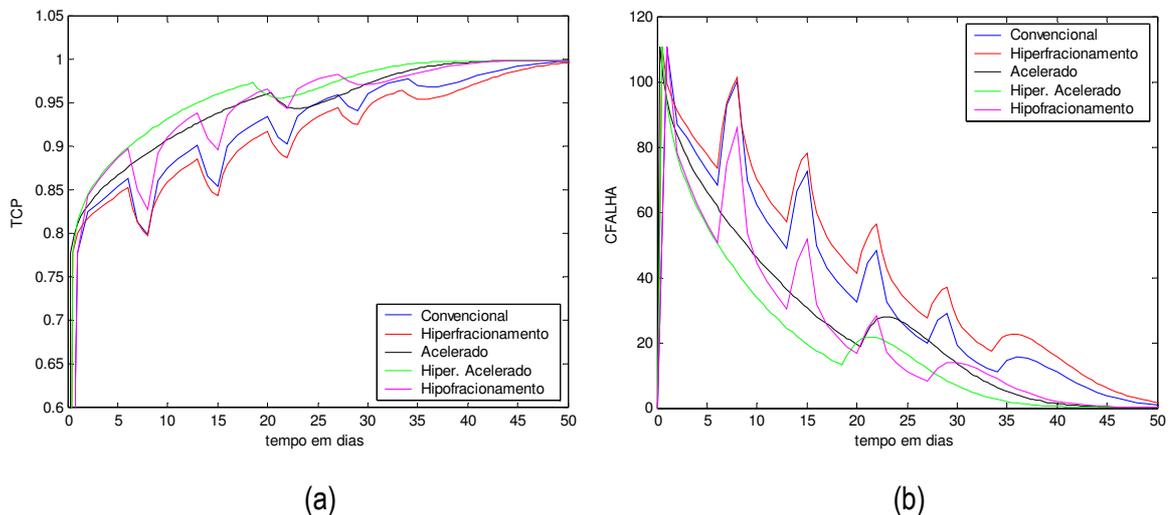


Figura 6.8: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 04 – Câncer de pele (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.

A figura 6.8(a) mostra o comportamento do TCP no decorrer do tratamento. Neste gráfico, como esperado, percebe-se que o hiperfracionamento acelerado é o que indica maior probabilidade de cura ao paciente. Verifica-se na figura 6.8(b) que esse mesmo tratamento possui o menor custo de falha.

6.2.5 Protocolo 05: Câncer de pulmão ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$)

No protocolo 05 foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamento para o câncer de pulmão, variando a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e o tempo de tratamento, mas mantendo a dose total igual para todos os tipos de fracionamento.

Os resultados das simulações estão representados no quadro 6.9 e 6.10.

Tipo de Tratamento	Tempo de eliminação*	Dose/Fração (Gy)	Tempo do Trat.*	Dose Total (Gy)	FN	FT	BED
1. Convencional	46	17 frac de 1,8 Gy	17	30	0,22	0,37	36
2. Hiperfracionamento	44	28 frac de 1,10 Gy	14	30	0,13	0,23	37
3. Acelerado	36	30 frac de 1 Gy	10	30	0,11	0,21	39
4. Hiper. Acelerado	37	24 frac de 1,25 Gy	12	30	0,13	0,26	37
5. Hipofracionamento**	-	10 frac de 3 Gy	10	30	0,38	0,58	39

*em dias.

** população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência.

FN = Fração de células normais mortas por dose aplicada.

FT = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

Quadro 6.9: Protocolo 05 – Câncer de pulmão.

De acordo com os resultados do quadro 6.9, o fracionamento acelerado é o tratamento mais indicado para o câncer de pulmão, pois o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 unidades normalizadas) com uma redução na fração de morte celular ($FN = 0,11$) e no tempo de tratamento (36 dias). O hiperfracionamento e o hiperfracionamento acelerado também apresentaram bons resultados. Esses dois tratamentos têm a mesma fração de morte celular para as células normais ($FN = 0,13$), porém uma grande diferença no tempo de eliminação do tumor (44 dias no hiperfracionamento e 37 dias no hiperfracionamento acelerado).

Em Stielgelmeier (2007), os protocolos com melhores resultados para o câncer de pulmão são o fracionamento acelerado, o hiperfracionamento acelerado e o hiperfracionamento. A evolução temporal do tumor para esses protocolos de tratamento podem ser vistos na figura 6.9(a-c). A figura 6.9(d) representa a evolução do tumor aplicando o hipofracionamento. Nessa figura (6.9(d)) pode-se observar que a população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência, o que do ponto de vista clínico não é recomendado.

