

ESTIMATIVA DO RISCO DE NEOPLASIA MALIGNA SECUNDÁRIA EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS COM RADIOTERAPIA  
CONFORMACIONAL 3D

Hidmer Laulate Melgarejo

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Nuclear, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Nuclear.

Orientadores: Ademir Xavier da Silva

Alessandro Facure Neves de

Salles Soares

Rio de Janeiro

Março de 2019

ESTIMATIVA DO RISCO DE NEOPLASIA MALIGNA SECUNDÁRIA EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS COM RADIOTERAPIA  
CONFORMACIONAL 3D

Hidmer Laulate Melgarejo

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ  
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA NUCLEAR.

Examinada por:



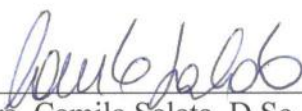
Prof. Ademir Xavier da Silva, D.Sc.



Dr. Alessandro Facure Neves de Salles Soares, D.Sc.



Prof. Delson Braz, D.Sc.



Dra. Camila Salata, D.Sc.



Dra. Flavia Cristina da Silva Teixeira, D.Sc.



Dr. Juraci Passos dos Reis Júnior, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MARÇO DE 2019

Laulate Melgarejo, Hidmer

Estimativa do risco de neoplasia maligna secundária em pacientes pediátricos tratados com radioterapia conformacional 3D / Hidmer Laulate Melgarejo. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2019

XXII, 190 p.: il.; 29,7cm

Orientadores: Ademir Xavier da Silva

Alessandro Facure Neves de Salles Soares

Tese (Doutorado) – UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia Nuclear, 2019.

Referência Bibliográfica: p. 168-182

1. Neoplasia maligna secundária. 2. Linfoma de Hodgkin. 3. Radioterapia conformacional 3D. 4. Risco relativo em excesso. I. Silva, Ademir Xavier da *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Nuclear. III. Título.

## DEDICATÓRIA

*A Emilia Domenica e Patricia Kelly,  
meus irmãos, Midsy Carolina, Ermita  
Domitila, Tonny, meus pais, Tarcila e  
Teddy, meus tios, Juan Gualberto e  
Elmer Celso, e meus avós Domitila,  
Hermenegilda e Timoteo.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores Prof. Dr. Ademir Xavier da Silva e prof. Dr. Alessandro Facure Neves de Salles Soares pela amizade, pelo apoio quando solicitado e pela confiança a mim atribuída durante a execução deste trabalho;

Agradeço ao D. Sc. Artur Ferreira de Menezes e ao D. Sc. Leonardo Peres pela amizade e colaboração para a execução deste projeto;

Agradeço a CNPq por ter financiado este projeto de pesquisa.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

ESTIMATIVA DO RISCO DE NEOPLASIA MALIGNA SECUNDÁRIA EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS COM RADIOTERAPIA  
CONFORMACIONAL 3D

Hidmer Laulate Melgarejo

Março/2019

Orientadores: Ademir Xavier da Silva

Alessandro Facure Neves de Salles Soares

Programa: Engenharia Nuclear

O risco de neoplasia maligna secundária, expressado como excesso de risco absoluto (EAR) e excesso de risco relativo (ERR), de pulmão e tireoide em pacientes pediátricos tratados com radioterapia conformacional 3D foi estimado utilizando modelos desenvolvidos a partir de uma combinação de considerações epidemiológicas e radiobiológicas e levando em conta a distribuição não homogênea da dose.

A análise dosimétrica mostra a importância do planejamento do tratamento. Uma inadequada cobertura e falta de conformidade do alvo de tratamento reflete em elevados valores dos parâmetros dose-volume e finalmente no risco estimado.

No caso da estimativa de EAR de neoplasia maligna secundária de pulmão, o efeito do processo de repovoamento celular não foi determinante, devido à forma das relações dose resposta e da dose utilizada em pacientes pediátricos. As estimativas do ERR para neoplasia maligna secundária de pulmão e tireoide, mostram diferenças significativas em relação à idade na exposição e idade atingida.

A simulação Monte Carlo de um tratamento mostra uma diferença não significativa em relação ao risco de neoplasia maligna secundária de pulmão e tireoide, devido a que os órgãos se encontram na região do tratamento ou próximos dela.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

ESTIMATION OF THE RISK OF SECONDARY MALIGNANT NEOPLASM IN  
PEDIATRIC PATIENTS TREATED WITH 3D CONFORMAL RADIOTHERAPY

Hidmer Laulate Melgarejo

March/2019

Advisors: Ademir Xavier da Silva

Alessandro Facure Neves de Salles Soares

Department: Nuclear Engineering

The risk of secondary malignant neoplasms expressed as excess absolute Risk (EAR) and excess relative risk (ERR) of lung and thyroid in pediatric patients treated with 3D conformational radiotherapy were estimated using models developed from a combination of epidemiological and radiobiological considerations and taking into account the non-homogeneous dose distribution.

The dosimetric analysis shows the importance of treatment planning. Inadequate coverage and lack of conformity of the treatment target reflects high dose-volume parameters and ultimately the estimated risk.

In the case of the EAR estimation of secondary malignant neoplasm of lung, the effect of the cellular repopulation process was not determinant, due to the form of dose-response relationships and the dose used in pediatric patients. The ERR estimates for secondary malignant neoplasm of lung and thyroid show significant differences in relation to the age at exposure and attained age.

The Monte Carlo simulation of treatment shows a non-significant difference relative to the risk of secondary malignant neoplasm of the lung and thyroid because the organs are in or near the treatment region.

## Sumário

<b>CAPITULO 1 – INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Considerações Gerais .....	1
1.3 Objetivo .....	5
<b>CAPITULO 2 – FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b> .....	6
2.1 Câncer .....	6
2.1.1 Fatores de risco .....	7
2.1.2 Mecanismos da carcinogênese .....	8
2.1.3 Fases .....	10
2.1.4 Susceptibilidade genética e ambiental .....	10
2.1.5 Expressando o risco de câncer .....	11
2.2 Radioterapia e efeitos colaterais .....	13
2.2.1 Radioterapia .....	13
2.2.2 Efeitos colaterais da radioterapia .....	25
2.3 Câncer infantil .....	27
2.3.1 Classificação do câncer infantil .....	27
2.3.2 Radioterapia pediátrica .....	29
2.3.3 Efeitos colaterais tardios em sobreviventes de câncer infantil .....	30
2.3.4 Neoplasia secundária em sobreviventes de câncer infantil .....	31
2.4 Estimativa do risco de neoplasia maligna secundária .....	39
2.4.1 Modelo de competição .....	40
2.4.2 Modelo mecanicista .....	43
2.4.3 Modelo de iniciação, inativação, proliferação/repovoamento (IIP).....	48
2.5 Linfoma de Hodgkin .....	57
2.6 PENELOPE e PRIMO .....	61
2.6.1 PENELOPE .....	61
2.6.2 PRIMO .....	63
<b>CAPITULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	66
3.1 Dados dos pacientes .....	66
3.1.1 Exportação de dados do sistema de planejamento .....	67



3.1.2 CERR .....	68
3.2 Estimativa do risco de neoplasia maligna secundária .....	69
3.2.1 Modelo de competição .....	69
3.2.2 Modelo mecanicista .....	71
3.2.3 Modelo de iniciação, inativação, proliferação/repovoamento (IIP).....	75
3.3 Simulação com PRIMO .....	82
3.3.1 Validação do Acelerador Linear Varian CL2300 .....	83
3.3.2 Simulação do tratamento .....	90
<b>CAPITULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>99</b>
4.1 Analise dosimétrica .....	99
4.2 Estimativa de risco de neoplasia secundária .....	106
4.2.1 Modelo de competição .....	106
4.2.2 Modelo mecanicista .....	113
4.2.3 Modelo de iniciação, inativação, proliferação/repovoamento (IIP).....	129
4.3 Simulação com PRIMO .....	143
4.3.1 Validação do Acelerador Linear Varian CL2300 .....	143
4.3.2 Simulação do tratamento .....	149
<b>CAPITULO 5 – CONCLUSÕES .....</b>	<b>165</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>168</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>183</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Casos de câncer e mortes por câncer de crianças como proporção do número total da população (STEWART, 2014).....	1
Figura 2. O câncer (NIH, 2016a).....	6
Figura 3. Estrutura do DNA (NIH, 2016b).....	8
Figura 4. Fases da carcinogênese (LIU <i>et al.</i> , 2015).....	10
Figura 5. Estimativas de <i>ERR</i> e <i>EAR</i> para mortalidade por câncer sólido em sobreviventes da bomba atômica, em função da idade atingida e idade na exposição (PRESTON <i>et al.</i> , 2007).....	12
Figura 6. Planejamento do tratamento em radioterapia externa (NSW, 2016) .....	13
Figura 7. Efeitos diretos e indiretos da radiação no DNA [39] (DESOUKY <i>et al.</i> , 2015).....	14
Figura 8. Índice terapêutico (NAQA <i>et al.</i> , 2012).....	15
Figura 9. Regiões definidas a ter em conta durante o planejamento do tratamento (esquerda) e planejamento do tratamento para câncer de pulmão (direita) (DIDEM <i>et al.</i> , 2012).....	16
Figura 10. Indução de danos ao DNA por radiação ionizante de alto e baixo LET (ZHU <i>et al.</i> , 2016).....	17
Figura 11. Importância dos constituintes da dose periférica em função da distância à borda do campo (HALG, 2012).....	18
Figura 12. Curvas esquemáticas de sobrevivência após múltiplas doses ou dose única de radiação (KIM <i>et al.</i> , 2005).....	19
Figura 13. HDV cumulativos (direita) e diferenciais (esquerda) (TAKAGI <i>et al.</i> , 2018).....	22
Figura 14. Parâmetro dose-volume, $V_{20}$ ou $V_{20Gy}$ .....	22

Figura 15. O gráfico ilustra o fluxo de trabalho de radioterapia. Caixas amarelas indicam os objetos DICOM-RT que são gerados dentro do fluxo de trabalho (LAW <i>et al.</i> , 2009).....	25
Figura 16. Efeitos colaterais da radioterapia (BARKER <i>et al.</i> , 2015).....	26
Figura 17. Taxas de incidência de câncer infantil segundo dados do SEER para o período 2009-2013, por grupo ICCC (SEER, 2017).....	29
Figura 18. Efeitos colaterais tardios do tratamento do câncer em sobreviventes de câncer infantil (ROBINSON e HUDSON, 2014).....	30
Figura 19. Risco relativo de neoplasia secundária de tireoide por idade na exposição à radiação no estudo da CCSS (BHATTI <i>et al.</i> , 2010).....	33
Figura 20. Risco absoluto em excesso ( <i>EAR</i> ) de neoplasia secundária de tireoide por gênero no estudo da CCSS (BHATTI <i>et al.</i> , 2010).....	34
Figura 21. Incidência cumulativa de neoplasia subsequente ( <i>SN – Subsequent neoplasm</i> ), neoplasia secundária maligna ( <i>SMN - Second Malignant Neoplasm</i> ), câncer de pele não melanoma ( <i>NMSC - Non Melanoma Skin Cancer</i> ) e meningioma, estratificadas por tratamento com radioterapia ( <i>RT</i> ) ou sem <i>RT</i> no estudo da CCSS (FRIEDMAN <i>et al.</i> , 2010).....	35
Figura 22. Probabilidade acumulada de neoplasia secundária em sobreviventes de linfoma de Hodgkin (BHATIA e SKLAR, 2002).....	36
Figura 23. Frequência de neoplasias secundárias sólidas de acordo com a dose de radiação no local onde se desenvolveram (DIALLO <i>et al.</i> , 2009).....	37
Figura 24. Órgãos potencialmente em risco recebem doses maiores de radiação em crianças tratadas com radioterapia do que quando um tratamento comparável é entregue em pacientes adultos por causa da proximidade dos órgãos (HALL, 2006b).....	38

Figura 25. Distribuição de frequência de neoplasias secundárias sólidas em relação à distância desde a borda do volume irradiado até o local de origem (DIALLO <i>et al.</i> , 2009).....	38
Figura 26. Relação dose-resposta proposta por Louis H. Gray (HALL, 2006; GRAY, 1965).....	40
Figura 27. Curva linear-quadrática de sobrevivência celular (HALL, 2006a).....	41
Figura 28. Curvas dose-resposta considerando o modelo linear e o modelo de competição para doses únicas (SD) e irradiações fracionadas (FX) (DAŞU, 2005a).....	42
Figura 29. Diagrama da cinética celular no modelo mecanicista (SCHNEIDER, 2009).....	44
Figura 30. Números de células-tronco normais e pré-malignas em função do tempo durante e após a irradiação.....	51
Figura 31. Esquema geral dos processos a curto e longo prazo que regem o número total de células pré-malignas (SHURYAK <i>et al.</i> , 2009a).....	52
Figura 32. Representação esquemática da cinética celular pré-maligna (SHURYAK <i>et al.</i> , 2009a).....	53
Figura 33. Anatomia do sistema linfático [TERESE WINSLOW LLC, 2015].....	60
Figura 34. Técnicas de radioterapia utilizadas no tratamento de linfoma de Hodgkin...60	
Figura 35. Campos de radioterapia típicos: (a) manto, (b) campo envolvido contemporâneo (IFRT), e (c) Radioterapia de nó envolvido (INRT), para um paciente com linfoma de Hodgkin (SPECHT, 2011).....	61
Figura 36. Ilustração do modelo condensado de simulação. A trilha do elétron (acima) quando simulada com o modelo condensado (embaixo), não fornece informações sobre como a partícula vai de um ponto a outro (JABBARI, 2011).....	62
Figura 37. O PRIMO mostrando a distribuição de dose obtida para a irradiação da próstata com oito campos (RODRIGUEZ <i>et al.</i> , 2013).....	63

Figura 38. Esquema mostrando a estrutura do PRIMO.....	64
Figura 39. Detalhes de exportação do plano a partir sistema de planejamento de tratamento Eclipse (TROG, 2015) .....	68
Figura 40. O CERR, mostrando as estruturas delineadas e a distribuição de dose sobre as imagens de tomografia computadorizada (esquerda), e os HDV cumulativos para o PTV (linfonodos), pulmões e tireoide (Thyroid); para o paciente 5.....	69
Figura 41. Gráfico do risco absoluto em excesso ( <i>EAR</i> ) para câncer de pulmão em função da dose pontual no órgão (SCHNEIDER <i>et al.</i> , 2011).....	74
Figura 42. Excesso de risco relativo ( <i>ERR</i> ) medido (dados de pacientes sobreviventes de linfoma de Hodgkin), e previsto (usando os modelos IIP determinístico e simplificado) para câncer de pulmão induzida por altas doses de radiação ionizante (SACHS, 2005).....	75
Figura 43. Previsão do modelo para a incidência de câncer de fundo para cada tipo de câncer, a partir do banco de dados do programa SEER (SHURYAK <i>et al.</i> , 2009b).....	78
Figura 44. Melhor ajuste do modelo IIP estocástico aos dados de sobreviventes das bombas atômicas (exposição aguda), por tipo de câncer (SHURYAK <i>et al.</i> , 2009b).....	80
Figura 45. Melhor ajuste do modelo IIP estocástico aos dados de câncer induzido por radioterapia, por tipo de câncer (SHURYAK <i>et al.</i> , 2009b).....	81
Figura 46. Captura de tela do sistema de planejamento de tratamento Eclipse para o tratamento do paciente 5, mostrando os parâmetros do tratamento.....	83
Figura 47. Nova janela de projeto no PRIMO.....	84
Figura 48. O espaço de trabalho de configuração da simulação do PRIMO, versão 0.1.5.1307.....	85
Figura 49. Configuração do <i>Segment Setup</i> , para os segmentos s1 (a), s2 (b) e s3 (c)...	86
Figura 50. A área <i>Simulation Segments</i> , com os três segmentos de simulação.....	86
Figura 51. Janela Configuração de Simulação.....	87

Figura 52. Janela de configuração da redução de variância.....	88
Figura 53. Caixa de diálogo para configurar os parâmetros de transporte.....	89
Figura 54. Janela de simulação para o PRIMO, versão 0.1.5.1307.....	90
Figura 55. Janela do novo projeto, em que é feita a escolha do modelo do <i>linac</i> , Varian Clinac 2300, e o modo de operação, fótons.....	88
Figura 56. O espaço de trabalho de configuração da simulação do PRIMO, versão 0.3.1.1626.....	92
Figura 57. Caixa de diálogo de importação das imagens de tomografia computadorizada.....	92
Figura 58. Caixa de diálogo para importar as estruturas delineadas.....	93
Figura 59. Caixa de diálogo para importar o plano de tratamento.....	94
Figura 60. Caixa de diálogo para a segmentação das imagens de tomografia computadorizada, e geração da geometria voxelizada.....	94
Figura 61. Segmentos de configurações da simulação para o paciente 5. Em s1 (a), é escolhida a energia nominal do feixe, 6 MV.....	95
Figura 62. Caixa de diálogo para configurar as opções de simulação. O DPM é utilizado para simular os segmentos S1 e S2 em conjunto.....	96
Figura 63. Caixa de diálogo de configuração das técnicas de redução de variância.....	97
Figura 64. Caixa de diálogo para configurar os parâmetros de transporte.....	97
Figura 65. Janela de simulação para o DPM.....	98
Figura 66. Histogramas dose-volume cumulativo do PTV.....	100
Figura 67. Histogramas dose-volume cumulativo de pulmão.....	98
Figura 68. Histograma dose-volume diferencial de pulmão, para todos os intervalos de dose (esquerda) e para a região de altas doses (direita).....	100

Figura 69. Histogramas dose-volume cumulativo de tireoide.....	104
Figura 70. Histogramas dose-volume diferencial da tireoide.....	106
Figura 71. Relações dose-resposta para o risco de neoplasia secundária de pulmão tendo em conta o número de frações.....	108
Figura 72. Contribuição ao risco (%) de uma neoplasia secundária de pulmão em função da dose.....	108
Figura 73. Relações dose-resposta para o risco de neoplasia secundária de tireoide tendo em conta o número de frações.....	111
Figura 74. Contribuição ao risco (%) de neoplasia secundária de tireoide em função da dose.....	111
Figura 75. Relações dose-resposta (RED), completo, em forma de sino e platô em função da dose ( $D_p = 25,2$ , $n = 14$ ).....	113
Figura 76. Relações dose-resposta (RED) para o modelo completo em função da dose, considerando o número de frações (14, 13, 11 e 10).....	114
Figura 77. Função modificadora, para idade na exposição de 5, 16, 45 e 60 anos, como função da idade atingida.....	115
Figura 78. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de pulmão por $10^4$ pessoas-ano em função da dose pontual no órgão, para uma idade na exposição de 16 anos, idade atingida de 30 anos e $n = 14$ .....	116
Figura 79. Contribuição ao OED por percentagem de dose prescrita recebida por o pulmão, usando o modelo completo.....	120
Figura 80. Relações dose-resposta (RED) para o modelo em forma de sino em função da dose e do número de frações (14, 13, 11 e 10).....	122
Figura 81. Função modificadora para as idades na exposição de 5, 6, 15, 16, 30 e 45 anos, como função da idade atingida.....	123

Figura 82. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de tireoide por 10 <sup>4</sup> pessoas-ano em função da dose pontual no órgão, para uma idade na exposição de 16 anos, idade atingida de 45 anos e número de frações de 14, 13, 11 e 10.....	124
Figura 83. Contribuição ao OED por porcentagem de dose prescrita recebida pela tireoide, usando a relação dose-resposta em forma de sino.....	126
Figura 84. Números de células-tronco normais (esquerda) e pré-malignas (direita) em função do tempo durante e depois da irradiação (14 frações).....	130
Figura 85. Números de células-tronco normais em função do tempo e segundo o número de frações, durante e depois da irradiação.....	131
Figura 86. Números de células-tronco pré-malignas em função do tempo e segundo o número de frações, durante e depois da irradiação.....	131
Figura 87. Relações dose-resposta para o ERR, considerando uma idade na exposição de 16 anos e idade atingida 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição (14 frações).....	132
Figura 88. Relações dose-resposta para o ERR de neoplasia secundária de pulmão, para uma idade na exposição de 16 anos e idade atingida 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição e 14 frações de dose.....	134
Figura 89. Contribuição ao ERR por dose recebida pelo pulmão, usando a relação dose-resposta obtida a partir do modelo IIP estocástico, em relação às idades atingidas 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição e idade atingida de 16 anos.....	136
Figura 90. Relações dose-resposta para o ERR de neoplasia secundária de tireoide, considerando a idade na exposição de 16 anos e idade atingida 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição ( $n = 14$ ).....	138
Figura 91. Contribuição ao risco ERR de neoplasia secundária de tireoide, considerando a idade na exposição de 16 anos e idade atingida 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição ( $n = 14$ ).....	139
Figura 92. Parâmetros do espaço de fase gerado em S1 no PRIMO.....	143
Figura 93. Parâmetros do espaço de fase gerado em S2.....	144



Figura 94. PDP e perfil do feixe obtidos com o PRIMO.....	144
Figura 95. PDP simulado <i>versus</i> experimental para campo aberto 10x10 cm <sup>2</sup> .....	145
Figura 96. Perfil do feixe no d <sub>max</sub> ; simulado <i>versus</i> experimental.....	145
Figura 97. Perfil do feixe a 5 cm de profundidade, simulado <i>versus</i> experimental .....	146
Figura 98. Perfil do feixe a 10 cm de profundidade, simulado <i>versus</i> experimental ...	146
Figura 99. Análise gama do PDP utilizando o critério 3%/3mm.....	147
Figura 100. Análise gama do perfil do feixe no a d <sub>max</sub> , utilizando o critério 3%/3mm.....	147
Figura 101. Análise gama perfil do feixe a 5 cm de profundidade, utilizando o critério 3%/3mm.....	148
Figura 102. Análise gama do perfil do feixe a 10 cm de profundidade, utilizando o critério 3%/3mm.....	148
Figura 103. Distribuição de energia (MeV) no espaço de fase gerado em S1.....	150
Figura 104. Espaço de trabalho de configuração da simulação.....	150
Figura 105. Caixa de diálogo de calibração de dose.....	151
Figura 106. Vista da distribuição de dose nos planos axial, sagital e coronal, no isocentro.....	151
Figura 107. Importação da distribuição de dose calculada pelo sistema de planejamento de tratamento para o paciente 5.....	152
Figura 108. Avaliação dos HDV cumulativos obtidos a partir da simulação e do sistema de planejamento (linhas tracejadas), e o respetivo analyse gama para o PTV, considerando o critério 3%/0,3cm.....	152
Figura 109. HDV cumulativo para o PTV, obtidos a partir do PRIMO e do sistema de planejamento (TPS).....	153

Figura 110. HDV cumulativo para os pulmões, obtidos a partir do PRIMO e sistema de planejamento (TPS).....	153
Figura 111. HDV diferencial para os pulmões, obtidos a partir do PRIMO e sistema de planejamento (TPS).....	154
Figura 112. HDV cumulativo para a tireoide, obtidos a partir do PRIMO e sistema de planejamento (TPS).....	154
Figura 113. HDV diferencial para a tireoide, obtidos a partir do PRIMO e sistema de planejamento (TPS).....	155
Figura 114. Contribuição ao risco de neoplasia secundária de pulmão segundo o modelo de competição.....	156
Figura 115. Contribuição ao risco de neoplasia secundária de tireoide de tireoide segundo o modelo de competição.....	157
Figura 116. Contribuição normalizada ao OED, considerando o modelo completo.....	159
Figura 117. Contribuição normalizada ao OED para o modelo em forma de sino.....	160
Figura 118. Contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição.....	161
Figura 119. Contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição.....	162
Figura 120. Contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição.....	164
Figura 121. Tipos de danos induzidos no DNA (BIOCH, 2015).....	183

Figura 122. Resposta ao dano do DNA (R&D Systems, 2015).....	184
Figura 123. Reparo da quebra de dupla fita (DSBs) por recombinação homóloga ou ligação de extremidades não homólogas (NHEJ).....	185
Figura 124. Mecanismos de morte celular induzidos por radiação (MINAFRA, 2014).....	187
Figura 125. Pontos de controle do ciclo celular (BIOLOGYNOTESHELP, 2015).....	188

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tipos de câncer e seus principais fatores de risco (SLOAN <i>et al.</i> , 2007).....	7
Tabela 2. Classificação dos tecidos e órgãos segundo sua radiosensibilidade (HALL, 2006a).....	20
Tabela 3. Grupos da Classificação Internacional do Câncer na Infância (ICCC) (STERIALOVA-FOUC <i>et al.</i> , 2005).....	28
Tabela 4. Associação (número de casos) de neoplasia maligna secundária em relação ao câncer pediátrico primário relatado na CCSS (MEADOWS <i>et al.</i> , 2009). CNS, sistema nervoso central.....	32
Tabela 5. Informação referente aos parâmetros do tratamento.....	67
Tabela 6. Inclinações iniciais $\beta_{EAR}$ (em excesso de casos por $10^4$ pessoas-ano Gy) e parâmetros modificadores de idade (SCHNEIDER <i>et al.</i> , 2011).....	72
Tabela 7. Parâmetros ( $\alpha$ e $R_f$ ) para os modelos completo, em forma de sino e platô, obtidas do ajuste aos dados de pacientes de linfoma de Hodgkin para a indução de carcinoma.....	73
Tabela 8. Parâmetros do modelo IIP (SHURYAK <i>et al.</i> , 2009a).....	76
Tabela 9. Valores dos parâmetros obtidos do ajuste (melhor ajuste) da incidência de câncer fundo para vários os tipos de câncer (SHURYAK <i>et al.</i> , 2009a).....	79
Tabela 10. Valores dos parâmetros obtidos do ajuste (melhor ajuste) para o risco relativo em excesso ( <i>ERR</i> ) induzido por radiação para vários os tipos de câncer (SHURYAK <i>et al.</i> , 2009b).....	82
Tabela 11. Parâmetros dosimétricos do PTV. Pac, paciente.....	100
Tabela 12. Parâmetros dose-volume para pulmão.....	102
Tabela 13. Parâmetros dose-volume para a tireoide.....	105
Tabela 14. Parâmetros de sobrevivência celular e risco estimado de neoplasia secundária de pulmão.....	107

Tabela 15. Excesso de risco relativo (ERR) de uma neoplasia secundária de pulmão, 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição.....	109
Tabela 16. Parâmetros de sobrevivência celular e risco estimado de neoplasia secundária de tireoide.....	110
Tabela 17. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide, 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição.....	112
Tabela 18. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de pulmão (por $10^4$ pessoas-ano), utilizando o modelo completo, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento.....	116
Tabela 19. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de pulmão (por $10^4$ pessoas-ano), utilizando o modelo em forma de sino, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento.....	117
Tabela 20. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de pulmão (por $10^4$ pessoas-ano), utilizando o modelo platô, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento....	117
Tabela 21. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de tireoide (por $10^4$ pessoas-ano), utilizando o modelo em forma de sino, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento.....	125
Tabela 22. Inclinação inicial (ERR/Gy) e risco relativo em excesso (ERR) de neoplasia secundária de pulmão, estimada utilizando o modelo IIP determinístico, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento.....	133
Tabela 23. Estimativa do risco (ERR) de neoplasia secundária de pulmão, para 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento. ....	135
Tabela 24. Estimativa do risco (ERR) de neoplasia secundária de tireoide, para 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento.....	139
Tabela 25. Análise gama para o PDP e perfil utilizando os parâmetros 1%/1mm, 2%/2mm e 3%/3mm.....	149

Tabela 26. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão estimado utilizando as distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS).....	156
Tabela 27. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide estimado utilizando as distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS).....	158
Tabela 28. <i>OED</i> e <i>EAR</i> (casos por $10^4$ pessoas-ano) para neoplasia secundária de pulmão obtidas a partir do PRIMO e TPS, para os modelos completo, em forma de sino e platô.....	158
Tabela 29. <i>OED</i> e <i>EAR</i> (casos por $10^4$ pessoas-ano) para neoplasia secundária de tireoide obtidas a partir do PRIMO e TPS, para o modelo em forma de sino.....	159
Tabela 30. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão para o paciente 5, a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS), para 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição.....	160
Tabela 31. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão para o paciente 5, a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS), para 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição .....	162
Tabela 32. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide para o paciente 5, 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição, a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS).....	163

# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Considerações Gerais

O câncer na infância representa, em geral, entre 0,5% e 4,6% do número total de casos de câncer em uma população, como ilustrado na Figura 1. Registros de câncer de base populacional em todo o mundo relatam taxas de incidência global que variam entre 50 e 200 por milhão de crianças por ano (STEWARD, 2014).

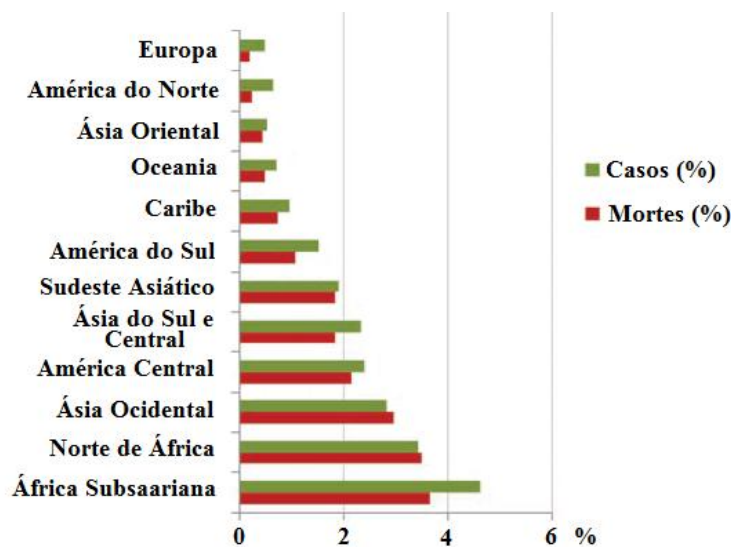


Figura 1. Casos de câncer e mortes por câncer de crianças como proporção do número total da população (STEWARD, 2014).

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) e tumores cerebrais são os diagnósticos mais comuns de câncer na infância. A partir dos dados internacionais, por exemplo, é observado que a taxa de leucemia infantil, é correlacionada com a situação socioeconômica, e várias hipóteses sugerem que os fatores de risco associados a um alto nível de desenvolvimento, tais como exposição adiada a infecções comuns, mistura populacional e mudanças no comportamento reprodutivo, influenciam a incidência de leucemia linfoblástica aguda (STEWARD, 2014). A proporção de cânceres que ocorrem em crianças é maior em países com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do que em países com IDH elevado. Isto porque as crianças representam uma percentagem maior da população geral (até 50%) e, concomitantemente, a população

idosos, que apresenta o maior risco de câncer, é muito pequena em países com baixo IDH (STEWART, 2014).

Nos últimos 40 anos, os resultados dos tratamentos de câncer em crianças melhoraram drasticamente. No Reino Unido, por exemplo, a taxa de sobrevivência em 5 anos (se refere à porcentagem de pacientes que vivem pelo menos 5 anos após o diagnóstico da doença) aumentou de menos de 30% para quase 80%, em média, reduzindo assim o risco de morte em 68% do total. Mudanças semelhantes foram observadas em outros países de alta renda. Estas melhorias são os resultados dos avanços terapêuticos, promovidos através da colaboração mundial de grupos de estudo do câncer na infância e da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP, International Society of Paediatric Oncology) (STEWART, 2014). A melhora nos resultados é, no entanto, limitada aos países de alta renda. Nos países menos desenvolvidos, os números baixos de sobrevivência podem ser explicados pelo diagnóstico tardio, abandono do tratamento, e a ausência de atendimento multidisciplinar sofisticado e com recursos adequados (STEWART, 2014).

Em um relatório sobre a incidência de câncer infantil com base em dados de 14 RCBP (Registros de Câncer de Base Populacional), correspondendo a 15% da população infantil e adolescente no Brasil, a taxa de incidência mediana foi de 154,3 por milhão. Em geral, os tipos de câncer mais comuns foram leucemia, linfoma e sistema nervoso central (CAMARGO *et al.*, 2010). Como o percentual mediano dos tumores pediátricos observados nos RCBP brasileiros encontra-se próximo de 3%, para cada ano do biênio 2018-2019, depreende-se, que ocorrerão aproximadamente 12.500 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos (INCA, 2018). As Regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de casos novos, 5.300 e 2.900, respectivamente, seguidas pelas Regiões Centro-Oeste (1.800 casos novos), Sul (1.300 casos novos) e Norte (1.200 casos novos). Estes RCBP, não refletem o total da incidência de câncer infantil, já que não estão implementados em os estados brasileiros.

O tratamento para o câncer baseia-se principalmente no tipo e estágio do câncer. Os principais tipos de tratamentos utilizados para o câncer são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A radioterapia é uma componente importante no tratamento do câncer, em alguns casos, é o tratamento preferido, com aproximadamente 50% de todos os pacientes recebendo este tipo de tratamento durante o curso da doença (KUMAR, 2012).



A radioterapia é um tratamento eficaz para o tratamento de muitos tipos câncer, no entanto pode causar efeitos colaterais. A incidência e gravidade de um efeito colateral específico dependem dos detalhes de como a terapia é entregue, mas mostra grande variabilidade entre pacientes, mesmo após o tratamento ser estritamente idêntico (BENTZEN, 2006).

O progresso da radioterapia é impulsionado pelos avanços nas técnicas de imagem, sistemas computadorizados de planejamento de tratamento, máquinas de tratamento avançadas, bem como uma melhor compreensão da radiobiologia. Esses avanços procuram aumentar a sobrevida e reduzir os efeitos colaterais, através do equilíbrio entre o benefício terapêutico e toxicidade associada ao tratamento de pacientes com câncer (KUMAR, 2012; BASKAR *et al.*, 2012). Recentemente, a importância deste tópico foi acentuada pela quantidade expressiva de novas estratégias de tratamento de irradiação em vários estágios de desenvolvimento pré-clínico ou clínico (BENTZEN, 2006).

Como resultado de melhorias notáveis nas terapias para câncer da infância nas últimas décadas, o número de sobreviventes de câncer infantil em longo prazo está crescendo. A taxa de sobrevivência em cinco anos para crianças foi relatada ser maior do que para pacientes adultos e, portanto, o número relativo de pessoas em risco para desenvolver efeitos colaterais e especificamente uma neoplasia maligna secundária é também maior (STEWART, 2014; YASUI *et al.*, 2003).

É reconhecido que o tratamento com radiação está associado a um risco de desenvolver uma neoplasia maligna secundária que pode ocorrer no tempo de sobrevida dos pacientes previamente tratados. Para um paciente de radioterapia, um acréscimo na dose indesejada, que atinge um tecido saudável, pode aumentar o risco de uma neoplasia maligna secundária por radiação e no caso de tratamentos de cânceres infantis, existe um impacto maior na taxa de neoplasias secundárias do que para adultos, devido a que esses pacientes provavelmente são mais sensíveis à carcinogênese induzida por radiação do que os adultos (HALG, 2012; TAKAM *et al.*, 2009, SHURYAK *et al.*, 2011). Embora a exposição à radiação seja um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de um segundo câncer, uma estimativa verdadeira da incidência de neoplasias secundárias induzidas por radiação é difícil, devido ao fato de que, em adição à exposição à radiação, anomalias genéticas e fatores de risco

associados com os tumores primários podem predispor os indivíduos a desenvolverem um segundo câncer (KUMAR, 2012).

Atualmente, existe uma grande incerteza sobre a forma da relação dose-resposta para a carcinogênese por radiação para a maioria dos tipos de câncer para doses típicas administradas em radioterapia. Como consequência, é necessário modelar a indução do câncer nestes pacientes e, como consequência, a relação dose-resposta subjacente. Tal modelagem pode ser baseada em estudos epidemiológicos, onde o método usual para obter a relação dose-resposta para o câncer associado à radiação é quantificar a relação entre a exposição e a incidência, procurando relacionar o risco de câncer com diferentes níveis e padrões de exposição (SCHNEIDER *et al.*, 2010). A vantagem deste método é uma determinação direta do risco em função da dose, e a principal desvantagem são os grandes erros envolvidos na determinação da dose no local do tumor, assim como longos tempos de seguimento após a exposição (SCHNEIDER *et al.*, 2011).

Este problema pode potencialmente ser resolvido pelo desenvolvimento de modelos radiobiológicos, que são modelos matemáticos de base biológica, fundamentados em processos de carcinogênese induzidos por radiação, como morte celular, indução de mutações e outros processos, que ocorrem durante e logo após a irradiação (SHURYAK *et al.*, 2011). A principal vantagem desta classe de modelos é que eles proporcionam uma resposta à dose inicial detalhada para efeitos tóxicos em curto prazo os quais são utilizados como substitutos para a carcinogênese. A principal desvantagem é que as modulações substanciais de magnitude e forma desta resposta à dose inicial durante o período de tempo prolongado (vários anos) entre a irradiação e a manifestação de tumores sólidos típicos não são consideradas.

No entanto, modelos que permitem prever o risco de neoplasias secundárias para qualquer protocolo de radioterapia usando distribuições de dose também podem ser implementados a partir de uma combinação de considerações radiobiológicas e epidemiológicas, como é o caso dos modelos de competição (DAŞU *et al.*, 2005a), mecanicista (SCHNEIDER, 2009) e de iniciação, inativação e proliferação/repovoamento (IIP) (SACHS *et al.*, 2005; SHURYAK *et al.*, 2009). Estes modelos têm em conta a distribuição de dose não homogênea sobre órgãos de interesse utilizando histogramas dose volume (HDV). A pronta disponibilidade de planos de tratamento significa que o HDV de qualquer órgão de risco (OAR, *Organ at Risk*) pode

ser gerado e analisado para estimar o risco de complicação tardia do tecido normal, incluindo o desenvolvimento de neoplasias secundárias malignas. Vários relatórios demonstraram a utilidade dos dados dosimétricos de HDV e medições de doses fora do campo de tratamento, em combinação com a aplicação de modelos existentes para a determinação do risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias malignas em tecidos normais após a radioterapia (TAKAM *et al.*, 2009).

Histogramas dose-volume podem também ser gerados a partir de simulações feitas utilizando códigos de Monte Carlo, especificamente para órgãos fora do campo de radiação, onde os cálculos feitos por algoritmos dos sistemas de planejamento são menos precisos (HOWELL *et al.*, 2010). Este é o caso do código de Monte Carlo PRIMO (RODRIGUEZ *et al.*, 2013), um novo sistema que permite a simulação da maioria dos aceleradores lineares, dos fabricantes Varian e Elekta, incluindo seus colimadores multifolhas (MLC - *Multileaf Collimator*) e aplicadores de elétrons. O PRIMO combina a física precisa do código PENELOPE, técnicas dedicadas de redução de variância (que diminuem significativamente o tempo de computação), e uma interface gráfica de fácil utilização com ferramentas para a análise dos dados gerados. O PRIMO pode registrar distribuições de dose em fantomas e tomografias computadorizadas, manipular arquivos de espaço de fase no formato da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA – International Atomic Energy Agency) (RODRIGUEZ *et al.*, 2013) e importar estruturas (volume alvo de planejamento, órgãos em risco) no padrão DICOM RT-Struct. O PRIMO na sua versão atualizada incorpora o DPM (*Dose Planning Method*), que é um programa para simulação rápida de Monte Carlo (*fast Monte Carlo simulation*) do transporte acoplado de elétrons e fótons (SEMPAU *et al.*, 2000).

## **1.2 Objetivo**

O objetivo deste estudo é estimar o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas secundárias em pacientes pediátricos tratados com radioterapia conformacional 3D, utilizando modelos desenvolvidos a partir de uma combinação de considerações epidemiológicas e radiobiológicas e considerando a distribuição não homogênea da dose para órgãos em risco, a partir de histogramas dose-volume obtidos do sistema de planejamento (TPS) e de simulações Monte Carlo.