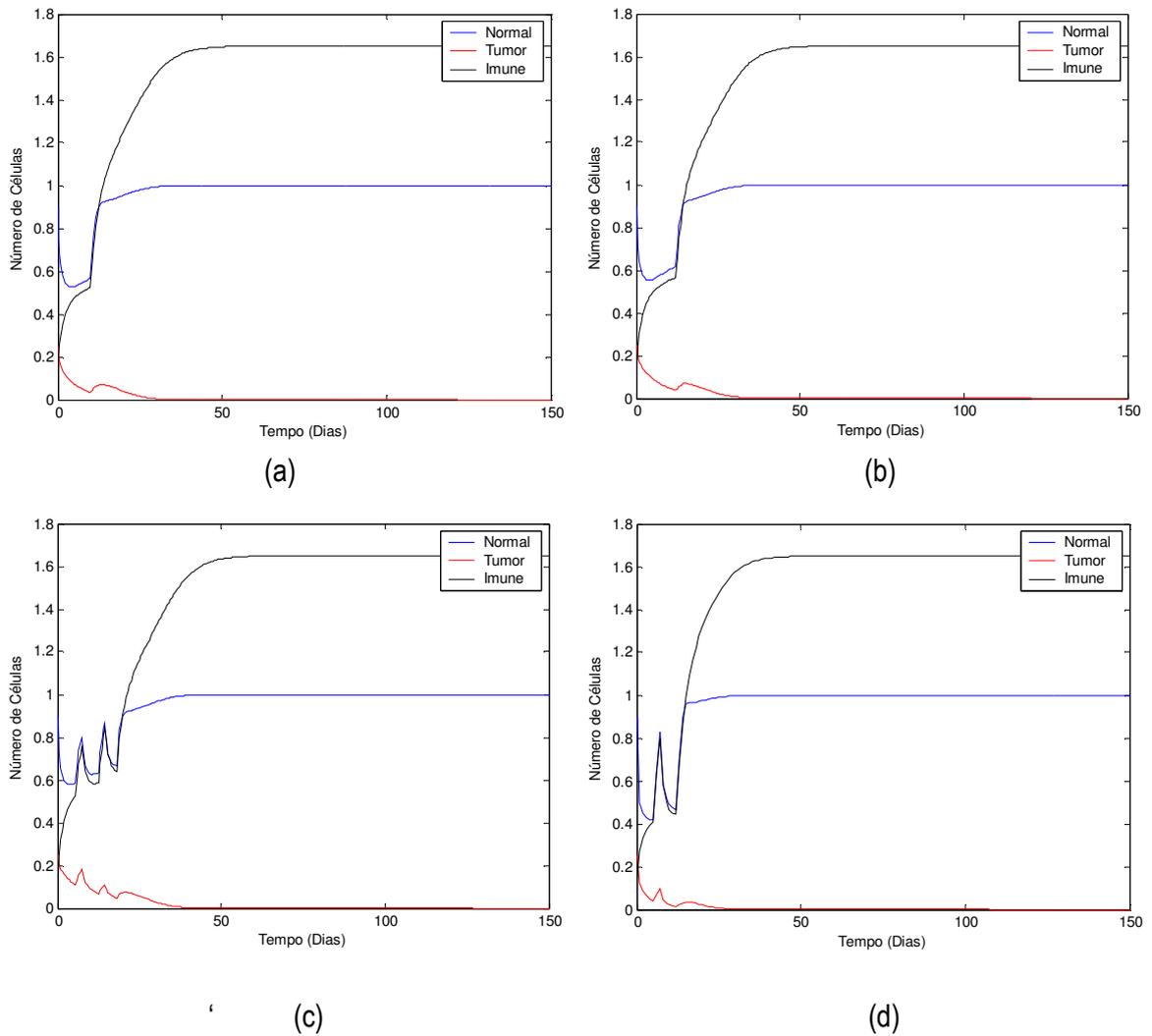


Figura 6.9: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 05 – Câncer de pulmão. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (30 frações de 1 Gy). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (24 frações de 1,25 Gy). (c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (28 frações de 1,10 Gy). (d) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (10 frações de 3Gy).

Foi aplicado aos protocolos anteriores, o modelo de avaliação do custo do tratamento apresentado nesse trabalho. No quadro 6.10, observa-se os resultados do custo total do tratamento e a soma do custo de falha do tratamento obtido.

Tipo de Tratamento	Soma Custo da falha do tratamento	Custo total
1. Convencional	1525,09	3361,09
2. Hiperfracionamento	4208,13	6608,13
3. Acelerado	2438,77	4238,77
4. Hiper. Acelerado	1853,77	3653,77
5. Hipofracionamento	73209,67	75009,67

Quadro 6.10: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 05 – câncer de pulmão.