## CAPÍTULO 2

### FUNDAMENTOS TEÓRICOS

#### 2.1 Câncer

O câncer é uma doença complexa porque é mutagênica e multicelular, isto é, pode surgir a partir de todos os tipos de células e possui uma etiologia multifatorial. O câncer se inicia num processo de múltiplas etapas durante as quais as células passam por profundas mudanças metabólicas e de comportamento devido às alterações (e seu acúmulo de alterações) que controlam a proliferação celular e tempo de vida, as relações com as células vizinhas e a capacidade para escapar do sistema imunológico. Este processo resulta na formação de uma massa de células desregulamentadas (Figura 2), já que não obedecem às regras que controlam o crescimento e comportamento celular normal (KUMAR, 2012, BOYLE *et al.*, 2008).

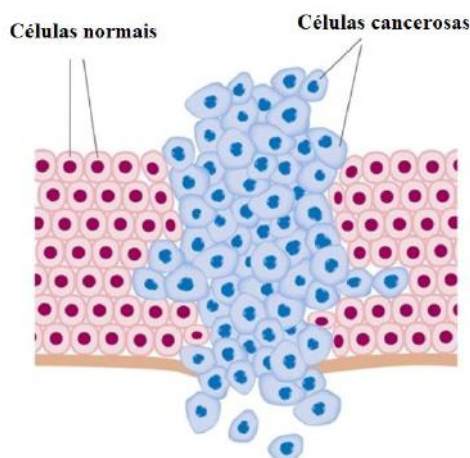


Figura 2. O câncer (NIH, 2016a).

Essa massa de células pode ser assintomática durante um longo período de tempo. No entanto, acabará por crescer para perturbar as funções fisiológicas, dando origem a vários sintomas, dependendo da localização e do tamanho da massa. Quando não é detectada numa fase inicial, tem uma chance de se desenvolver e progredir. Assim, o câncer vai espalhar-se dentro do órgão afetado e, em seguida, vai disseminar-se para os órgãos vizinhos. Também pode entrar nos vasos linfáticos para espalhar-se para os linfonodos, através da linfa ou corrente sanguínea, e viajar para órgãos distantes e formar colônias, as chamadas metástases (BOYLE *et al.*, 2008).

### 2.1.1 Fatores de risco

O câncer pode ter origem na combinação de vários fatores, podendo ser genéticos, ambientais e de modos de vida, entre os quais ressaltam o tabagismo, inatividade física, alimentação inadequada, excesso de peso, consumo excessivo de álcool, agentes infecciosos específicos e exposição a radiações ionizantes (INCA, 2016). Na Tabela 1 estão descritos alguns tipos de câncer e os seus principais fatores de risco.

Tabela 1. Tipos de câncer e seus principais fatores de risco (SLOAN *et al.*, 2007).

<b>Tipo de câncer</b>	<b>Principais fatores de risco</b>
Pulmão, traqueia e brônquios	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uso do tabaco</li><li>• Baixo consumo de frutas e vegetais</li><li>• Poluição atmosférica urbana</li><li>• Fumo de cozinhar e para aquecimento</li><li>• Radônio em edifícios</li><li>• Várias exposições ocupacionais</li></ul>
Estômago	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infecção crónica (<i>Helicobacter pylori</i>)</li><li>• Baixo consumo de frutas e vegetais</li><li>• Uso do tabaco</li></ul>
Fígado	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatite crónica B e C</li><li>• Uso do tabaco e álcool</li></ul>
Cólon e reto	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inatividade física</li><li>• Sobrepeso e obesidade</li><li>• Baixo consumo de frutas e vegetais</li></ul>
Linfoma e mieloma múltiplo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Linfoma de Burkitt</li></ul>
Leucemia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Radiação ionizante (natural e médica)</li><li>• Uso do tabaco</li><li>• Várias exposições ocupacionais</li></ul>

No caso das radiações ionizantes, todos estão constantemente expostos de certa maneira, por exemplo, devido aos raios gama vindos do espaço exterior, partículas alfa provindas dos produtos de decaimento do radônio e exposições médicas, tais como os raios-X utilizados no diagnóstico e na radioterapia (SLOAN *et al.*, 2007, GILBERT, 2009).

## 2.1.2 Mecanismos da Carcinogênese.

A carcinogênese é o processo de formação do câncer, pelo qual as células normais são transformadas em células cancerosas, a partir de alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA - *deoxyribonucleic acid*)

### O DNA

O DNA é uma molécula que consiste de duas cadeias de polinucleótidos que são torcidos um em volta do outro para formar uma cadeia de dupla hélice, tal como mostrado na Figura 3.

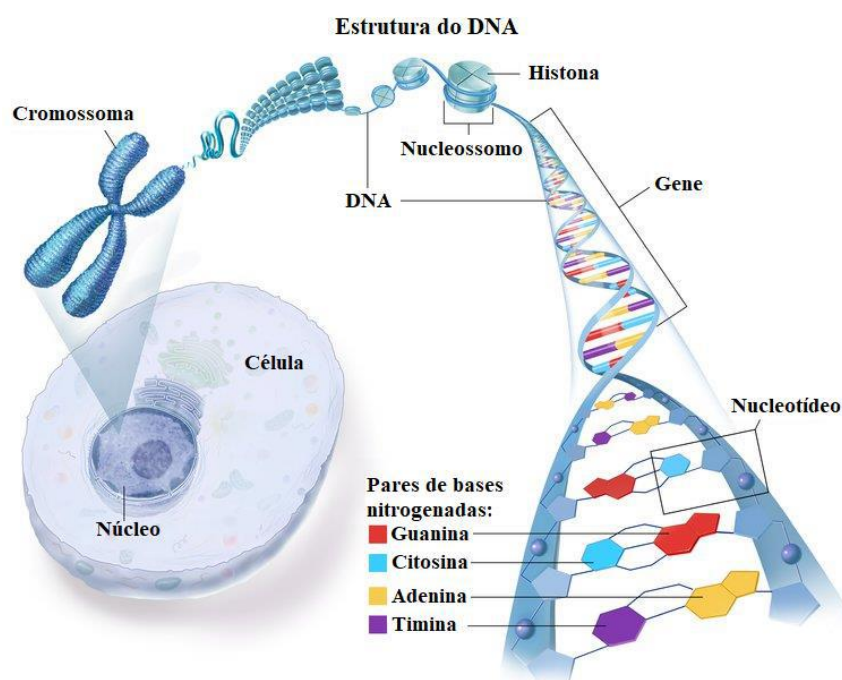


Figura 3. Estrutura do DNA (NIH, 2016b).

Cada nucleótido é composto por três componentes; uma base nitrogenada, podendo ser estas, a citosina (C), guanina (G), adenina (A) ou timina (T), uma molécula de açúcar de cinco carbonos e uma molécula de fosfato. As bases nitrogenadas se unem utilizando ligações de hidrogênio. Assim, a guanina se liga com a citosina e a adenina se liga com a timina (ALBERTS *et al.*, 2015, RICHARD, 1994).

Alguns trechos do DNA (uma sequência específica de nucleótidos) dão início a processos de fabricação de proteínas, as quais são a matéria-prima fundamental para a constituição dos seres vivos e apresentam as mais diversas funções no organismo. Esses

trechos são chamados de genes (ALBERTS *et al.*, 2015, RICHARD, 1994). Assim, o gene é a unidade física e funcional fundamental da hereditariedade, isto é, responsável pela transmissão durante gerações das características genéticas de uma espécie.

### **Carcinogênese**

O câncer pode começar, por exemplo, quando pequenas alterações ocorrem na sequência de bases nitrogenadas de um determinado gene. Estas alterações podem afetar a uma base ou a um grande número de bases, algumas vezes removendo uma grande extensão de DNA (contendo vários genes), ou transladando segmentos para outro local no DNA para formar novos genes, feitos da fusão de segmentos de DNA não contíguos. Tais alterações, que afetam a estrutura molecular do DNA, independentemente da sua dimensão, são chamadas de mutações (BOYLE *et al.*, 2008).

As mutações podem interromper o funcionamento normal da célula e conduzi-la para a destruição em um processo chamado apoptose, uma espécie de “suicídio celular”.

A mutação num gene pode transformar a proteína em um amplificador de sinalização de crescimento celular, promovendo assim a proliferação celular. Tal gene ativado é chamado de oncogene. Em contrapartida, alguns genes contribuem para o desenvolvimento do câncer quando são inativados. Tal gene que contribui para o desenvolvimento do câncer através da perda da sua função é chamado gene supressor de tumor, porque em condições normais seus produtos ativos funcionam como um freio para suprimir o crescimento do câncer (BOYLE *et al.*, 2008).

Para tornar-se cancerosa, uma célula deve sofrer várias mudanças em oncogenes e genes supressores de tumor que farão a célula capaz de proliferar bem além do seu limite normal. Este processo resulta na formação de clones de células descontroladas. Se tais clones são tolerados pelo organismo e permanecem imperturbáveis, podem continuar a proliferar e, durante este processo, as células que contêm irão acumular mais e mais modificações. Esta é a forma como os tumores se desenvolvem para se tornar malignos. Como resultado, um número de oncogenes e supressores tumorais são frequentemente alterados em muitos tipos de câncer, independentemente do local do órgão ou a causa da doença. Os produtos desses genes são parte de uma rede de fatores que trabalham juntos para controlar a proliferação celular, diferenciação e sobrevivência das células tumorais (BOYLE *et al.*, 2008).

### 2.1.3 Fases

O desenvolvimento do câncer acontece através de diferentes fases, começando pela a iniciação, que é o período durante a qual o agente cancerígeno cria mutações no DNA, sendo seguido pela promoção, período em que as células iniciadas desenvolvem uma vantagem de crescimento sobre os seus vizinhos permitindo-lhes produzir uma lesão distinta, e em seguida, pela progressão, período em que os tumores se tornam mais e mais agressivos através da acumulação de alterações genéticas (BOYLE *et al.*, 2008). Estas fases da carcinogênese são mostradas na Figura 4.

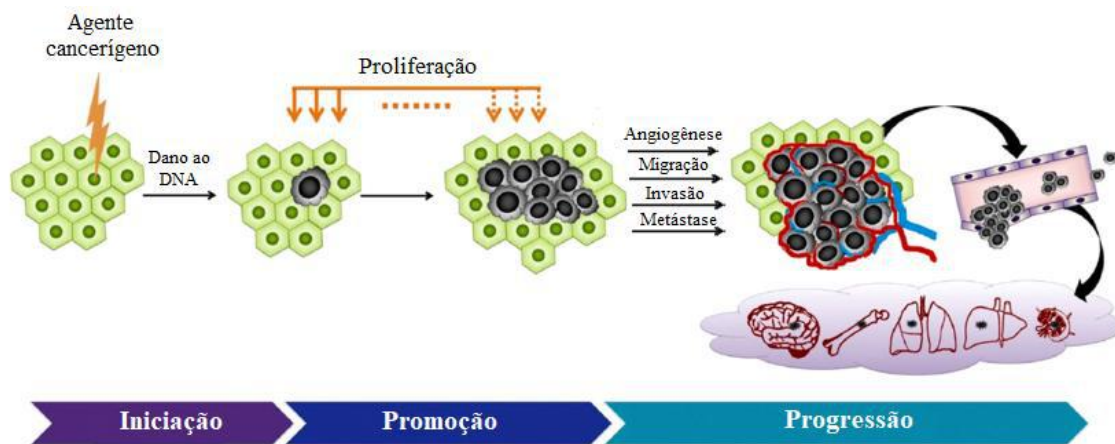


Figura 4. Fases da carcinogênese (LIU *et al.*, 2015).

### 2.1.4 Susceptibilidade genética e ambiental

A susceptibilidade genética e alterações ambientais desempenham um papel importante no processo de formação do câncer. A predisposição genética pode conferir às células normais de algumas pessoas uma maior probabilidade de sofrerem mudanças rápidas, aumentando assim as chances de que elas possam ocorrer simultaneamente em uma única célula. As alterações ambientais podem atuar como seleção natural para permitir a sobrevivência de células anormais que parecem ser mais aptas do que as células normais em condições perturbadas. É por isso que o câncer é uma doença em que ambas as alterações genéticas e ambientais desempenham papéis muito importantes (BOYLE *et al.*, 2008).



### 2.1.5 Expressando o risco de câncer

Existem diferentes expressões utilizadas para estimar o risco de câncer, entre as mais utilizadas temos a taxa de incidência padronizada (SIR - *standardized incidence ratio*), a incidência cumulativa (CI - *cumulative incidence*), o risco absoluto (AR - *Absolute Risk*) e relativo (RR - *Relative Risk*), o excesso de risco absoluto (EAR - *Excess Absolute risk*) e o excesso de risco relativo (ERR - *Excess Relative Risk*) (SHRIEVE *et al.*, 2011, HODGSON, 2011).

A taxa de incidência padronizada (SIR) é uma proporção entre a taxa observada dividida pela taxa esperada de câncer na população geral. A incidência cumulativa (CI) é a proporção de doentes esperada para o desenvolvimento da doença num tempo de seguimento especificado (HODGSON, 2011). O risco absoluto (AR) é a taxa simples da doença em uma população. O risco relativo (RR) é a proporção da doença entre os grupos que têm algum fator de risco como, por exemplo, a radiação ionizante, dividido pela taxa entre um grupo que não está submetido a esse fator (SHRIEVE *et al.*, 2011).

O excesso de risco absoluto (EAR) refere-se à diferença na taxa de ocorrência da doença entre uma população exposta e uma população comparável, sem exposição. Ou seja, o risco adicional acima do risco absoluto de fundo (*background*). Assim, o EAR é considerado independente das taxas de fundo (*background*). Tipicamente é expressada como o número de casos em excesso por  $10^4$  *pessoas-ano* de seguimento (SHRIEVE *et al.*, 2011). *Pessoas-ano* é usado em muitos estudos clínicos e avaliações estatísticas de risco e consiste na soma dos tempos (anos) em que cada indivíduo esteve em risco (REASSING *et al.*, 2010).

O excesso de risco relativo (ERR) é o aumento proporcional do risco sobre o risco absoluto de fundo (*background*), isto é, na ausência de exposição. Assim, o ERR assume que o câncer induzido por radiação ocorre em proporção às taxas de fundo (*background*). O ERR é igual a  $RR-1$  (SHRIEVE *et al.*, 2011). Na Figura 5, pode-se observar as estimativas de ERR e EAR para mortalidade por câncer sólido em sobreviventes da bomba atômica, em função da idade atingida e idade na exposição.

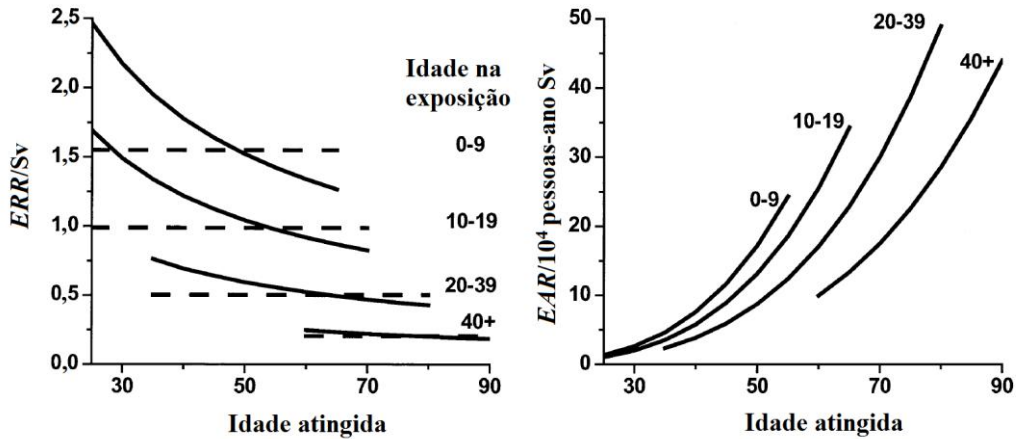


Figura 5. Estimativas de  $ERR$  e  $EAR$  para mortalidade por câncer sólido em sobreviventes da bomba atômica, em função da idade atingida e idade na exposição (PRESTON *et al.*, 2007).

É importante notar que o excesso de risco, tanto absoluto como relativo, pode variar (ser modificado), não só com a dose de radiação ( $d$ ), mas também com a idade na exposição ( $e$ ), idade atingida ( $a$ ), sexo ( $s$ ) e outros fatores, como tabagismo, etc. Tipicamente, a forma geral para o  $ERR$  e  $EAR$  estão dadas pelas Equações 1 e 2 (SHRIEVE *et al.*, 2011):

$$Risco = \lambda_0(e, a, s)[1 + ERR(d, e, a, s)] \quad (1)$$

$$Risco = \lambda_0(e, a, s) + EAR(d, e, a, s) \quad (2)$$

Onde  $\lambda_0(e, a, s)$  é a taxa de linha de base (*background*), isto é, a taxa para as pessoas com a dose zero e a função  $ERR(d, e, a, s)$  descreve a mudança relativa nas taxas associadas com a dose permitindo efeitos da idade na exposição, sexo e idade atingida (SHRIEVE *et al.*, 2011). As funções  $EAR(d, e, a, s)$  e  $ERR(d, e, a, s)$  são descritas como funções paramétricas da forma  $\rho(d)\varepsilon(e, a, s)$  na qual  $\rho(d)$  descreve a forma da função dose-resposta por exemplo, linear ( $\rho(d) = \beta_1 d$ ), quadrática ( $\rho(d) = \beta_2 d^2$ ), linear-quadrática ( $\rho(d) = \beta_1 d + \beta_2 d^2$ ), e  $\varepsilon(e, a, s)$  descreve a variação do risco com o gênero, idade, ou outros fatores (SHRIEVE *et al.*, 2011).

## 2.2 Radioterapia e Efeitos Colaterais

### 2.2.1 Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade clínica definida como o uso terapêutico das radiações ionizantes no tratamento de pacientes com câncer (CARVALHO *et al.*, 2008).

#### Modalidades de radioterapia

A radioterapia é entregue, dependendo do tipo de câncer e os objetivos do tratamento (BERKEY, 2010). Existem duas maneiras de fornecer radiação para o local do câncer. A radioterapia externa (ou teleterapia) é entregue a partir do exterior do corpo, apontando feixes de radiação para o local do tumor, por exemplo, a partir de aceleradores lineares. Já a braquiterapia é entregue no interior do corpo, por fontes radioativas seladas em sementes ou cateteres posicionados no local do tumor. Ela é empregada, particularmente, no tratamento de câncer ginecológico e de próstata (BASKAR, 2012). Na Figura 6, pode-se observar o planejamento do tratamento realizado em radioterapia externa.

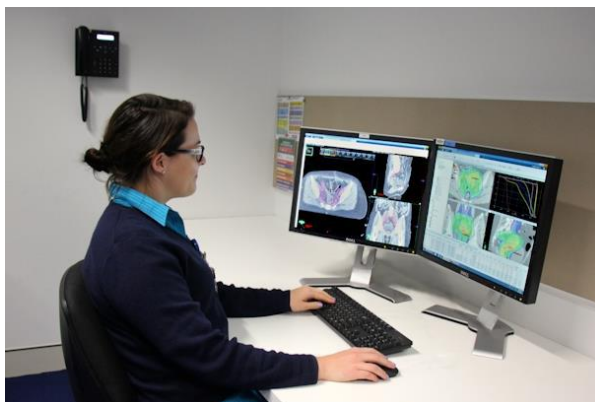


Figura 6. Planejamento do tratamento em radioterapia externa (NSW, 2016).

#### Princípios

A radioterapia emprega radiação ionizante, que interage ionizando ou excitando átomos ou moléculas nas células dos tecidos que atravessa, depositando energia como resultado destas interações. Estas interações podem danificar o DNA das células, bloqueando sua capacidade de se dividir e proliferar. Nas células normais, o reparo dos danos se dá a um ritmo mais rápido do que as células cancerosas, as quais a sua vez não

são tão eficientes no reparo. Estes danos podem finalmente causar alterações genéticas e levar a morte celular (BASKAR, 2012).

### Mecanismo de ação da radiação ionizante

O alvo biológico da radiação na célula é o DNA. A radiação ionizante interage com células e tecidos basicamente de duas formas. Na primeira, a interação ocorre com o médio biológico, com a correspondente ejeção de elétrons e a interação destes com o DNA, e é denominado efeito direto. Na segunda, que é o predominante, o mecanismo se deve à interação da radiação com o componente de água das células, um dos principais componentes de nossas células, levando à produção de radicais livres, que podem danificar o DNA, quebrando ligações químicas, e é denominado efeito indireto (BERKEY, 2010; BASKAR, 2012; NADER, 2014). A Figura 7 mostra o mecanismo de ação tanto para o efeito direto quanto para o efeito indireto.

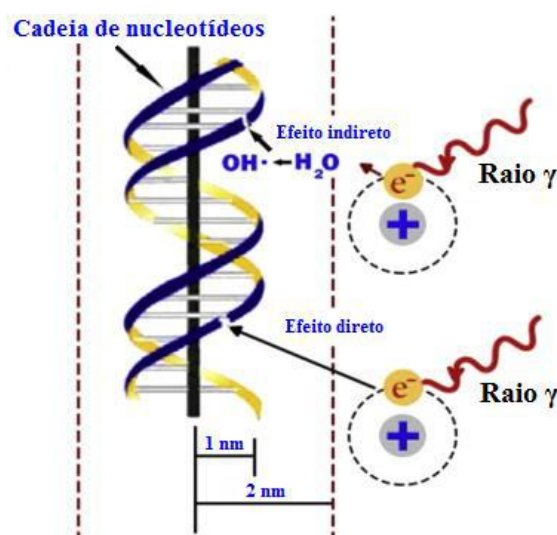


Figura 7. Efeitos diretos e indiretos da radiação no DNA [39] (DESOUKY *et al.*, 2015).

### Objetivo da radioterapia

Embora a radiação seja dirigida para matar células cancerígenas, é inevitável que os tecidos normais (não cancerosos) circundantes do tumor também sejam danificados (BASKAR, 2012; BERKEY, 2010; NADER, 2014). Assim, o objetivo da radioterapia é maximizar a dose de radiação para as células cancerosas, enquanto minimiza a

exposição a células normais, que estão adjacentes as células cancerosas ou no caminho da radiação (BASKAR, 2012; BERKEY, 2010).

Na radioterapia moderna, isso se refere ao objetivo de se alcançar um índice terapêutico (IT) favorável (INCA, 2017). O índice terapêutico (Figura 8) refere-se à razão entre a probabilidade de controle tumoral (TCP - *Tumour Control Probability*) e a probabilidade de complicação no tecido normal (NTCP - *Normal Tissue Complication Probability*) a um nível especificado de resposta para o tecido normal (BARNETT *et al.*, 2009; PODGORZAK, 2005; McKINNEL *et al.*, 1998).

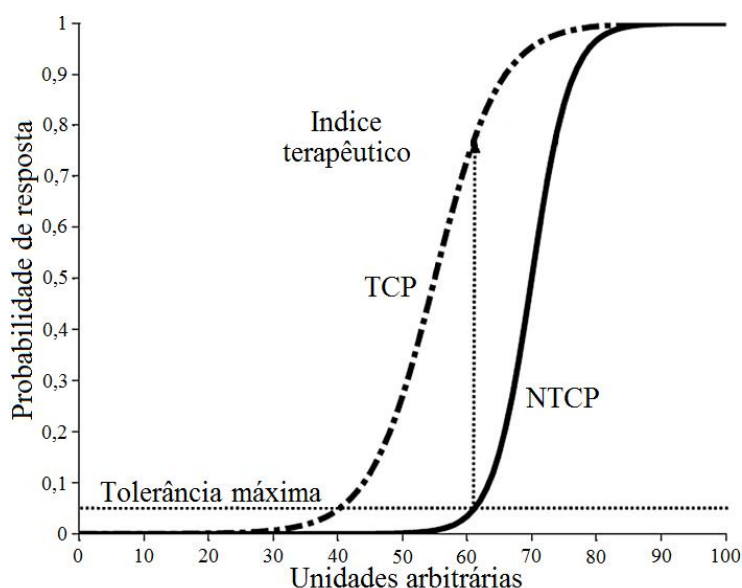


Figura 8. Índice terapêutico (NAQA *et al.*, 2012).

### Radioterapia conformacional tridimensional

A radioterapia conformacional 3D baseia-se em imagens de tomografia computadorizada, permitindo uma localização precisa do tumor e dos órgãos normais críticos, para um ótimo posicionamento do feixe e da blindagem (BASKAR, 2012). Assim, o objetivo é entregar a radiação para o volume tumoral macroscópico (GTV - *Gross Tumour Volume*), com uma margem de extensão do tumor microscópico chamado volume alvo clínico (CTV - *Clinical Target Volume*), e incertezas de margem do movimento dos órgãos e variações de configuração chamado o volume alvo de planejamento (PTV - *planning target volume*) (BASKAR, 2012). Na Figura 9 se observa as regiões definidas no relatório 50 da ICRU (*The International Commission on*

*Radiation Units and Measurements*) para o planejamento do tratamento e no caso específico do tratamento de câncer de pulmão.

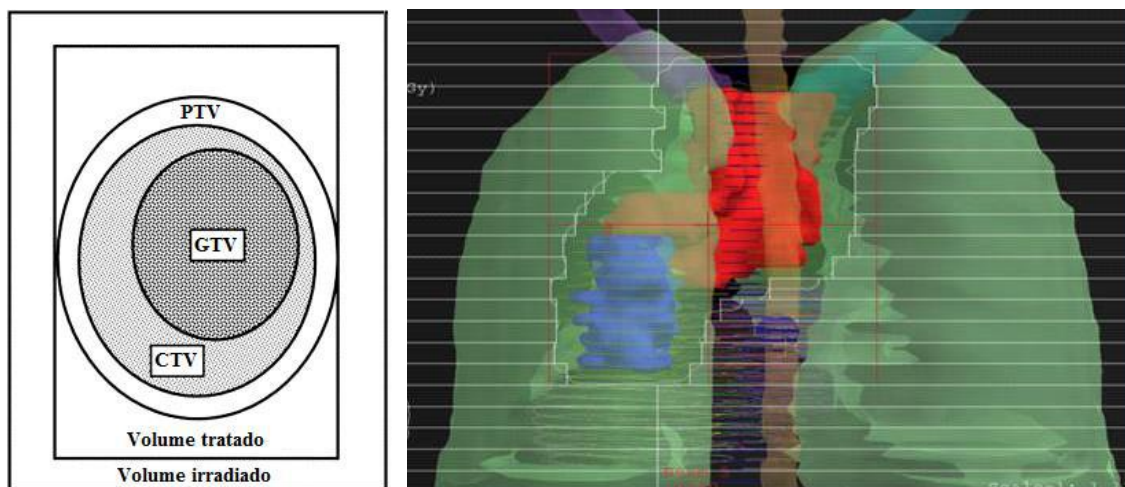


Figura 9. Regiões definidas a ter em conta durante o planejamento do tratamento (esquerda) e planejamento do tratamento para câncer de pulmão (direita) (DIDEM *et al.*, 2012).

### **Eficácia biológica da radioterapia**

A eficácia biológica da radioterapia, isto é, a indução de morte celular nas células cancerosas, depende da transferência linear de energia (LET - *Linear Energy Transfer*), dose total, taxa de fracionamento da dose, radiosensibilidade das células ou tecidos alvo, etc. (BASKAR, 2012, HOBBIE, 1988).

### **Transferência linear de energia (LET)**

O LET representa a quantidade de energia média depositada pela radiação por comprimento de um determinado meio. As radiações com baixo LET, como os raios X, depositam relativamente uma pequena quantidade de energia, enquanto as de alto LET, como as partículas alfa, depositam uma maior energia, devido ao fato de possuírem um alto poder de ionização (BASKAR, 2012). No entanto, radiações com LET de cerca 100 KeV/ $\mu\text{m}$  é ideal em termos de produzir um efeito biológico. A radiação com essa densidade de ionização tem a maior probabilidade de causar uma quebra de fita dupla (DSB) pela passagem de uma única partícula carregada, e os DSBs são a base da maioria dos efeitos biológicos. As radiações que possuem este LET ótimo incluem

nêutrons de algumas centenas de KeV, assim como prótons de baixa energia e partículas alfa (HALL, 2012).

de produzir um efeito biológico. Nesta densidade e conseqüentemente, são as que causam maiores danos biológicos (BASKAR, 2012). A Figura 10 ilustra a indução de danos no DNA para radiação de alto e baixo LET.

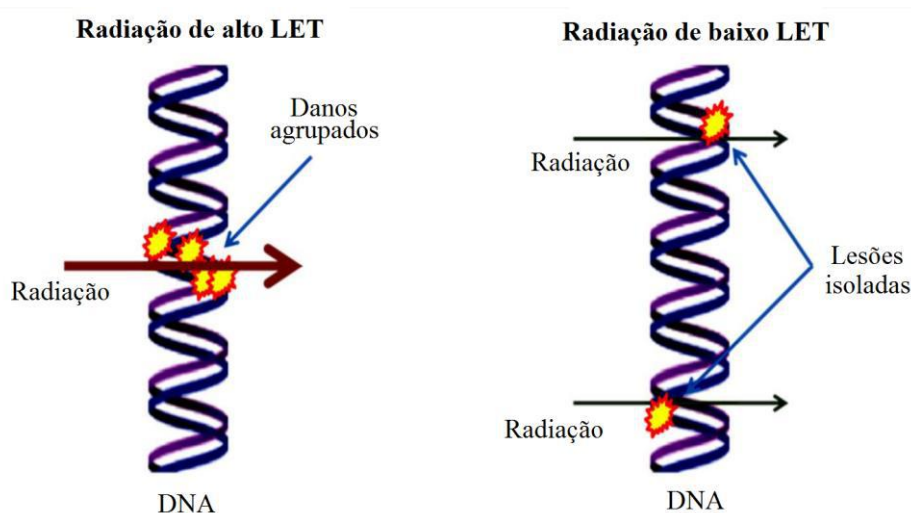


Figura 10. Indução de danos ao DNA por radiação ionizante de alto e baixo LET (ZHU *et al.*, 2016).

## Dose

O sucesso da radioterapia em controlar ou erradicar um tumor depende principalmente da dose total de radiação. No entanto, tecidos normais circundantes também podem ficar danificados por esta. Assim, a dose utilizada no tratamento é limitada pela tolerância dos tecidos normais (BARNETT *et al.*, 2009). Por conseguinte, é essencial minimizar a dose e o volume irradiado fora do tumor (HALG, 2012).

A dose não desejada para o tecido saudável fora do volume alvo é normalmente chamada de dose periférica ou fora do campo (HALG, 2012). Existem muitos órgãos críticos perto do volume irradiado que podem receber dose devido ao espalhamento de fótons. O espalhamento de fótons pode ser causado pela radiação de fuga do cabeçote do equipamento (*gantry*), colimador secundário e espalhamento no paciente (BANAEI *et al.*, 2014). Os fótons com energia superior a 10 MeV produzem nêutrons secundários através de interações fotonucleares, principalmente no cabeçote do equipamento. Assim,

nestes casos, é dada uma contribuição indesejada adicional à dose. Uma classificação das contribuições para a dose periférica a partir do espalhamento no paciente, radiação espalhada no colimador, radiação de fuga no *gantry* e nêutrons secundários como uma função da distância a partir do campo de tratamento é ilustrada na Figura 11.

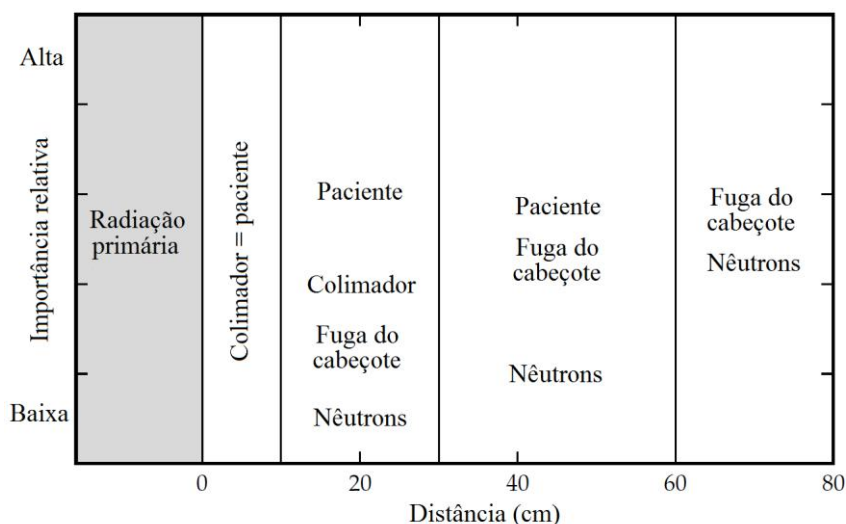


Figura 11. Importância dos constituintes da dose periférica em função da distância à borda do campo (HALG, 2012).

## Fracionamento

A radioterapia externa administrada num regime fraccionado, baseia-se nas diferentes propriedades radiobiológicas do câncer e dos tecidos normais (BASKAR, 2012). Quatro principais mecanismos biológicos estão por trás das respostas teciduais e tumorais à radiação: reparo de dano subletal, reagrupamento de células dentro do ciclo celular, repopulação e reoxigenação. A justificativa para o fracionamento da dose na radioterapia pode ser compreendida à luz desses mecanismos. Assim, dividir uma dose em várias frações poupa os tecidos normais através do reparo de dano subletal durante o intervalo entre frações e, se o tempo total for longo o suficiente, através do repovoamento celular. Além disso, o fracionamento da dose aumenta o dano ao tumor, devido à reoxigenação e ao reagrupamento das células em fases radiosensíveis do ciclo celular entre as frações de dose. O prolongamento do tratamento oferece a vantagem de poupar as reações precoces e permitir a reoxigenação adequada nos tumores. Por outro lado, um tempo de tratamento excessivamente longo permite que células tumorais



sobreviventes proliferem durante o tratamento e podem afetar negativamente o desfecho do paciente (MURIEL, 2002).

A forma da curva de sobrevivência após dose única ou múltiplas doses é mostrada na Figura 12.

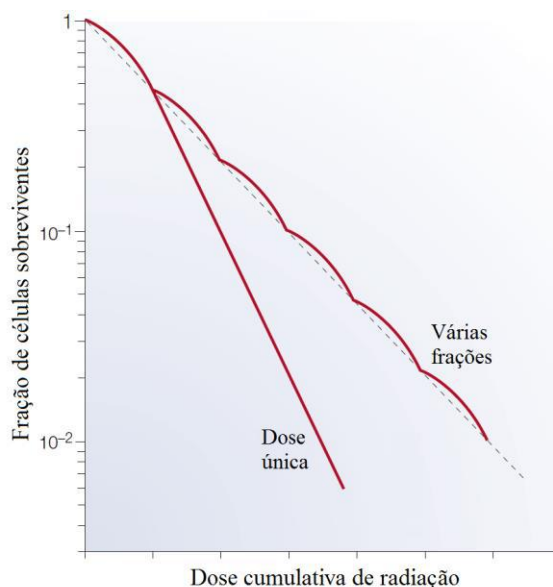


Figura 12. Curvas esquemáticas de sobrevivência após múltiplas doses ou dose única de radiação (KIM *et al.*, 2005).

## Repovoamento

O repovoamento descreve a proliferação contínua de células-tronco sobreviventes durante a radioterapia, isto é, células com capacidade de regenerar o tecido (KIM *et al.*, 2005; DECHERNEY *et al.*, 2014). O repovoamento ocorre como uma resposta homeostática à depleção celular causada pelo tratamento (HALPERIN *et al.*, 2008).

A radioterapia geralmente é entregue em pequenas doses (1,8 a 2,0 Gy), administradas diariamente (nos dias úteis), durante 5 a 7 semanas. A razão para este esquema é permitir a recuperação de tecidos normais de danos subletais entre frações de dose e o repovoamento de células sobreviventes em tecidos normais, durante o tempo de tratamento. Embora o tempo total de tratamento permita o repovoamento de células em tecidos normais, o repovoamento de células tumorais sobreviventes também ocorre, aumentando, portanto, o número de células tumorais que devem ser erradicadas. Assim,

o repovoamento das células tumorais limita a eficácia da radioterapia (KIM *et al.*, 2005).

Se o repovoamento cancerígeno for mais lento do que o do tecido normal, a radioterapia fracionada será bem-sucedida na eliminação das células tumorais (DECHERNEY *et al.*, 2014). Devido ao repovoamento, a dose total de radiação em um tratamento fracionado deve ser aumentada para controlar os tumores, à medida que o tempo total de tratamento é prolongado (KIM *et al.*, 2005).

### **Radiossensibilidade**

A radiossensibilidade se refere à susceptibilidade de células, tecidos ou órgãos ao efeito nocivo das radiações ionizantes. A radiossensibilidade de uma célula está diretamente relacionada ou é proporcional à sua atividade reprodutiva, e inversamente proporcional ao seu grau de diferenciação. Em outras palavras, as células que são muito ativas na reprodução e desenvolvimento de novas células são mais susceptíveis de serem prejudicadas pela radiação. Em contraste com isto, as células mais maduras e altamente especializadas são menos sensíveis aos efeitos da radiação (CE4RT, 2016). Na Tabela 2 pode-se observar a classificação dos diferentes tecidos e órgãos segundo sua radiossensibilidade.

Tabela 2. Classificação dos tecidos e órgãos segundo sua radiossensibilidade (HALL, 2006a).

<b>Radiossensibilidade</b>	<b>Tecidos e órgãos</b>
Alta	Órgãos linfóides, medula óssea, sangue, testículos, ovários, intestinos.
Pouco elevada	Pele e outros órgãos com revestimento das células epiteliais: córnea, cavidade oral, esôfago, reto, bexiga, vagina, colo uterino, ureteres.
Moderada	Lentes ópticas, estômago, cartilagem crescente, vasculatura fina, osso crescente.
Pouco baixa	Cartilagem madura ou ossos, glândulas salivares, órgãos respiratórios, rins, fígado, pâncreas, tireoide, glândulas adrenal e pituitária.
Baixa	Músculo, cérebro, medula espinhal.

## **Efeito do oxigênio**

Um fator importante a ser considerado em radioterapia é o efeito do oxigênio. A resposta das células à radiação ionizante é fortemente dependente do oxigênio (JOINER, 2009). Para produzir seu efeito, o oxigênio molecular deve estar presente durante a exposição à radiação ou, pelo menos, durante a vida dos radicais livres gerados pela radiação. O oxigênio fixa (isto é, torna permanente) o dano produzido pelos radicais livres. Na ausência de oxigênio, os danos produzidos pela ação indireta podem ser reparados. Assim, a presença de oxigênio aumenta a eficácia da radiação para matar células.

## **Avaliação do plano de tratamento**

Uma das ferramentas utilizada para avaliar os planos de tratamento em radioterapia é o histograma dose-volume (HDV). O HDV representa a distribuição de frequência dos valores de dose dentro de um volume definido, podendo ser o volume de tratamento planejado (PTV) ou um órgão específico (PODGORZAK, 2005).

Dois tipos de HDV estão disponíveis nos sistemas de planejamento do tratamento, o diferencial e o cumulativo. Ambos são mostrados na Figura 13. Os HDV mais usados são as distribuições de frequência de dose-volume cumulativas, que representam graficamente a relação entre um valor de dose administrada e a percentagem volumétrica do órgão ou da região anatômica que recebeu esta dose (PODGORZAK, 2005). O HDV diferencial é essencialmente um gráfico da distribuição de frequência dos elementos individuais de dose (LEVITT *et al.*, 2012; HALPERIN *et al.*, 2008).