Entre os tratamentos analisados anteriormente, pode-se observar no quadro 6.10 que o tratamento convencional é o tratamento que apresenta o menor custo total (3361,09), porém ele não é melhor tratamento para o câncer de pulmão, já que a fração de morte celular é alta comparada com os outros tratamentos. Os tratamentos que melhor se adaptaram a esse câncer foi o fracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado. O que difere um do outro é a fração de morte celular das células normais (FN) de 0,11 para 0,13 e o tempo de tratamento de 10 para 12 dias, respectivamente. A partir dos dados obtidos no quadro 6.10, verifica-se que o hiperfracionamento acelerado é o tratamento com melhor custo benefício para o paciente, com 3653,77 unidades. O hipofracionamento, por não atingir os níveis mínimos de sobrevivência da população de células normais, tem um custo muito alto, já que a probabilidade de cura do tumor nesse tratamento é nula.

A figura 6.10 mostra o gráfico que representa o TCP (6.10(a)) e o custo de falha do tratamento (6.10(b)), em todos os protocolos simulados.

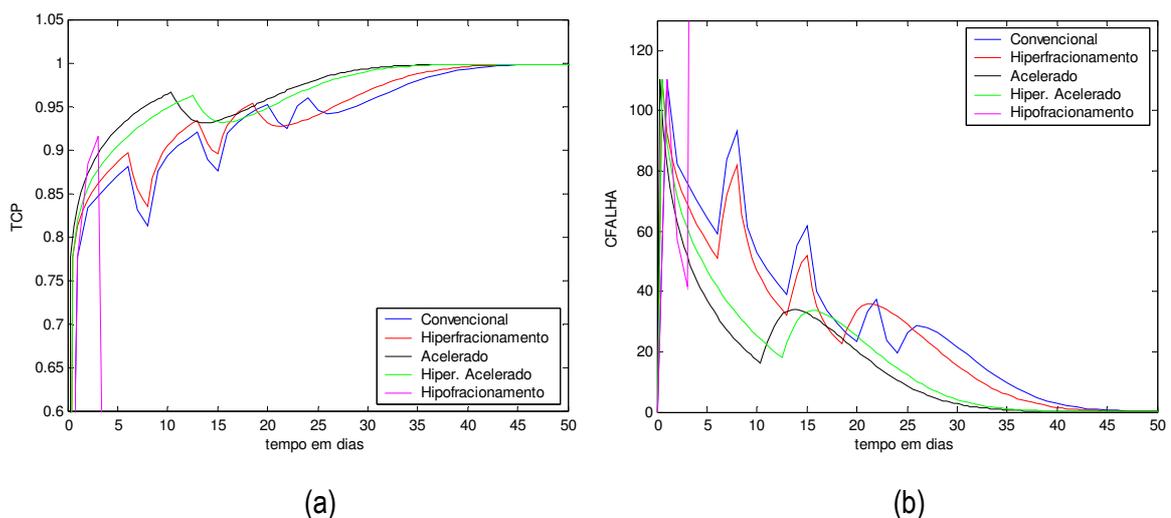


Figura 6.10: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 05 – Câncer de pulmão. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.

A figura 6.10(a) mostra o comportamento do TCP no decorrer do tratamento. Neste gráfico, pode-se observar que a TCP pelo hipofracionamento tende a zero logo no início do tratamento, pois o número de células normais fica abaixo dos níveis clínicos de sobrevivência. Conseqüentemente, o custo de falha do tratamento é muito alto, como mostra a figura 6.10(b), onde a curva correspondente a este protocolo sai da escala da figura. Percebe-se, também, que fracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado possuem uma pequena diferença quanto a probabilidade de cura do tumor e o custo de falha do tratamento.

6.2.6 Protocolo 06: Câncer de próstata ($\alpha/\beta = 3\text{Gy}$)

No protocolo 06, com ($\alpha/\beta = 3\text{Gy}$), foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamento para o câncer de cabeça e pescoço, variando a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e o tempo de tratamento, mas mantendo a dose total igual para todos os tipos de fracionamento.

Os resultados das simulações estão representados no quadro 6.11 e 6.12.

Tipo de Tratamento	Tempo de eliminação*	Dose/Fração (Gy)	Tempo do Trat.*	Dose Total (Gy)	FN	FT	BED
1. Convencional	70	35 frac de 1,8Gy	37	66	0,09	0,17	106
2.Hiperfracionamento	77	60 frac de 1,1 Gy	30	66	0,04	0,09	114
3. Acelerado	61	75 frac de 0,88 Gy	25	66	0.03	0.07	124
4. Hiper. Acelerado	61	55 frac de 1,2Gy	28	66	0.05	0.10	120
5. Hipofracionamento	47	20 frac de 3,3 Gy	20	66	0.18	0.36	138

*em dias.