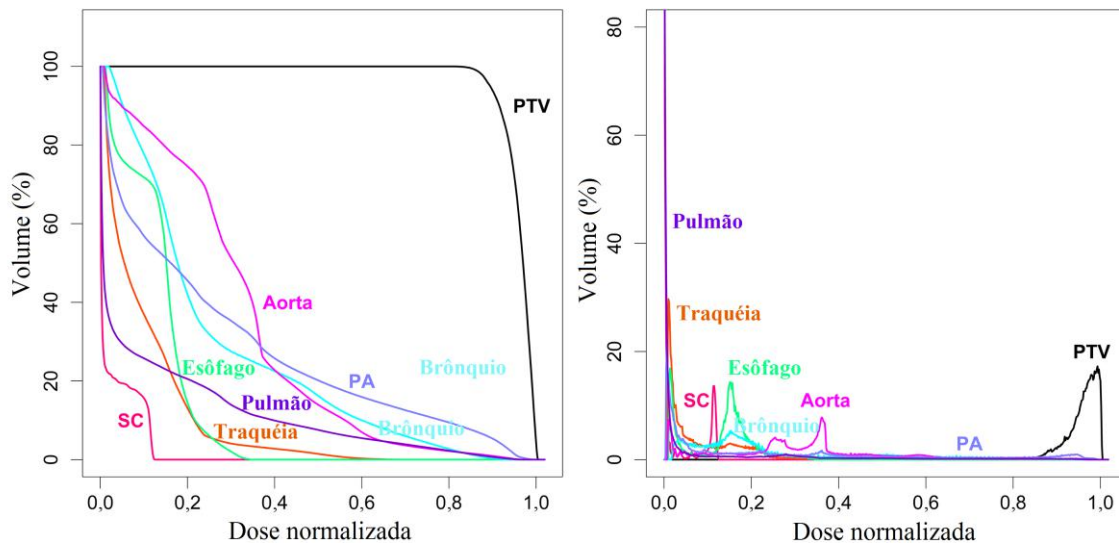


Figura 13. HDV cumulativos (direita) e diferenciais (esquerda) (TAKAGI *et al.*, 2018).

Os parâmetros utilizados para avaliar os planos de tratamento a partir dos HDV são chamados de parâmetros dose-volume:  $V_x$  e  $D_x$ . O parâmetro  $V_x$ , representa a porcentagem do volume de um órgão recebendo uma dose  $\geq x$  Gy, e o parâmetro  $D_x$ , representa a dose recebida por  $x$  % do volume do órgão (HALPERIN *et al.*, 2008, RODRIGUES *et al.*, 2013). Na Figura 14 se observa o parâmetro dose-volume  $V_{20}$  (ou  $V_{20Gy}$ ) que corresponde à porcentagem do volume recebendo uma dose  $\geq 20$  Gy.

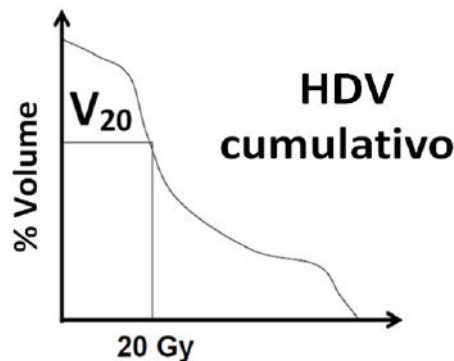


Figura 14. Parâmetro dose-volume,  $V_{20}$  ou  $V_{20Gy}$ .

Outros parâmetros utilizados para avaliar a qualidade do planejamento, incluem os índices de homogeneidade (*HI - Homogeneity Index*) e de conformidade (*CI - Conformity index*) da distribuição de dose (LOPES *et al.*, 2015). O *HI* é definido como a diferença entre a dose máxima e a dose mínima, normalizada pela dose de 50%, de acordo com a Equação 3.

$$HI = 100. \left( \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \right) \quad (3)$$

Quanto mais próximo de zero o *HI*, mais homogênea será a distribuição de dose. O *CI* é definido como a razão entre os volumes de tratamento, neste caso o volume que recebe 95% da dose prescrita ( $V_{95\%}$ ), e o volume do PTV ( $V_{PTV}$ ), de acordo com a Equação 4.

$$CI = \frac{V_{95\%}}{V_{PTV}} \quad (4)$$

Quanto mais próximo da unidade o *CI* estiver, melhor será a conformidade do tratamento.

### **Comparando distribuições de dose: Índice gama ( $\Gamma$ )**

O cálculo do índice gama tornou-se, recentemente, um método de comparação de distribuições dose popular devido à sua capacidade de produzir uma medida quantitativa baseada tanto na dose e critérios espaciais.

No cálculo do índice gama, os conceitos de diferença de dose e distância para concordância (DTA – *distance to agreement*) são usados para determinar a aceitação do cálculo da dose (LOW *et al.*, 1998). O DTA é a distância entre um ponto medido e o ponto mais próximo da distribuição de dose calculada que exibe a mesma dose. Cada ponto medido é avaliado para determinar se tanto a diferença de dose como a DTA excedem as tolerâncias selecionadas, por exemplo, 3% e 3 mm, respectivamente. As avaliações de diferença de dose e DTA se complementam quando usadas como determinantes da qualidade de cálculo da distribuição de dose (LOW *et al.*, 1998). A desvantagem do índice gama é que o seu valor, embora quantitativo, é clinicamente menos intuitivo do que a diferença de dose (BAK *et al.*, 2012).

### **Objetos DICOM-RT**

Atualmente, imagens oriundas de exames realizados em medicina usam um tipo especial de formato de arquivo para representar os dados, chamado Comunicação de Imagens Digital em Medicina (DICOM - *Digital Imaging and Communitios in Medicine*) (LAW *et al.*, 2009). Esta possui uma extensão dedicada à radioterapia chamada *DICOM-RT*, que consiste de uma série de objetos, tais como *RT Image*, *RT*

*Estructure set, RT Plan, RT Dose e RT Beams* (LAW *et al.*, 2009). O objeto *RT Structure Set* define um conjunto de regiões delimitadas, como os contornos de volumes tumorais (por exemplo, GTV, CTV e PTV), órgãos de risco (OAR – *Organ at Risk*) e outras regiões de interesse. O objeto *RT Plan* se refere a informação no plano de tratamento, que incluem feixes, dose de prescrição, esquema de fracionamento, acessórios utilizados e configuração do paciente. O objeto *RT Image* inclui imagens do simulador, radiografias reconstruídas digitalmente (DRR - *Digitally Reconstructed Radiographs*) geradas a partir de tomografias computadorizadas e imagens de portal adquiridas em aceleradores lineares, assim como, as posições da mesa, do isocentro e do paciente, além do tipo de dispositivo usado para limitar o feixe (por exemplo, colimador multifolhas). O objeto *RT Beams* consiste principalmente de dados que constituem um relatório da sessão de tratamento. Tal informação inclui a máquina, o tipo de radiação e energia utilizadas, data e hora do tratamento, detalhes do feixe externo, acessórios do feixe de tratamento, detalhes da fração de tratamento, unidades monitoras, dose calculada, dose cumulativa e imagem de verificação obtida.

A Figura 15 ilustra o fluxo de trabalho em radioterapia e os objetos DICOM-RT que podem ser gerados.

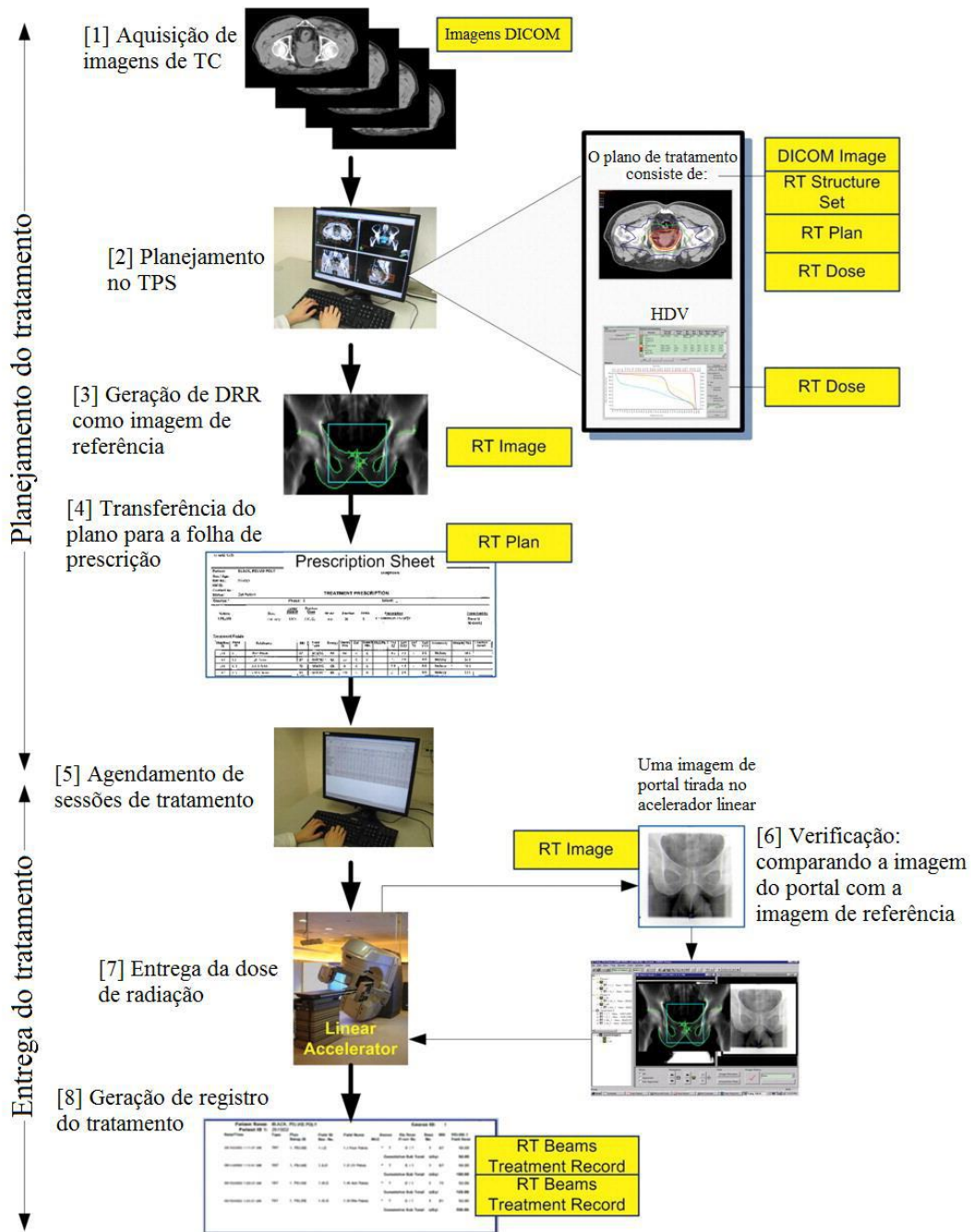


Figura 15. O gráfico ilustra o fluxo de trabalho de radioterapia, caixas amarelas indicam os objetos DICOM-RT que são gerados dentro do fluxo de trabalho (LAW *et al.*, 2009).

### 2.2.2 Efeitos colaterais da radioterapia

No tratamento do câncer, parte do tecido normal também é irradiado. Isso pode provocar lesões, que dão origem a reações conhecidas como efeitos colaterais (HENDRY *et al.*, 2006; BENTZEN, 2006).

Tanto do ponto de vista biológico e clínico, é útil classificar estes efeitos colaterais em precoces e tardios (BERKEY, 2010; HENDRY *et al.*, 2006). Os efeitos precoces ocorrem durante ou pouco tempo depois, da conclusão do tratamento e, geralmente, desaparecem dentro de quatro a seis semanas. São quase sempre reversíveis, não são considerados limitantes e ocorrem em tecidos de proliferação rápida, tais como a pele, trato gastrointestinal e do sistema hematopoiético (BERKEY, 2010; BARNETT *et al.*, 2009). Os efeitos tardios são observados meses (aproximadamente 6 meses) a anos após o término do tratamento (período de latência) e muitas vezes são permanentes, tendem a ser irreversíveis ou até mesmo progressivos em termos de gravidade. Fornecem a base para restrições de dose, ocorrem tipicamente nos tecidos com proliferação lenta tais como rim, coração e sistema nervoso central (BENTZEN, 2006; BARNETT *et al.*, 2009). Os efeitos colaterais precoces e tardios são ilustrados na Figura 16.

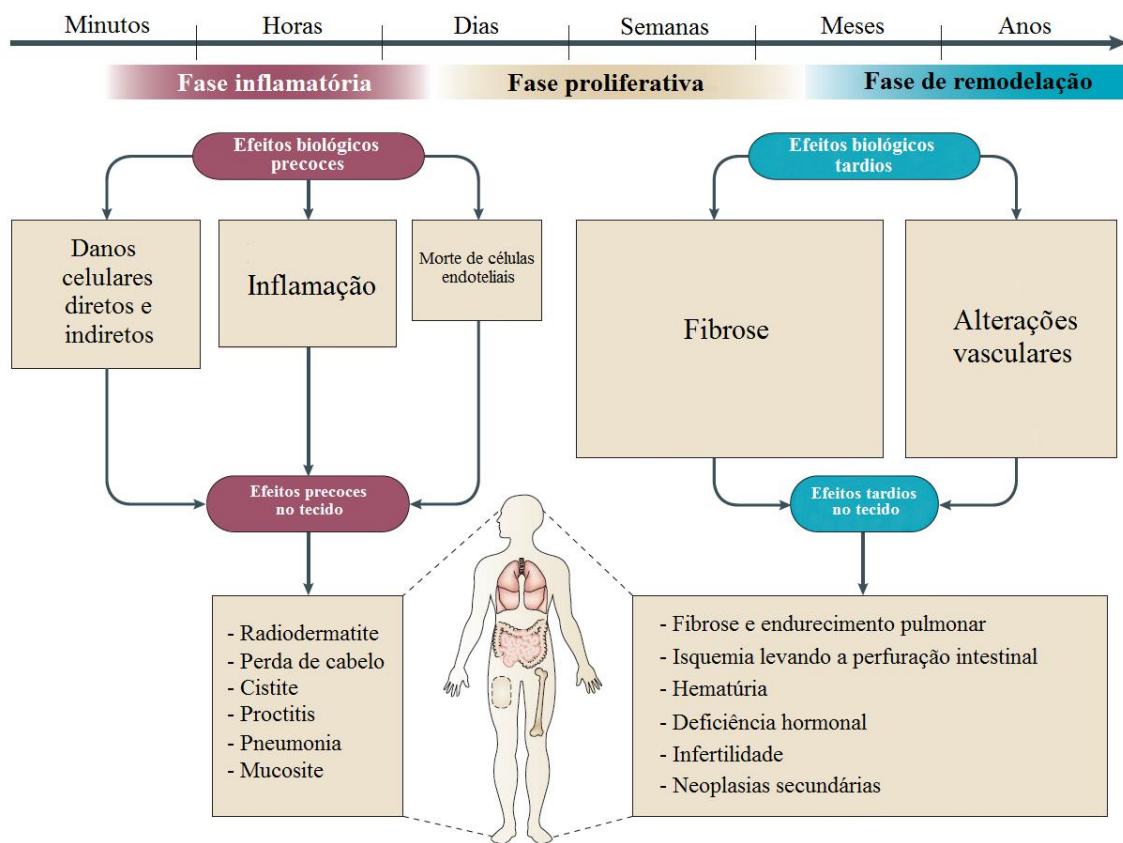


Figura 16. Efeitos colaterais da radioterapia (BARKER *et al.*, 2015).



## **2.3 Câncer infantil**

O câncer infantil ou infanto-juvenil, que compreende crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos, é um conjunto de doenças que apresentam características próprias, principalmente com relação à histopatologia e ao comportamento clínico. Esse grupo de neoplasias apresenta, na sua maioria, curtos períodos de latência, são mais agressivos, crescem rapidamente; porém respondem melhor ao tratamento e são considerados de bom prognóstico (INCA, 2018).

Os fatores etiológicos para o câncer infantil são objeto de estudo em diversas pesquisas. De forma geral, fatores genéticos e certas exposições pré-natais (por exemplo, radiação) e pós-natais (radiação, vírus) são conhecidos por aumentar o risco de desenvolver alguns cânceres infantis, mas na maioria dos casos, a causa permanece desconhecida (HEWITT *et al.*, 2003). Os fatores ambientais na oncologia pediátrica têm apenas um papel menor, pela curta duração da exposição a um possível agente cancerígeno, e não explica, por exemplo, o desenvolvimento de tumores em crianças menores de 5 anos da idade.

### **2.3.1 Classificação do câncer infantil**

A classificação utilizada para este grupo de doenças se baseia na morfologia, diferentemente daquelas utilizadas para os tumores em adultos, classificados de acordo com a localização do tumor primário (STERIALOVA-FOUC *et al.*, 2005). Por causa da histologia específica, a Classificação Internacional do Câncer na Infância (ICCC - *International Classification of Childhood Cancer*) é usada para descrever a ocorrência de câncer nesta população (STEWART, 2014; STERIALOVA-FOUC *et al.*, 2005). O ICCC divide os cânceres infantis em 12 tipos, chamados grupos de diagnóstico e são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Grupos da Classificação Internacional do Câncer na Infância (ICCC)  
(STERIALOVA-FOUC *et al.*, 2005).

<b>Grupo</b>	<b>Câncer</b>
I	Leucemia
II	Linfomas e neoplasias reticuloendoteliais
III	SNC e miscelânea de neoplasias intracranianas e intraespinhais
IV	Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas (Tumores do sistema nervoso simpático)
V	Retinoblastoma
VI	Tumores Renais
VII	Tumores Hepáticos
VIII	Tumores ósseos malignos
IX	Tecidos moles e outros sarcomas extra ósseos (Sarcomas de partes moles)
X	Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos, e neoplasias gonadais (Neoplasias de células germinativas, trofoblásticas, e outras gonadais)
XI	Outras neoplasias malignas epiteliais e outros melanomas malignos (Carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais)
XII	Outras neoplasias malignas e não especificadas

Entre os tipos de câncer infanto-juvenil, a leucemia é a mais comum na maioria das populações (25% a 35%). Nos países desenvolvidos, os linfomas correspondem ao terceiro tipo de câncer mais comum. Já nos países em desenvolvimento, esse tipo

corresponde ao segundo lugar, ficando atrás apenas das leucemias. No Brasil, o percentual mediano de neoplasias nos registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) na população infanto-juvenil (de 0 a 19 anos) foi de 3%. Assim como na maioria das populações, as leucemias foram as mais frequentes (26%), seguidas de outros tumores epiteliais (14%), linfomas (14%) e SNC (13%) (INCA, 2018).

A Figura 17 mostra as taxas de incidência de câncer em pacientes pediátricos segundo os dados do programa Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER - *Surveillance, Epidemiology and End Results*) para o período 2009-2013, por grupo categoria de classificação da ICCC.

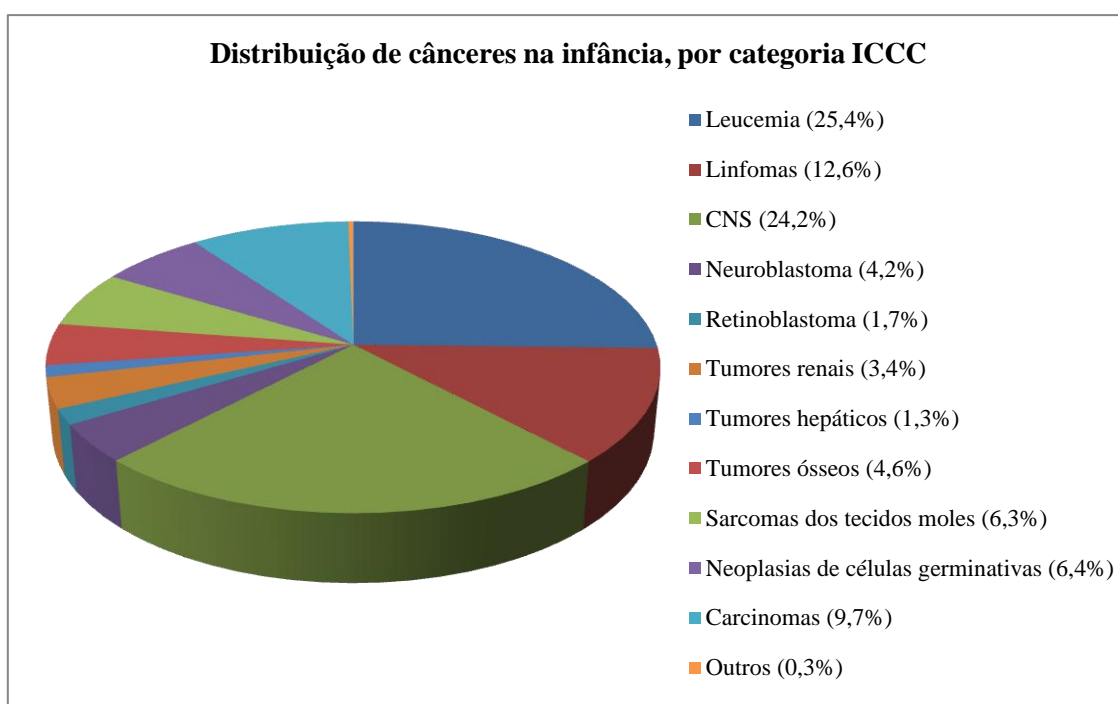


Figura 17. Taxas de incidência de câncer infantil segundo dados do SEER para o período 2009-2013, por grupo ICCC (SEER, 2017).