FN = Fração de células normais mortas por dose aplicada.

FT = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

Quadro 6.11: Protocolo 06 – Câncer de próstata.

De acordo com os resultados do quadro 6.11, verifica-se que o hipofracionamento apresenta uma significativa redução no tempo de eliminação do tumor, porém é o protocolo que tem a maior fração de morte celular ($FN=0,18$). O fracionamento acelerado apresenta a menor fração de

morte celular ($FN=0,03$), mas o tempo de eliminação do tumor é bem superior ao do hipofracionamento (61 dias); Ainda assim, do ponto de vista matemático, o fracionamento acelerado é o protocolo mais satisfatório. O hiperfracionamento acelerado apresenta o mesmo tempo de eliminação do tumor que o fracionamento acelerado, mas como uma pequena diferença na fração de morte celular ($FN=0,05$).

Alguns autores, como Fowler et al. (2003) e Silveira (2007), defendem que o hipofracionamento é a melhor forma de tratamento para o câncer de próstata. Experimentos realizados em Fowler et. al (2003) mostram que o hipofracionamento é o protocolo mais eficiente para esse tipo de tumor, mas ainda há muitos fatores a serem analisados.

A evolução tumoral para o fracionamento acelerado e para o hipofracionamento tratamento pode ser vista na figura 6.11(a) e 6.11(b).