### 2.3.2 Radioterapia pediátrica

A radioterapia tem sido uma forma essencial de tratamento para muitos cânceres da infância. As crianças são tratadas de forma curativa para um grande número de cânceres, muitos dos quais são raros e inexistentes em adultos (ROBINSON e HUDSON, 2014).

O planejamento do tratamento de radioterapia para crianças com câncer é mais desafiador do que para adultos por uma série de razões. A principal razão para o nível de dificuldade elevado é que cada tecido no volume irradiado está potencialmente em risco de toxicidade, devido ao fato de que muitos tecidos têm uma menor tolerância à radiação do que em adultos. Em muitos casos, os volumes alvo são relativamente grandes e, dependendo do diagnóstico, requerem doses significativas, tornando-se mais desafiador manter as doses nos tecidos normais abaixo da tolerância (ROBINSON e HUDSON, 2014).

### 2.3.3 Efeitos colaterais tardios em sobreviventes de câncer infantil

Com o número crescente de sobreviventes e a duração mais prolongada do seu acompanhamento médico pós-tratamento, o conhecimento dos efeitos colaterais tardios associados à radioterapia aumentou consideravelmente. Assim, é amplamente reconhecido que sobreviventes de câncer infantil estão em risco significativo de efeitos colaterais tardios devidos ao tratamento (SIESWERDA *et al.*, 2013). Na Figura 18, são mostrados alguns dos efeitos colaterais tardios em sobreviventes de câncer na infância.

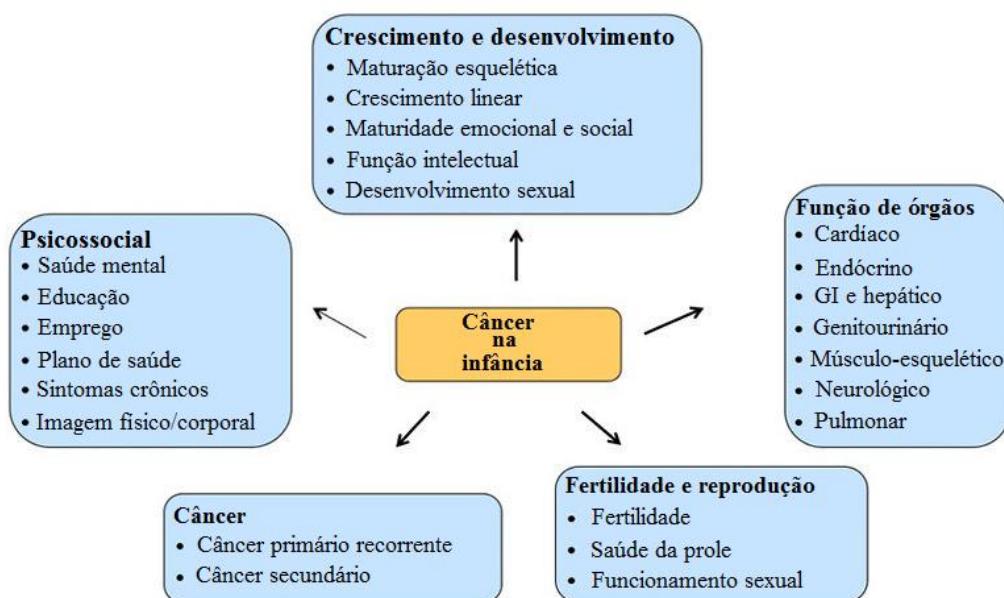


Figura 18. Efeitos colaterais tardios do tratamento do câncer em sobreviventes de câncer infantil (ROBINSON e HUDSON, 2014). GI, gastrointestinal.

A etiologia e a morbidade associada de muitos destes efeitos colaterais podem ser multifatoriais, envolvendo inclusive a combinação de vários fatores.

Os efeitos colaterais associados à radiação incluem disfunção cardiovascular, cerebrovascular endócrina, gastrointestinal, reprodutiva, hepática, pulmonar e urinária, deficiência de crescimento do músculo-esquelético e déficits neurocognitivos, neurossensoriais e neurológicos (ROBINSON e HUDSON, 2014). No entanto um efeito colateral associado à radiação, que está sendo considerado de maior importância, é o surgimento de uma neoplasia maligna secundária (ROBINSON e HUDSON, 2014; SINNOTT *et al.*, 2010).

Uma neoplasia maligna secundária (ou câncer secundário), ao contrário de uma recorrência, que é um retorno do primeiro câncer após o tratamento e um período de tempo durante o qual não pode ser detectado, é um novo câncer, que apresenta um quadro independente de malignidade. Isto é, apresenta sinais e sintomas próprios, para os quais foi descartada a possibilidade de ser um tumor metastático, já que histologicamente é distinta da doença original (BHATIA e SKLAR, 2002).

#### **2.3.4 Neoplasia secundária em sobreviventes de câncer infantil**

Estudos epidemiológicos de populações expostas à radiação demonstraram uma sensibilidade muito maior para crianças, em comparação com adultos. Pacientes pediátricos desenvolvem neoplasias malignas secundárias relacionadas à radiação por várias razões. Podem ser devido ao aumento da susceptibilidade do tecido normal aos efeitos mutagênicos da radiação em idades mais jovens, à maior taxa de proliferação celular durante os estádios iniciais de desenvolvimento e à suscetibilidade genética associada com algumas malignidades primárias (ROBINSON e HUDSON, 2014; SINNOTT *et al.*, 2010). O potencial carcinogênico da radiação parece continuar durante toda a vida. Além disso, as crianças têm uma expectativa de vida longa, durante a qual os cânceres induzidos pela radiação podem ser expressos (ROBINSON e HUDSON, 2014; SINNOTT *et al.*, 2010).

#### **Fatores de risco**

Pesquisas recentes indicam que os fatores determinantes do risco de neoplasias secundárias são multifatoriais (BHATIA e SKLAR, 2002), entre as quais se podem mencionar: tipo de câncer primário, idade, gênero, tratamento, período de latência, dose de radiação, tamanho do corpo, campo de radiação, etc.

## Tipo de câncer primário

Certas neoplasias malignas secundárias foram relatadas mais comumente após cânceres primários particulares. Embora leucemias e tumores do sistema nervoso central sejam os tipos mais comuns de câncer infantil, linfoma de Hodgkin, leucemias e sarcomas de tecidos moles são os tipos de cânceres primários mais comuns associados com o desenvolvimento uma neoplasia maligna secundária (BHATIA e SKLAR, 2002). As associações entre o diagnóstico de câncer primário e neoplasia secundária foram estudadas no *Estudo de Sobreviventes de Câncer Infantil (CCSS - Childhood Cancer Survivor Study)*, que incluiu sobreviventes de leucemia, tumor do sistema nervoso central (CNS), linfoma de Hodgkin ou não-Hodgkin, tumor renal, neuroblastoma, sarcoma de partes moles ou câncer ósseo, diagnosticado antes dos 21 anos de idade. Entre 14.358 pacientes membros do estudo, 730 relataram 802 segundas neoplasias malignas (excluindo cânceres de pele não melanoma). A ocorrência de neoplasia maligna secundária em relação ao câncer primário neste estudo é mostrado na Tabela 4.

Tabela 4. Associação (número de casos) de neoplasia maligna secundária em relação ao câncer pediátrico primário relatado na CCSS (MEADOWS *et al.*, 2009). CNS, sistema nervoso central.

Câncer primário	Neoplasia maligna secundária						
	Mama	Tireoide	CNS	Sarcoma	Ossos	Leucemia	Linfoma
HL	94	36	7	19	6	14	14
Leucemia	16	23	45	4	4	9	10
Câncer de osso	21	9	3	5	9	6	1
CNS	3	12	18	6	5	3	4

Na Tabela 4, para o diagnóstico primário de linfoma de Hodgkin (LH), foram observados uma maior ocorrência neoplasias malignas secundárias de mama e de tireoide. No caso da leucemia foi observada uma maior ocorrência de tumores do sistema nervoso central (SNC). Portanto, torna-se claro que certos tipos de câncer primário estão associados a riscos mais elevados de neoplasias malignas secundárias específicas (BHATIA e SKLAR, 2002).

## Idade

A correlação entre a baixa idade, no momento do diagnóstico (e tratamento) do câncer primário, com o aumento do risco de um segundo câncer, é vista principalmente entre neoplasias secundárias associadas à radiação. O risco de desenvolver uma neoplasia secundária é maior quando a exposição ocorre em uma idade mais jovem, com exceção de leucemia mielóide aguda, em que o risco aumenta com uma idade mais avançada no momento do diagnóstico e tratamento do câncer primário (BHATIA e SKLAR, 2002).

Na Figura 19, se observa as relações dose-resposta do risco relativo para uma neoplasia secundária de tireoide, estratificadas por idade na exposição (dados do CCSS), demonstrando uma acentuada redução do risco entre os pacientes diagnosticados após os 15 anos, comparados com os diagnosticados antes dos 5 anos de idade (BHATTI *et al.*, 2010).

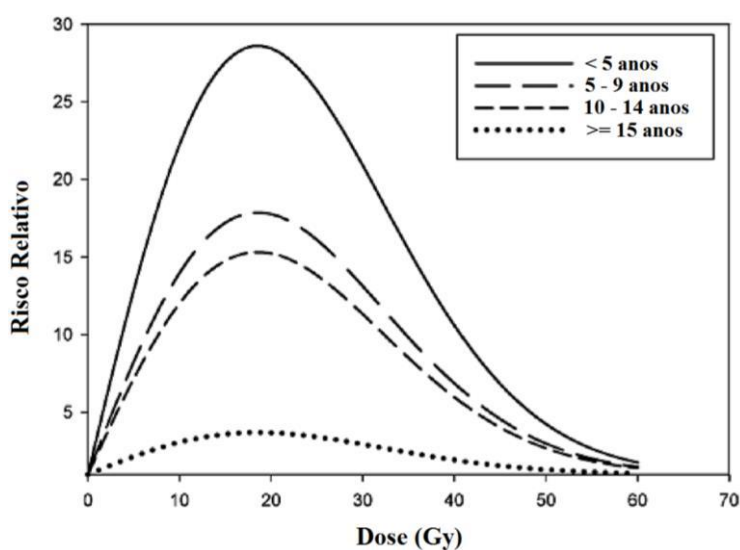


Figura 19. Risco relativo de neoplasia secundária de tireoide por idade na exposição à radiação no estudo da CCSS (BHATTI *et al.*, 2010).

## Gênero

O sexo feminino está associado com um risco aumentado de alguns tipos de neoplasias malignas secundárias, devido principalmente, ao número excessivo de neoplasias de mama e, em certa medida, ao aumento da ocorrência de câncer de tireoide (BHATIA e SKLAR, 2002). O risco de neoplasia maligna secundária de mama parece ser mais elevado entre as pacientes tratadas durante o período da puberdade, o que pode representar o efeito da administração terapêutica de radiação no momento da proliferação do tecido (FRIEDMAN *et al.*, 2010). A Figura 20 mostra as curvas dose-resposta de risco absoluto em excesso (*EAR*) de neoplasia maligna secundária de tireoide, estratificadas por gênero no estudo da CCSS (BHATTI *et al.*, 2010). Pode-se observar um risco aumentado para mulheres em relação aos homens.

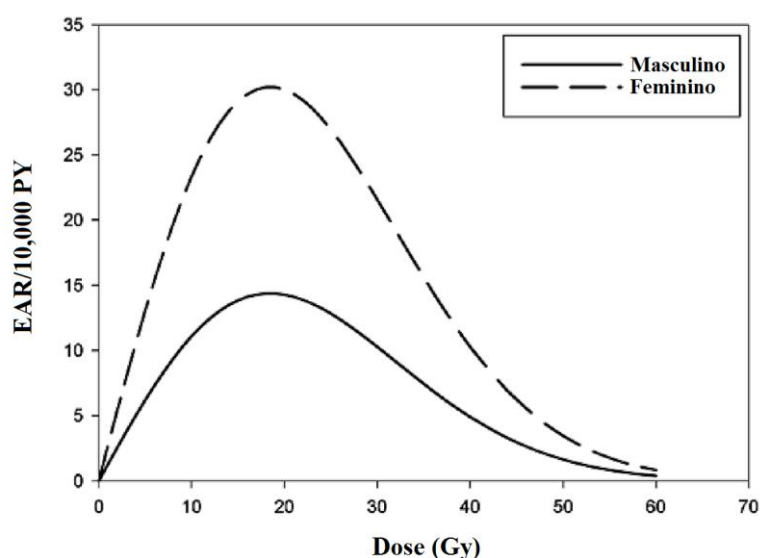


Figura 20. Risco absoluto em excesso (*EAR*) de neoplasia secundária de tireoide por gênero no estudo da CCSS (BHATTI *et al.*, 2010).

## Tratamento

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de uma neoplasia secundária incluem o uso de agentes quimioterapêuticos, exposição às radiações ionizantes e transplante de células-tronco hematopoiéticas. No entanto, a exposição à radioterapia foi citada como o fator mais relevante, com menos casos atribuíveis à quimioterapia ou predisposição genética. Numerosos estudos documentaram um



aumento no risco de neoplasias secundárias após radioterapia em pacientes pediátricos em comparação com a população em geral (KUMAR, 2012).

A incidência cumulativa de neoplasias maligna secundária após o diagnóstico de câncer primário na infância foi maior para os pacientes tratados com radioterapia do que para aqueles que não receberam radioterapia no estudo da CCSS (FRIEDMAN *et al.*, 2010), tal como pode-se observar na Figura 21.

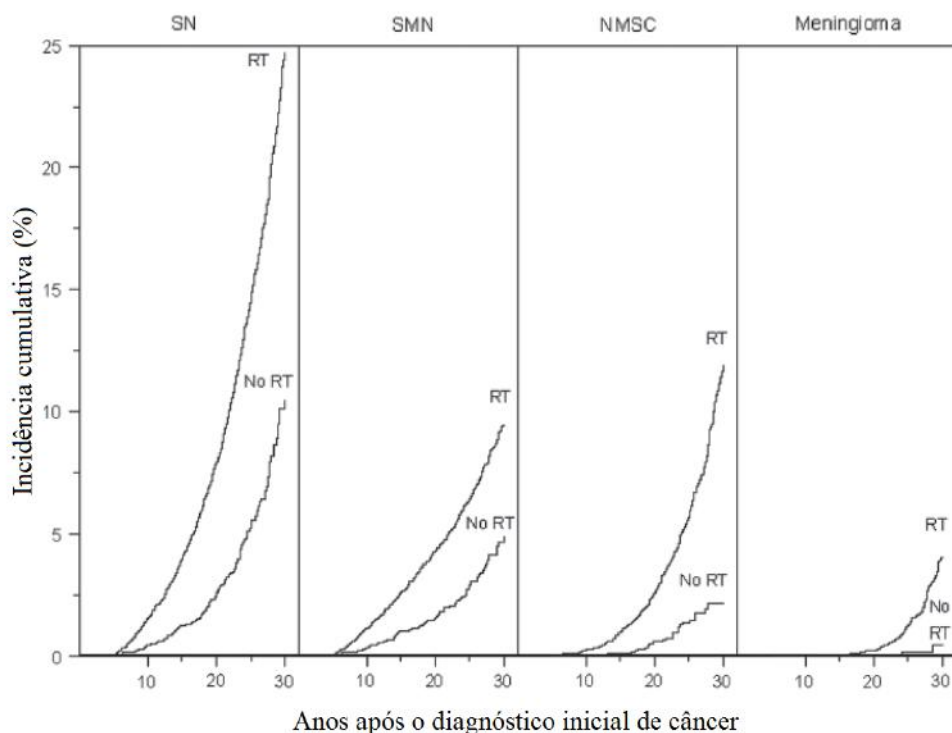


Figura 21. Incidência cumulativa de neoplasia subsequente (SN – *Subsequent neoplasm*), neoplasia maligna secundária (SMN - *Second Malignant Neoplasm*), câncer de pele não melanoma (NMSC - *Non Melanoma Skin Cancer*) e meningioma, estratificadas por tratamento com radioterapia (RT) ou sem RT no estudo da CCSS (FRIEDMAN *et al.*, 2010).

### Período de latência

O período de latência, de acordo com o assunto abordado nesta tese, é o tempo entre o diagnóstico e tratamento do câncer primário e o desenvolvimento de uma neoplasia secundária. No caso das leucemias secundárias, o período de latência é geralmente curto, sendo esta de entre 3 a 5 anos. Um tumor associado à radiação é o câncer de mama, que tem sido cada vez mais relatado entre os pacientes que recebem

radiação para o linfoma de Hodgkin. Neste caso, o período de latência é tipicamente entre 15 e 20 anos (BHATIA e SKLAR, 2002). A Figura 22 mostra a probabilidade acumulada de leucemia e tumores sólidos secundários entre sobreviventes de linfoma de Hodgkin tratados na infância, mostrando um maior período de latência para tumores sólidos em comparação com a leucemia.

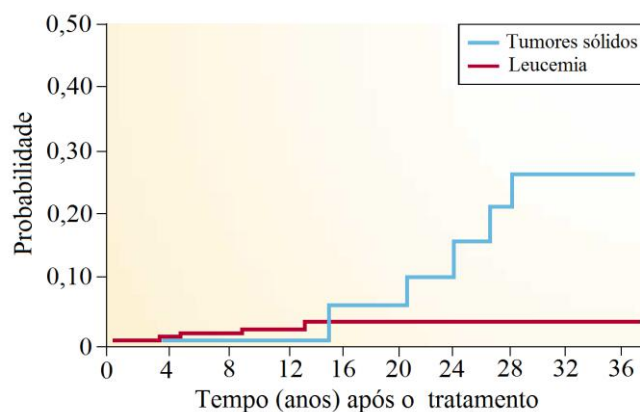


Figura 22. Probabilidade acumulada de neoplasias malignas secundárias em sobreviventes de linfoma de Hodgkin (BHATIA e SKLAR, 2002).

### Dose de radiação

Em um estudo epidemiológico pediátrico, foi estudada a distribuição de frequências de neoplasias secundárias sólidas, de acordo com a dose no local de origem (DIALLO *et al.*, 2009). Para o caso onde a dose média para o volume alvo foi de 40 Gy, variando de entre 7,2-75,0 Gy e a dose média estimada no local da neoplasia secundária foi de 37,1 Gy para todos os tipos de tumores na região atingida pelo feixe de radiação. A frequência de pico foi observada para volumes que tinham recebido < 2,5 Gy tal como é mostrado na Figura 23. No entanto, as neoplasias secundárias estavam presentes em todos os outros grupos de dose. Neoplasias secundárias observadas em regiões que receberam < 0,1 Gy foram de cérebro e outros tumores do sistema nervoso, sarcomas, carcinomas da tireoide e melanoma. Entre os tumores observados a < 2,5 Gy, os mais frequentes foram sarcomas, carcinomas da tireoide, câncer de mama, cérebro e outros tumores do sistema nervoso e melanoma. Em grupos que variaram de 2,5 Gy a 45,0 Gy, a frequência de neoplasia secundária permaneceu relativamente estável (de um a sete tumores por grupo de dose). Acima de 45,0 Gy a frequência se estabiliza entre nenhum a dois tumores por grupo de dose.