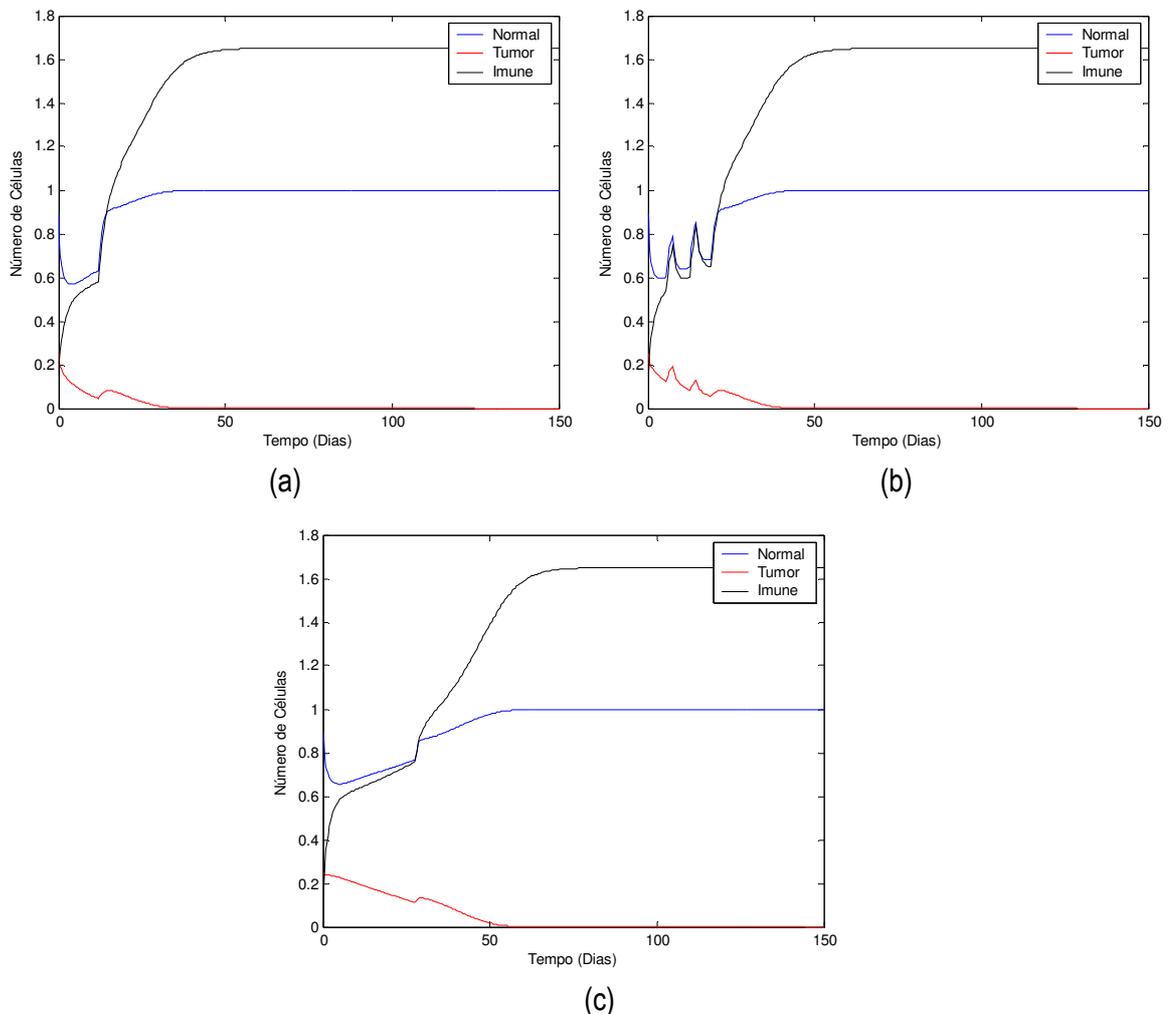


Figura 6.11: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 06 – Câncer de próstata. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (75 frações de 0,88 Gy).(b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (20 frações de 3,3 Gy).(c) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (55 frações de 1,2 Gy).

O modelo de avaliação do custo do tratamento apresentado neste trabalho foi aplicado para os protocolos anteriores. Os resultados podem ser observados no quadro 6.12.

Tipo de Tratamento	Soma Custo da falha do tratamento	Custo total
1. Convencional	4804,19	8800,19
2. Hiperfracionamento	9717,70	13677,70
3. Acelerado	9950,44	13910,44
4. Hiper. Acelerado	6423,87	10383,87
5. Hipofracionamento	1534,74	5494,74

Quadro 6.12: Cálculo do custo de falha do tratamento e custo total para o protocolo 06 – câncer de próstata.

Pode-se observar no quadro 6.12, que o hipofracionamento é o protocolo de tratamento que apresenta o menor custo total (5494,74 unidades). A diferença entre o custo total do hipofracionamento com os outros protocolos é significativa. Essa diferença pode ser verificada na figura 6.12(b), onde há uma comparação de todos os protocolos simulados. Entre os protocolos que se mostram mais satisfatórios, o hiperfracionamento acelerado é o que apresentou o menor custo (10383,87 unidades).

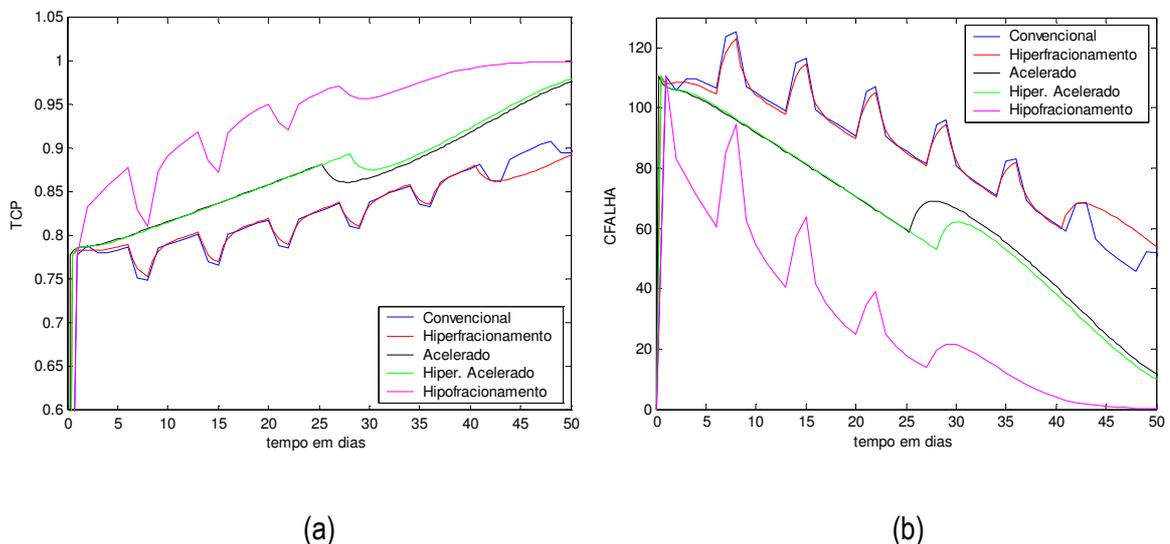


Figura 6.12: Simulação de tratamento por radioterapia: Protocolo 06 – Câncer de próstata. (a) Gráfico da probabilidade de cura do tumor (TCP), aplicando todos os tipos de tratamento. (b) Gráfico do custo de falha do tratamento (CFALHA) aplicando todos os tipos de tratamento.

Observa-se na figura 6.12(a), que o hipofracionamento é o tipo de fracionamento com maior probabilidade de cura do tumor para o câncer de próstata.

6.2.7 Comparação dos tratamentos

Após a descoberta do índice α/β para tumores em geral, vários estudos foram realizados com a intenção de demonstrar a viabilidade das diversas modalidades de fracionamento e encontrar o esquema ideal de tratamento. A maioria dos resultados publicados não possui um tempo longo o suficiente para uma adequada avaliação quanto à eficácia dos fracionamentos.

Para Moonen e Barterlink (1994) pelo menos três tipos de tumores, como tumores de cabeça e pescoço, carcinoma de bexiga e câncer de pulmão, existem dados que sugerem as vantagens teóricas de regimes hiperfracionados. Fowler et al (2003) defende o uso dos regimes de hipofracionamento na análise de novos protocolos. Em seu trabalho, mostrou que testes realizados para radioterapia de câncer de próstata indicaram que o hipofracionamento apresentou um grande ganho terapêutico, como também vantagens econômicas e logísticas.

Muitas alterações no programa convencional são possíveis. Em qualquer situação dada, deve se ter uma combinação da dose total, dose por fração, taxa de dose, intervalo de tempo entre as frações e maior probabilidade de controle do tumor com menor probabilidade de dano de tecido normal.

A escolha do melhor programa de fracionamento exige o conhecimento de características biológicas tanto do tecido do tumor quanto dos tecidos normais próximos, como a radiosensibilidade intrínseca, sub-letal e danos letais de tempo de reparo, atividades proliferativas durante o tratamento metabólico e micro-condições ambientais.

Atualmente, o fracionamento convencional é a forma de tratamento utilizada para todos os tipos de câncer. A não utilização de protocolos de fracionamento não convencionais se deve a falta de medidas efetivas e relevantes das propriedades biológicas e individuais do tumor. A ausência dessas medidas complicam a validação de programa de fracionamento não convencional.

Verifica-se neste trabalho que o fracionamento convencional não é a melhor modalidade de fracionamento. O hiperfracionamento acelerado e o fracionamento acelerado foram os tratamentos que mais se adaptaram ao modelo linear quadrático (LQ). Esses fracionamentos reduziram significativamente a fração de morte celular das células normais, o tempo de tratamento global e o custo total de tratamento. Além de haver uma economia no custo total do tratamento, esses tipos de fracionamento, por terem um menor tempo de tratamento, diminuem, também, as despesas durante o tratamento, como hospedagem, viagens, alimentação, etc.

A tabela 6.1 mostra os resultados dos protocolos que tiveram o melhor custo-benefício para cada tipo de tumor.

Tabela 6.1: Tratamento com melhor custo benefício pra cada tipo de tumor.

Protocolo	Tipos de Câncer	Tipos de Fracionamento	Dose Total (Gy)	Tempo de Tratamento	Tempo de Cura	FN	Custo Total
01	Cabeça e Pescoço	Hiperfracionamento Acelerado	30	15	36	0,15	3849,01
02	Mama	Fracionamento Acelerado	60	20	36	0,11	5307,92
03	Melanoma Ocular	Hiperfracionamento Acelerado	20	08	41	0,14	3768,38
04	Pele	Hiperfracionamento Acelerado	40	18	39	0,10	4347,44
05	Pulmão	Hiperfracionamento Acelerado	30	12	37	0,13	3653,77
06	Próstata	Hiperfracionamento Acelerado	66	28	61	0,05	10383,87

CONCLUSÕES

A modelagem matemática do tratamento de câncer por radioterapia mostrou-se uma ferramenta eficiente para avaliar diferentes tipos de protocolos de fracionamento, com o objetivo de obter um melhor custo-benefício ao paciente.

Nesse trabalho foi usado um modelo matemático de crescimento de tumores no qual a interação entre as células normais (N), tumorais (T) e imunológicas (I) presentes no organismo é representada por um conjunto de três equações diferenciais ordinárias. Foram feitas resoluções desse modelo, encontrando os pontos de equilíbrio do sistema. Do ponto de vista clínico, o objetivo de qualquer tratamento é a eliminação do tumor, logo o ponto de equilíbrio livre de tumor é o ponto que melhor satisfaz o objetivo. Os parâmetros do modelo podem ser relacionados a diversos fatores biológicos, tais como: a agressividade do tumor, competição entre os diferentes tipos de células e a resposta imunológica.

Para a descrição do efeito do tratamento por radioterapia foi usado o modelo linear quadrático (LQ). Esse modelo assume a existência de dois componentes fundamentais: um linear (α), proporcional a dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado dessa dose. A razão α/β é usada para quantificar a sensibilidade dos tecidos ao fracionamento.