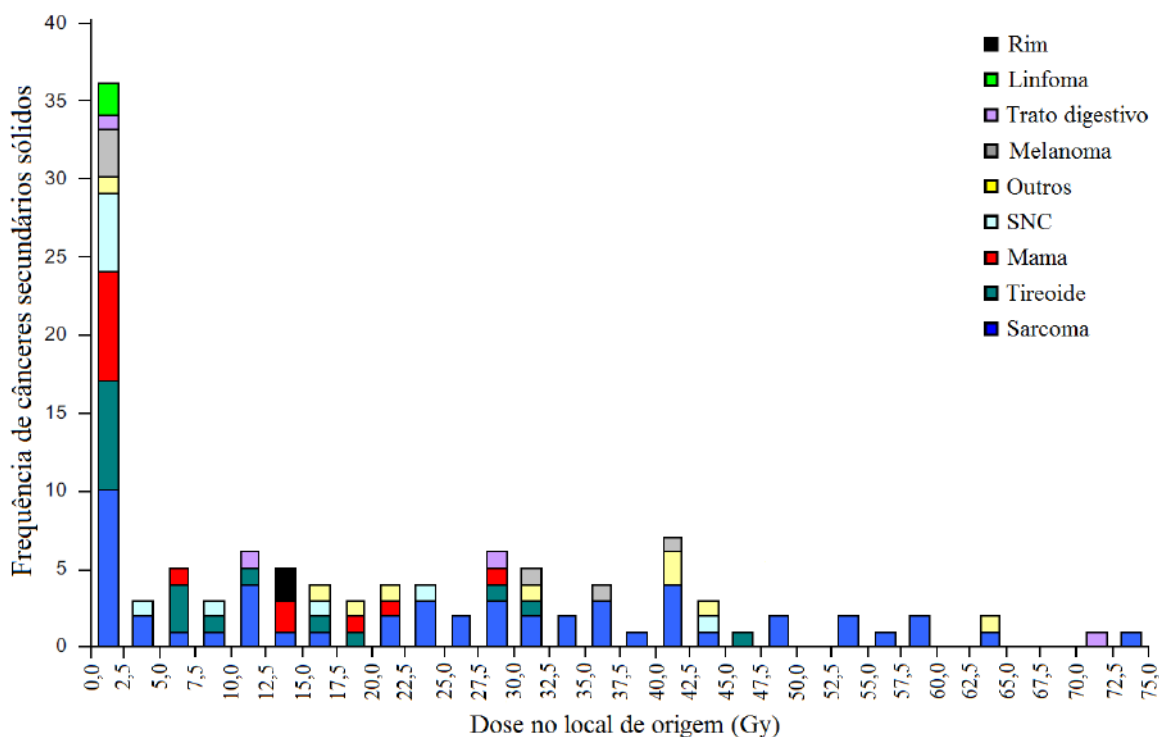


Figura 23. Frequência de neoplasias secundárias sólidas de acordo com a dose de radiação no local onde se desenvolveram (DIALLO *et al.*, 2009).

### Tamanho do corpo

Pacientes submetidos à radioterapia são muito expostos à radiação secundária, isto é, radiação fora do campo de tratamento, que por sua vez está composta por radiação espalhada e radiação de fuga (HALL, 2006b). No caso da radiação espalhada, esta é mais significativa no corpo pequeno da criança do que no corpo maior de um adulto. Assim, o tamanho do corpo de pacientes pediátricos leva a um aumento potencial do risco de neoplasias secundárias, se comparando com pacientes adultos (KUMAR, 2012). Isto se deve basicamente ao fato de que os órgãos estão mais perto em uma criança do que em um adulto e por este motivo recebem doses maiores da radiação espalhada, tal como é ilustrado na Figura 24.

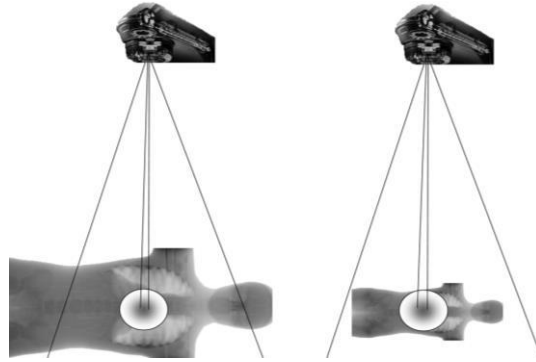


Figura 24. Órgãos potencialmente em risco recebem doses maiores de radiação em crianças tratadas com radioterapia do que quando um tratamento comparável é entregue em pacientes adultos por causa da proximidade dos órgãos (HALL, 2006b).

Em radioterapia as doses nos órgãos variam consideravelmente dependendo da sua posição em relação ao volume alvo (região de alta dose) e, por tanto, depende do arranjo do campo de irradiação. A maioria das neoplasias secundárias, após aplicação de radioterapia, ocorrem dentro ou na borda do campo de tratamento, devido às doses altas que recebem os órgãos nestas regiões (BHATIA e SKLAR, 2002; PAGANETTI, 2012). Este fato foi constatado em um estudo epidemiológico pediátrico considerando a distribuição de frequência dos locais de ocorrência de neoplasias secundárias, de acordo com a distância ao volume irradiado, ilustrado na Figura 25.

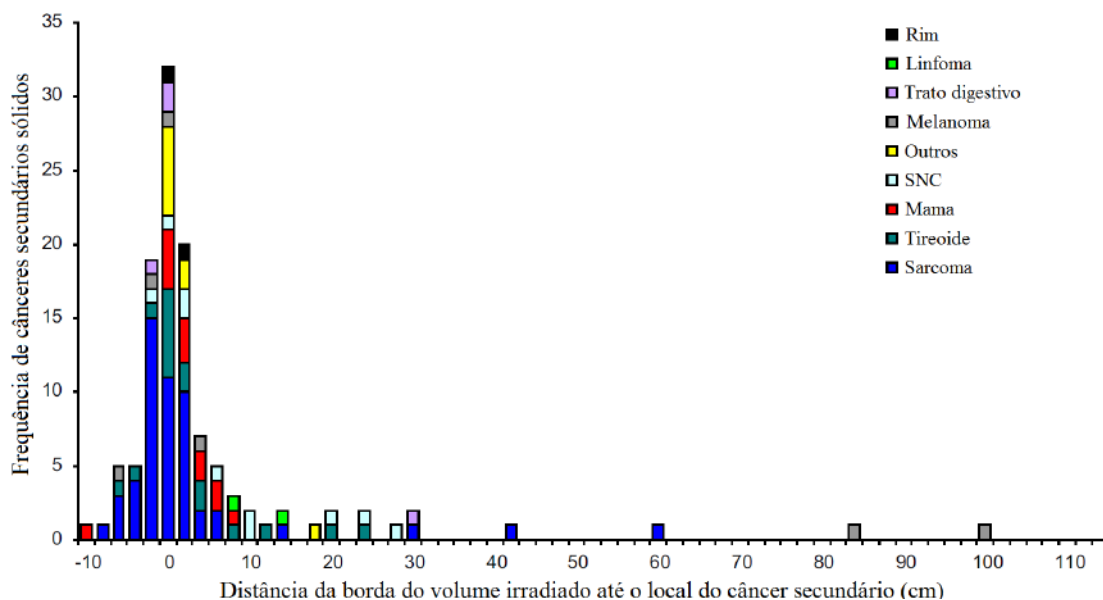


Figura 25. Distribuição de frequência de neoplasias secundárias sólidas em relação à distância desde a borda do volume irradiado até o local de origem (DIALLO *et al.*, 2009).

Na Figura 25 a origem (eixo horizontal) está localizada na borda do feixe de radiação, as distâncias são negativas a partir da borda do feixe para dentro e positivas da borda do feixe para fora. A frequência de pico foi localizada ao nível da borda do volume irradiado.

As neoplasias secundárias que ocorrem dentro ou na borda do campo são consideradas como atribuíveis à radiação, enquanto cânceres em outras regiões podem estar relacionados a outro tipo de fatores, como por exemplo, fatores genéticos (GEENEN *et al.*, 2007).

## **2.4 Estimativa do risco de neoplasia maligna secundária**

Os modelos utilizados para estimar o risco de neoplasias secundárias para protocolos de radioterapia, isto é, considerando regimes fracionados e utilizando distribuições de dose, foram implementados a partir de combinações de considerações radiobiológicas e epidemiológicas, como o modelo de competição, mecanicista e de iniciação, inativação e proliferação/repovoamento (IIP).

Esses modelos consideram que a estimativa do risco em doses baixas (presume-se que a radiação ionizante é carcinogênica, mesmo em doses baixas, abaixo de cerca de 100 mSv) são previstas a partir da relação aparentemente linear entre a dose e excesso de risco observado em níveis mais altos de dose (BRENNER *et al.*, 2003). O modelo linear sem limiar (LNT) assume que essa linearidade continua até níveis de dose típicos de radiografia diagnóstica (0,1 a 20 mSv), sem um limiar abaixo do qual não há possibilidade de câncer induzido por radiação. Mas há evidências de que os efeitos da radiação em doses baixas não são mais adequadamente descritos por uma simples extrapolação linear de altas doses (HARBRON, 2012). A questão é ainda mais complicada devido à descoberta de vários processos celulares, incluindo efeitos espectadores (bystander), hipersensibilidade e respostas adaptativas, nenhuma das quais é bem compreendida. Modelos alternativos prevêm que o risco de indução de câncer é muito menor ou maior do que o previsto pelo modelo linear sem limiar. Outro conceito conhecido como hormese definida como um fenômeno no qual uma substância nociva produz efeitos estimulantes e benéficos aos organismos vivos quando a quantidade da substância nociva é pequena (GUPTA, 2015), chega a prever que baixas doses reduzem o risco de câncer espontâneo.

### 2.4.1 Modelo de competição

Na década de 1940, Louis H. Gray publicou um artigo sobre a forma da relação dose-resposta para a leucemia em camundongos (GRAY, 1965); ele propôs que essa relação tinha forma de sino, isto é, um aumento em baixas doses, atingindo um máximo e depois caindo em doses elevadas, tal como é ilustrado na Figura 26.

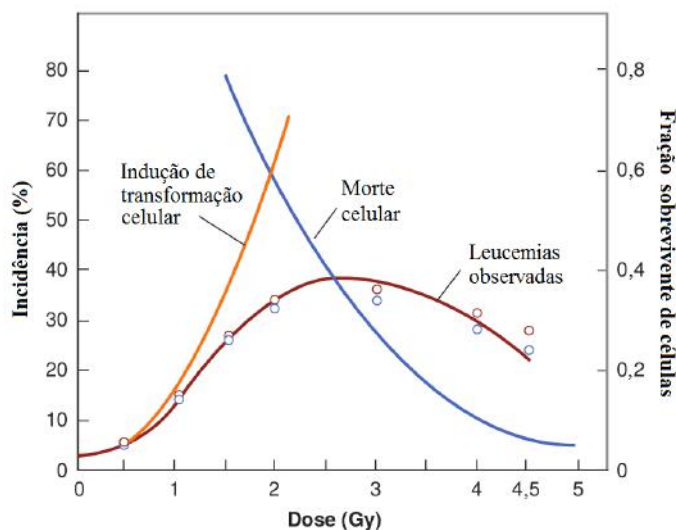


Figura 26. Relação dose-resposta proposta por Louis H. Gray (HALL, 2012).

Louis H. Gray explicou a forma desta relação dose-resposta pela presença concomitante de dois fenômenos. O primeiro, um aumento relacionado com a proporção de células normais que são transformadas em um estado maligno; e o segundo, uma diminuição relacionada com a probabilidade de que as células transformadas possam morrer devido à exposição à radiação (DALE, 2007).

O modelo de competição baseia-se nos pressupostos antes mencionados, de que a relação entre a dose e o risco de desenvolver uma neoplasia secundária leva em consideração os riscos concorrentes de transformação genética das células, isto é, a indução de mutações (iniciação), e o aumento da probabilidade de morte dessas células (inativação), com doses de radiação mais altas (TAKAM *et al.*, 2009). Para quantificar o risco neste modelo, é geralmente utilizada a equação linear-quadrática-exponencial (LQE) (RUBIN *et al.*, 2014), descrita pela Equação 5, onde o efeito total da radiação é encontrado como o produto das probabilidades de indução de mutações e sobrevivência celular.

$$Risco = (\alpha_1 D + \beta_1 D^2) \exp[-(\alpha_2 D + \beta_2 D^2)] \quad (5)$$

Onde, o primeiro termo,  $(\alpha_1 D + \beta_1 D^2)$ , com coeficientes  $\alpha_1$  e  $\beta_1$ , é a estimativa linear quadrática para indução de mutações (iniciação) e o segundo termo,  $\exp(-\alpha_2 D - \beta_2 D^2)$ , com coeficientes  $\alpha_2$  e  $\beta_2$ , é a estimativa linear quadrática (LQ) para sobrevivência celular, a probabilidade de que uma célula não seja inativada pela dose, isto é, seja ainda capaz de originar um clone.

A equação LQE é uma equação geral baseada no modelo linear quadrático (LQ) clássico, que assume que há dois componentes para a morte celular por radiação, uma proporcional à dose e outra proporcional ao quadrado da dose. Nesta equação o valor  $\alpha/\beta$  ( $\alpha_1/\beta_1$ ,  $\alpha_2/\beta_2$ ) está correlacionado com a eficácia dos mecanismos de reparação celular que lidam com o dano no DNA provocado pela radiação. Portanto, é uma forma de expressar a sensibilidade de tumores e tecidos normais à radiação. O parâmetro  $\alpha$  ( $\text{Gy}^{-1}$ ) representa o declive da curva de sobrevivência celular, enquanto  $\beta$  ( $\text{Gy}^{-2}$ ) reflete a curvatura apresentada. O valor  $\alpha/\beta$  apresenta valores mais elevados para tecidos de resposta rápida, como tumores, com valores de entre 5 e 25 Gy, do que para tecidos de resposta lenta, com valores entre 1 e 5 Gy (TRAVIS *et al.*, 2002). Graficamente, o valor  $\alpha/\beta$  representa a dose para a qual  $\alpha D$  é igual a  $\beta D^2$ , tal como é mostrado na Figura 27.

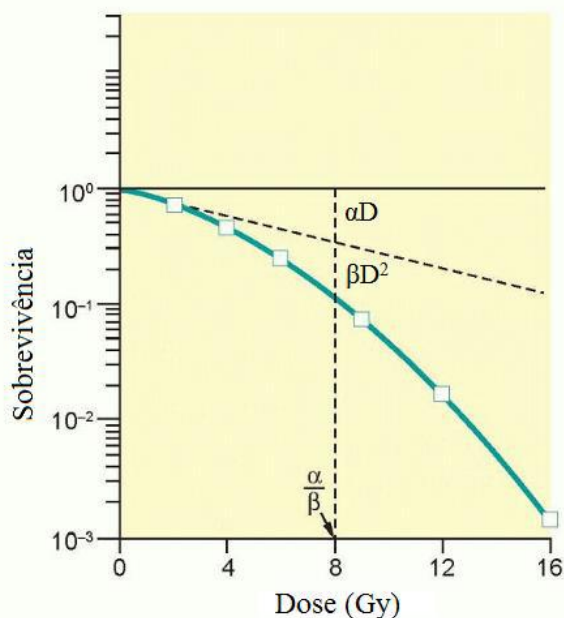


Figura 27. Curva linear-quadrática de sobrevivência celular (HALL, 2006a).

Com a equação LQE descrita na Equação 5, se obtém o risco de mutações em células viáveis após uma única dose de radiação. Se este modelo for usado para a predição do risco de câncer após a radioterapia, deve ser modificado para levar em conta o caráter fracionado da administração da dose e a não uniformidade da dose no órgão. O papel do fracionamento em influenciar a sobrevivência celular tem sido extensivamente demonstrado ao longo dos anos. Mais recentemente, também tem sido mostrado que efeitos de fracionamento influenciam a indução de mutações no DNA. Isto é esperado, já que a mutação e a morte celular estão relacionadas com danos no DNA (DAŞU, 2005a). Assim, se supõe que ambos os processos devem ser igualmente afetados pelo fracionamento da dose, tal como é mostrado na Equação 6.

$$Risco = \left( \alpha_1 D + \frac{\beta_1 D^2}{n} \right) \exp \left[ - \left( \alpha_2 D + \frac{\beta_2 D^2}{n} \right) \right] \quad (6)$$

Onde  $D$  representa a dose total administrada em  $n$  frações. O fator  $n$ , afeta o termo quadrático da dose porque a ação de duas interações não ocorre se estas estiverem separadas por mais de algumas horas. Ou seja, se ocorrem em diferentes frações de dose, sendo o dano reparável da primeira interação quase totalmente reparado antes da chegada da segunda interação.

A Figura 28 mostra as curvas dose-resposta utilizando o modelo linear e o modelo de competição para irradiação de dose única e fracionada.

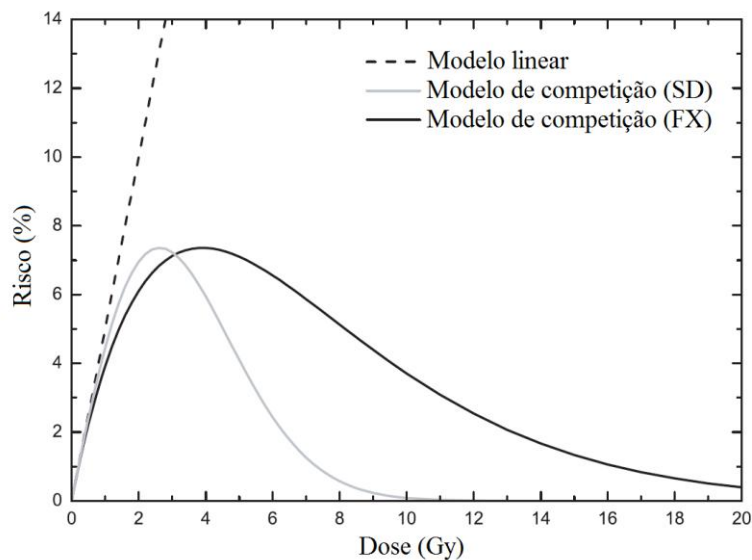


Figura 28. Curvas dose-resposta considerando o modelo linear e o modelo de competição para doses únicas (SD) e irradiações fracionadas (FX) (DAŞU, 2005a).



Para ter em conta a não uniformidade da dose no órgão é utilizado o histograma dose-volume diferencial. Assim, a estimativa do risco é feita de acordo com a distribuição da dose, tal como é mostrado na Equação 7.

$$Risco\ Total = \frac{\sum_i v_i \times Efeito(D_i)}{\sum_i v_i} \quad (7)$$

Onde,  $v_i$  é o volume do tecido recebendo uma dose  $D_i$ , administrada em  $n$  frações individuais, e o  $Efeito(D_i)$  é a relação dose-resposta do modelo de competição tendo em conta o fracionamento da dose. O risco de neoplasia secundária no modelo de competição é apresentado como risco absoluto ao longo da vida.

#### **2.4.2 Modelo mecanicista**

O modelo mecanicista foi desenvolvido para se estimar a indução de câncer após a radioterapia fracionada (SCHNEIDER, 2009). Neste modelo, foram combinados os modelos linear-quadrático de morte celular com o modelo linear-sem limiar (LNT, *linear-no-threshold*), modelo para câncer induzido por radiação em baixa dose, a fim de determinar uma relação dose-resposta para cânceres sólidos induzidos por radiação, para doses utilizadas em radioterapia.

Na Figura 29 se mostra o diagrama dos processos considerados no modelo mecanicista.