Com o acoplamento desses dois modelos pode-se calcular a fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência do tratamento por radioterapia na dinâmica de crescimentos de tumores. O custo do tratamento foi calculado através do conceito de probabilidade de cura do tumor (TCP), considerando o número de células tumorais sobreviventes após cada aplicação da radiação. Verificou-se que qualquer modificação no método de fracionamento pode ser traduzida como uma economia de custo para o paciente.

Atualmente, o fracionamento convencional é a forma de tratamento utilizada para todos os tipos de câncer. Observou-se nesse trabalho que o fracionamento convencional não é a melhor modalidade de tratamento. Muitas alterações no programa convencional são possíveis. Em qualquer situação dada, deve se ter uma combinação da dose total, dose por fração, taxa de dose, intervalo

de tempo entre as frações e maior probabilidade de controle do tumor com menor probabilidade de dano de tecido normal.

De acordo com os resultados obtidos, o hiperfracionamento acelerado e o fracionamento acelerado foram os tratamentos que mais se adaptaram a metodologia proposta. Esses fracionamentos reduziram significativamente a fração de morte celular das células normais, o tempo de tratamento global e o custo total de tratamento. Para o câncer de mama o protocolo que mais se adaptou foi o fracionamento acelerado. Já para o câncer de cabeça e pescoço, melanoma ocular, câncer de pele, câncer de pulmão e câncer de próstata, o hiperfracionamento acelerado foi o protocolo que mais se ajustou. Porém, para o câncer de próstata o protocolo de hipofracionamento mostrou uma significativa diferença no custo total do tratamento, mas a fração de morte celular foi maior do que os outros protocolos, o que do ponto de vista clínico não é satisfatório.

Ressalta-se, também, a importância da precisa avaliação da equivalência biológica entre o fracionamento convencional e os outros protocolos de tratamento alternativos, a fim de evitar uma super dosagem nos órgãos adjacentes ou doses insuficientes para o tamanho do tumor.

Em trabalhos futuros, pode-se formular um problema de otimização que obtenha um protocolo ótimo do tratamento para comparação dos dados obtidos nesse trabalho. Pode-se também ajustar os parâmetros do modelo de crescimento do tumor para que cada tipo de câncer possua parâmetros específicos aproximando ainda mais os resultados da realidade. Em Foletto (2008) foi adaptado o parâmetro r_1 , que descreve a velocidade de crescimento das células tumorais, para representar adequadamente a evolução do câncer de mama.

Finalizando, um desafio futuro é avaliação dessa metodologia através ensaios clinicamente aplicáveis. Essa avaliação permitiria que a metodologia estudada fosse usada em tomada de decisões de protocolos, na identificação de protocolos com possíveis falhas, no acompanhamento da evolução do tumor durante o tratamento individual e na redução de custos.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, R. P.; Mc ELWAIN, D.L.S. A history of the study of solid tumor growth: the contribution of mathematical modeling. *Bulletin of Mathematical Biology*. v. 66, p.1039-1991, 2004.
- BASSANEZI, C. R. *Ensino-aprendizagem com modelagem matemática*. São Paulo: Contexto, 2002.
- BRENNER D. J.; HALL, E. J. Fractionation and Protraction for Radiotherapy of Prostate Carcinoma, *Int J. Radiation Oncology Biol Phys*, v. 43, p. 1095-1101, 1999.
- BERKOW, Robert. *Manual Merck: Câncer*. Disponível em: http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck. Acesso em: 09 de set. 2007.
- BOYCE W. E.; and DIPRIMA, R. C. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. 7 edição. Editora LTC, Rio de Janeiro, 2002.
- CLARK, J. C.; MCGEE R. F. *Enfermagem Oncológica: um currículo básico*. 2 edição. Editora Artes Médicas, Porto Alegre – RS – Brasil, 1997.
- COSTA, M. I. B.; BASSANEZI, R. C.; BOLDRINI, J. L. Optimal Chemotherapy: A Case Study with Drug Resistance; Saturation Effect and toxicity. *IMA. J. Math Applied em Medicine and Biology*. Oxford: v.11, n. 1, p. 45-59, 1994.
- CURY, F.L.B; SOUHAMI L. Hipofracionamento no câncer de próstata. Departamento de Oncologia, Divisão de Radioterapia. McGill University, Montreal, Canadá. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.50, n. 3, p. 239-249, 2004.
- DALE, R. G.; JONES, B. Radiobiologically based assessments of the net costs of Fractionated Radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, v. 36, n 3, p. 739 – 746, 1996.
- FEIJÓ, Raul. *O Auxílio da Modelagem Matemática à Medicina*. (2002) Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/modelagem/mod05.htm>> Acesso em: 12 set. 2007.
- FERREIRA, V. G. *Modelagem Matemática e Simulação Numérica em Dinâmica dos Flúidos*. Trabalho apresentado no XXVIII CNMAC, 2001. Disponível em: http://200.231.172.253/cnmac/programa_mc.html#mc1. Acesso em: 12 set. 2007.
- FOLETTTO, Tanisia de Carli. *Aplicação do controle contínuo por partes para um modelo de crescimento de tumores de mama com tratamento por radioterapia*. 2008. Dissertação (Mestrado

em Modelagem Matemática) – Departamento de Física, Estatística e Matemática, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2008.

FOWLER, J.F.; CHAPPEL, R. J.; RITTER, M. A., Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int. J. Radiant Oncol Biol Phys.*, v. 50 n. 4, p. 1021-1031, 2001

FOWLER, J.F.; RITTER, M. A; CHAPPEL, R. J.; BRENNER, D. J. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int. J. Radiant Oncol Biol Phys.*, v. 56 n. 4, p. 1093-1104, 2003.

FOWLER, J.F. Development of radiobiology for oncology – a personal review. *Phys. Med. Biol.* v. 51, p.263 – 286, 2006.

HALL, E. J. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins; 4th edition, Philadelphia, 2000.

HALL, E. J. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott-Raven Publishers, 4th edition, Philadelphia, 1994.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 9 set 2007.

JONES, B.; DALE, R. Mathematical models of tumor and normal tissue response, *Acta Oncologica*. v. 38, n. 7, p. 883-893, 1999.

JONES, B.; DALE, R. Radiobiological modeling and clinical trials. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* v.48, n.1, p. 259-265, 2000.

JONES, B.; DALE, R. Radiobiologically based assessments of the net costs of fractionated focal radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.*, v. 41, n. 5, p. 1139 – 1148, 1998.

JONES B.; DALE R. G.; Deehan, C.; Hopkins, K. I.; Morgan, D. A. L. The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology. *Clinical Oncology*, v.13, p. 71-81, 2001.

JONES, B.; DALE, R. G.; FINST, P.; KHAKSAR J. Biological Equivalent dose Assessment of the Consequences of Hypofractionated Radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, v. 47, n. 5, p. 1379–1384, 2000.

LINCX Serviços de Saúde. Guia da Saúde Familiar. Revista Istoé [2002]. Disponível em: http://www.lincx.com.br/lincx/saude_a_z/prevencao/can_radioterapia.asp. Acesso em: 12 de set 2007.

LOPES, Maria do Carmo. Um século de terapia com radiação Serviço de Física Médica. Instituto Português de Oncologia de Coimbra – Gazeta da física. v. 30, p. 15 -29, 2005. Disponível em: http://nautilus.fis.uc.pt/gazeta/revistas/30_1/vol30_fasc1_Art03.pdf. Acesso em: 09 set 2007.

MASSAGUÉ, Jean. O segredo das metástases. *Zero Hora*, Porto Alegre, set. 2006.

MOONEN, L.; BARTELINK, H. Antitumor Treatment– Fractionation in radiotherapy. *Cancer Treatment Reviews*. v. 20, p. 365 – 378; 1994.

PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. The Dynamics of an Optimally Controlled Tumor Model: A Case Study. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 37, p. 1221-1244, 2003.

RAFIKOV, M.; BALTAZAR, J. M. Optimal Linear and Nonlinear Control Desing for Chaotic System, Proceedings of International Design Engineering Technical Conferences IDTEC'05 2005 and Computers and Information in Engineering Conference Long Beach, California, USA, September, p. 24-28, 2005.

SACHS, R. K.; BRENNER, D. J. *The mechanistic basis of the Lq formalism*, *Phys. Med. Biol.* v. 25, pp. 2071 - 2073, 1998.

HALL, E. J. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins; 4th edition

SAUTE, Gabriela Sousa. *Modelagem matemática da Dinâmica e Controle do Crescimento de Tumores*. 2006. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática) – Departamento de Física, Estatística e Matemática, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2006.

SCAFF, Luiz. *Bases Físicas da Radiologia: Diagnóstico e Terapia*. São Paulo: SARVIER, 1979.

SILVEIRA, Jean Carlos. *Modelagem matemática do crescimento de câncer de próstata com controle ótimo do tratamento através da radioterapia*. 2007. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática) – Departamento de Física, Estatística e Matemática, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2007.

STIEGELMEIER, Elenice Weber. *Modelagem matemática do crescimento de tumores com tratamentos através da radioterapia*. 2007. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática) – Departamento de Física, Estatística e Matemática, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2007.

XIANGKUI, Mu et. al. The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: theoretical and experimental evaluation of an optimisation problem, *Radiotherapy and Oncology*, v. 68, p. 181-187, 2003.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)