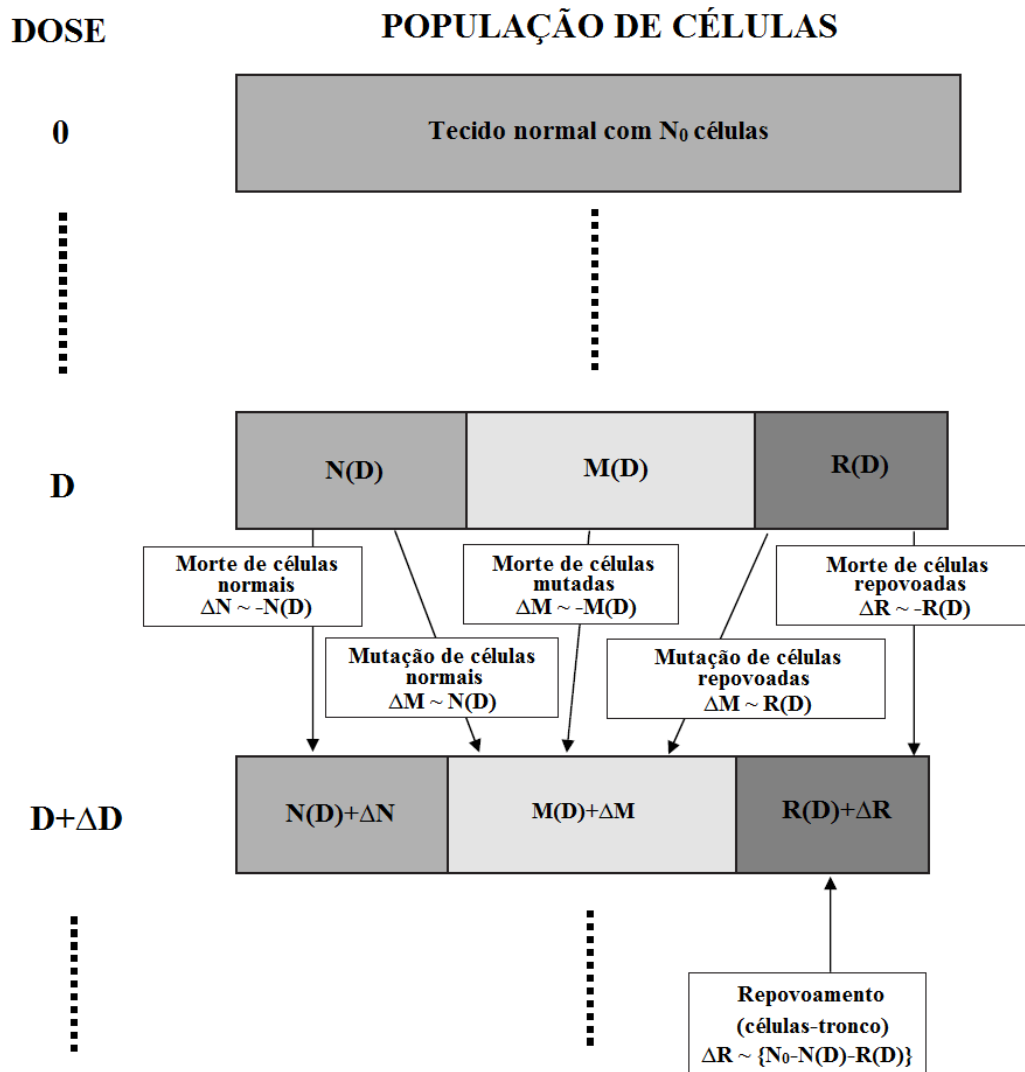


Figura 29. Diagrama da cinética celular no modelo mecanicista (SCHNEIDER, 2009).

Considera-se um tecido que é irradiado com um esquema de tratamento fracionado de frações de dose ( $d_f$ ) até uma dose total  $D$ . Supõe-se que o tecido de interesse é composto de  $N_0$  células antes da irradiação, e que este número de células originais é reduzido por morte celular. A Equação 8 descreve a morte celular.

$$\frac{dN(D)}{dD} = -\alpha'N \quad (8)$$

Onde  $N$  é o número de células sobreviventes e  $\alpha'$  é o parâmetro de morte celular que por sua vez, está dada pela Equação 9.

$$\alpha' = \alpha + \beta d_f \quad (9)$$

Onde  $\alpha$  e  $\beta$  são os parâmetros usuais do modelo linear-quadrático.

Além disso, é assumido que o número de células mortas  $N_0 - N$  é substituído por um número de células novas  $R$  com uma taxa de repovoamento proporcional a  $N_0 - N - R$ , isto é adequadamente descrito pela Equação 10.

$$\frac{dR(D)}{dD} = -\alpha' R(D) + \xi(N_0 - N(D) - R(D)) \quad (10)$$

Onde o parâmetro  $\xi$  é proporcional à capacidade de repovoamento do tecido. Aqui se presume que a cinética de repovoamento das células repovoadas segue os mesmos padrões básicos que os das células normais. Deve-se notar que não se distingue entre células reparadas e repovoadas, uma vez que, nesta abordagem simples, não é importante diferenciar uma célula que foi irradiada e totalmente reparada ou morta e substituída por uma nova. As células reparadas e repovoadas estão incluídas no número  $R$  que por isto, é chamado de parâmetro de repovoamento/reparo.

As células irradiadas podem sofrer mutações e, portanto, têm o potencial para desenvolver um tumor. O processo mutacional é descrito pela Equação 11.

$$\frac{dM(D)}{dD} = -\alpha' M(D) + \mu((N(D) + R(D))) \quad (11)$$

Onde  $M$  é o número de células mutadas que conduzem à indução de câncer e  $\mu$  é o parâmetro de mutação. Presume-se aqui que o mesmo parâmetro de morte celular  $\alpha'$  se aplica a células normais, repovoadas e transformadas; também que o tecido original, antes da irradiação, consiste entre outros, em células com capacidade de dividir-se e, portanto, a taxa de indução é proporcional à soma do número de células sobreviventes originais e repovoadas. Além disso, assume-se que o parâmetro de mutação  $\mu$ , que rege a transformação de células em células pré-malignas  $M$ , é o mesmo tanto para as células originais ( $N$ ) quanto para as células repovoadas/reparadas ( $R$ ).

Resolvendo as Equações. 8, 10 e 11, usando as condições iniciais, isto é, o número de células originais  $N(0)$  antes do tratamento é  $N_0$  e o número de células de repovoamento  $R(0)$  e células mutadas  $M(0)$  são zero antes, do início da irradiação, foram obtidas as Equações 12, 13 e 14.

$$N(D) = N_0 e^{-\alpha' D} \quad (12)$$

$$R(D) = \frac{N_0}{\alpha' + \xi} \{ \xi - \alpha' e^{-\alpha' D} - \xi e^{-\alpha' D} + \alpha' e^{-(\alpha' + \xi) D} \} \quad (13)$$

$$M(D) = \frac{\mu N_0 e^{-\alpha' D}}{\alpha' + \xi} \left\{ \frac{\alpha'}{\xi} - \frac{\xi}{\alpha'} + \frac{\xi}{\alpha'} e^{\alpha' D} - \frac{\alpha'}{\xi} e^{-\xi D} \right\} \quad (14)$$

No limite da dose elevada, é definida a fração de repovoamento  $R_f$ , que é a fração de células repovoadas/reparadas no final do tratamento, e está dada pela Equação 15.

$$R_f = \frac{R(D \rightarrow \infty)}{N_0} = \frac{\xi}{\alpha' + \xi} \quad (15)$$

De onde se obtém:  $\xi = \alpha' R_f / (1 - R_f)$ .

O risco de câncer, expressado como excesso de risco absoluto ( $EAR$ ) neste modelo, é definido como a proporção do número de células mutadas para o número de células originais no tecido (Equação 16).

$$EAR = \frac{M}{N_0} \quad (16)$$

A partir das Equações 14 e 15, se obtém a relação dose-reposta para carcinomas, também chamada de dose equivalente de risco ( $RED - Risk Equivalent Dose$ ), dada pela Equação 17.

$$RED = \frac{e^{-\alpha' D}}{\alpha' R} \left( 1 - 2R_f + R_f^2 e^{\alpha' D} - (1 - R_f)^2 e^{-\frac{\alpha' R_f}{1 - R_f} D} \right) \quad (17)$$

Foram incluídos dois casos limitantes, derivados da Equação 17 (modelo completo) para indução de câncer. O primeiro, denominado relação dose-resposta em forma de sino, é definido desprezando completamente qualquer efeito de repovoamento (e reparo) e, por tanto o fracionamento da dose é derivado considerando a Equação 17 no limite de  $R_f \rightarrow 0$ , e está dado pela Equação 18.

$$RED(D) = D e^{(-\alpha' D)} \quad (18)$$

O segundo caso limitante é chamado de relação dose-resposta do platô, definido por um repovoamento (e reparo) completo, derivado considerando a Equação 17 no limite de  $R_f \rightarrow 1$ , dado pela Equação 19.

$$RED(D) = \frac{1-e^{-a'D}}{a'} \quad (19)$$

As relações dose-resposta obtidas para indução de câncer são utilizadas em conjunto com o conceito de dose equivalente no órgão (*OED - organ-equivalent dose*), para prever o risco de neoplasia secundária após a radioterapia (SCHNEIDER *et al.*, 2005). O conceito de dose equivalente de órgão (*OED*) assume que qualquer distribuição de dose em um órgão é equivalente e corresponde ao mesmo *OED*, se causa a mesma incidência de câncer induzida por radiação. O conceito de *OED* considera a distribuição da dose no órgão, neste caso o histograma dose-volume diferencial. O *OED* para uma distribuição de dose é estimado pela Equação 20.

$$OED = \frac{1}{V} \sum_i V(D_i) RED(D_i) \quad (20)$$

Onde *RED*, é a relação dose-resposta para o câncer induzido por radiação, *V(D)* é o histograma dose-volume diferencial, *V* é o volume total do órgão e a somatória é tomada considerando todos os intervalos de dose do histograma de dose-volume diferencial.

O parâmetro de morte celular  $\alpha'$ , também pode ser calculado tendo em conta a dose prescrita no volume alvo, e está dada pela Equação 21.

$$\alpha' = \alpha + \beta d = \alpha + \beta \frac{D}{D_T} d_T \quad (21)$$

Onde *D* e *d* são a dose total e dose por fração no tecido e *D<sub>T</sub>* e *d<sub>T</sub>* são a dose prescrita para o volume alvo e a dose de fracionamento correspondente, respectivamente.

O excesso de risco absoluto (*EAR*) de neoplasia secundária é estimado como uma função linear do *OED*, ajustado para variáveis específicas para uma população, utilizando a função de modificação ( $\mu$ ) e a inclinação inicial  $\beta$ , que é a inclinação da relação dose-resposta a baixa dose (Equação 22).

$$EAR = \mu(e, a). \beta. OED \quad (22)$$

A função de modificação ou modificadora  $\mu(e,a)$  contém as variáveis dependentes da população, idade na exposição ( $e$ ), idade atingida ( $a$ ) e os parâmetros de modificação de idade  $\gamma_e$  e  $\gamma_a$ , conforme descrito na Equação 23.

$$\mu(e, a) = \exp \left[ \gamma_e (e - 30) + \gamma_a \ln \left( \frac{a}{70} \right) \right] \quad (23)$$

Na Equação 23, os parâmetros de ajuste são centrados em uma idade na exposição de 30 anos e idade atingida em 70 anos.

### **2.4.3 Modelo de iniciação, inativação, proliferação/repovoamento (IIP)**

#### **Modelo IIP usando uma abordagem determinística da dinâmica da população de células**

O modelo IIP determinístico é um modelo de base biológica que prevê a forma das relações dose-resposta para o risco de câncer sólido induzido por radiação em doses elevadas, enfatizando as exposições fracionadas, como as utilizadas em radioterapia (SACHS, 2005). Esta forma é baseada na produção de células-tronco pré-malignas ( $M$ ) associadas à exposição à radiação. As células-tronco são células capazes de regenerar o tecido normal, mas que também são células primárias em risco para eventos induzidos por radiação, que eventualmente podem levar ao câncer.

O modelo IIP determinístico incorpora efeitos cancerígenos, tal como indução de mutações, morte celular e, além disso, efeitos de proliferação/repovoamento. Esta abordagem enfatiza processos desde o início da exposição à radiação até que o órgão tenha sido repovoado completamente.

Neste modelo é assumido que, (1) a radiação aumenta o número de células-tronco que se tornam pré-malignas; (2) a morte celular induzida por radiação é dose-dependente; (3) durante e logo após a radioterapia, as células-tronco respondem à morte celular induzida por radiação através de um repovoamento acelerado, que tende a restaurar seu número ao estado estável original  $N$ .

#### **Estimativa da produção de células-tronco pré-malignas ( $M$ )**

É necessário ser capaz de estimar a produção das células pré-malignas ( $M$ ) presentes no órgão, associadas à radiação, no momento em que o repovoamento celular

terminou, ou seja, quando o número de células-tronco retornou ao seu número de estado estacionário original,  $N$ .

Considera-se, para este fim, um protocolo de fracionamento da dose com  $K$  frações, onde  $d$  é a dose por fração. Posteriormente, é acompanhada a evolução no tempo do número esperado de células-tronco normais ( $n$ ) e pré-malignas ( $m$ ), descritas pelas Equações 24, 25, 26 e 27.

$$n^+(k) = S P n^-(k) \quad (24)$$

$$S = \exp(-\alpha d) \text{ e } P = \exp(-\gamma d) \approx 1-\gamma d$$

$$m^+(k) = S (m^-(k) + (1-P) n^-(k)) \quad (25)$$

$$n^-(k+1) = N / (1 - e^{-\lambda T} (1 - N/n^+(k))) \quad (26)$$

$$m^-(k+1) = m^+(k) [n^-(k+1)/n^+(k)]^r \quad (27)$$

Onde  $n^-(k)$ , indica o número esperado de células-tronco normais antes da fração da dose de  $k$ th, com  $k = 1, 2, \dots, K$ ; e  $n^+(k)$  indica o número esperado logo após a fração  $k$ th e, de forma semelhante para números de células-tronco pré-malignas,  $m^+(k)$  e  $m^-(k)$ .

Na Equação 24, o parâmetro  $\alpha$  indica o número de células-tronco normais inativadas, por dose e por célula-tronco normal sobrevivente e, portanto,  $S$  é a fração de células sobreviventes após uma fração de dose,  $d$ ; o parâmetro  $\gamma$  é interpretado como o número de células-tronco pré-malignas produzidas por dose por célula-tronco normal e, portanto,  $P$  é a fração de células-tronco normais que não são feitas pré-malignas em uma fração de dose.

A Equação 25 descreve o número de células pré-malignas logo após uma fração de dose. Este número é equivalente ao número de células sobreviventes antes da fração, mais o número de células que são feitas pré-malignas e sobrevive dessa fração de dose.

As Equações 26 e 27 estabelecem a incorporação do efeito de proliferação/repovoamento, induzida por radiação, de células-tronco normais e pré-malignas, tanto entre frações de dose quanto após a última fração de dose.

A Equação 26, envolvendo uma taxa de repovoamento constante  $\lambda$ , descreve uma tendência homeostática para que o número de células-tronco normais ( $n$ ) em um órgão aumente sempre que a população caia abaixo do número estável ( $N$ ) de células-tronco. Isto é, trata-se da regulação homeostática da proliferação celular durante os intervalos de tempo entre frações de dose e após a última fração. Esta resulta da integração da equação para o número de células-tronco normais  $n(t)$ , dada pela Equação 28.

$$dn/dt = \lambda[1 - (n/N)] n = F(n) n \quad (28)$$

A Equação 27 descreve a proliferação das células pré-malignas. Supõe-se que a cinética de repovoamento das células pré-malignas segue o mesmo padrão que as das células-tronco normais, mas com a possibilidade de que a taxa de crescimento por célula difira por um fator constante  $r$  da taxa de crescimento por célula das células-tronco normais. Esta equação é derivada da descrição do repovoamento de células normais e pré-malignas entre frações de dose, dada pelas Equações 29 e 30:

$$dn/dt = F(n) n \quad (29)$$

$$dm/dt = r F(n) m, r > 0 \quad (30)$$

As Equações 24-27 podem ser resolvidas numericamente, usando uma técnica iterativa e, partindo das condições iniciais apropriadas imediatamente antes da primeira fração (ou seja,  $n^-(1) = N$  e  $m^-(1) = 0$ ). O procedimento iterativo produz o número de células-tronco logo após a última fração, ou seja,  $n^+(K)$  e  $m^+(K)$ .

O número de células pré-malignas associadas à radiação ( $M$ ), presente no momento posterior, quando o número de células-tronco normais retornou ao seu número de estado estacionário original,  $N$ , e, portanto, quando o repovoamento cessa efetivamente (Figura 30), é dado pela Equação 31 como:

$$M = m^+(K) [N/n^+(K)]^r \quad (31)$$



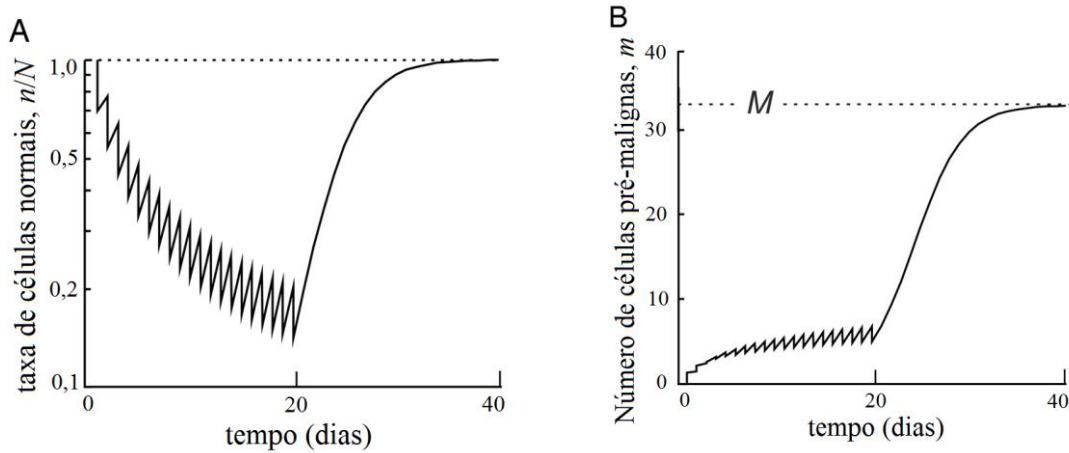


Figura 30. Números de células-tronco normais e pré-malignas em função do tempo durante e após a irradiação. A) Previsão do número de células-tronco normais ( $n$ ), considerando:  $K=20$ ,  $d = 2 \text{ Gy}$ ,  $\alpha = 0,18 \text{ Gy}^{-1}$  e  $\lambda = 0,4 \text{ dia}^{-1}$ . B) Número de células pré-malignas radiogênicas ( $m$ ), considerando:  $N= 10^6$ ,  $\gamma = 10^{-6} \text{ Gy}^{-1}$ ,  $r = 0,96$  (SACHS, 2005).

O excesso de risco relativo ( $ERR$ ) específico por órgão é obtido usando as Equações 24, 25, 26, 27 e 31, para estimar  $M$  a produção de células-tronco pré-malignas associadas à radiação presentes no órgão quando a repovoamento cessou em conjunto com a proporcionalidade para riscos ( $B$ ) (Equação 32).

$$ERR = M \times B \tag{32}$$

O termo  $B$  é um fator de proporcionalidade, que liga a produção de células pré-malignas ao risco. Ele depende de fatores demográficos como sexo, idade de exposição, idade atingida, período de latência, padrões de tabagismo, etc.  $B$  é estimado para o local do tumor e a população de interesse, observando que é proporcional à inclinação a baixas doses ( $ERR/D$ ). Especificamente,  $ERR/D = \gamma NB$  para doses pertinentes aos sobreviventes da bomba atômica.

### Modelo IIP usando uma abordagem estocástica da dinâmica da população de células

O modelo IIP estocástico considera processos de iniciação/inativação/repovoamento em curto prazo com um modelo determinista de dois estágios (dois eventos críticos para a carcinogênese) em longo prazo, para descrever o

processo de carcinogênese por radiação, e estimar o risco de neoplasia secundária (SHURYAK *et al.*, 2009a; SHURYAK *et al.*, 2009b). Na Figura 31 é mostrado um esquema geral de processos de curto e longo prazo que regem o número total de células pré-malignas.

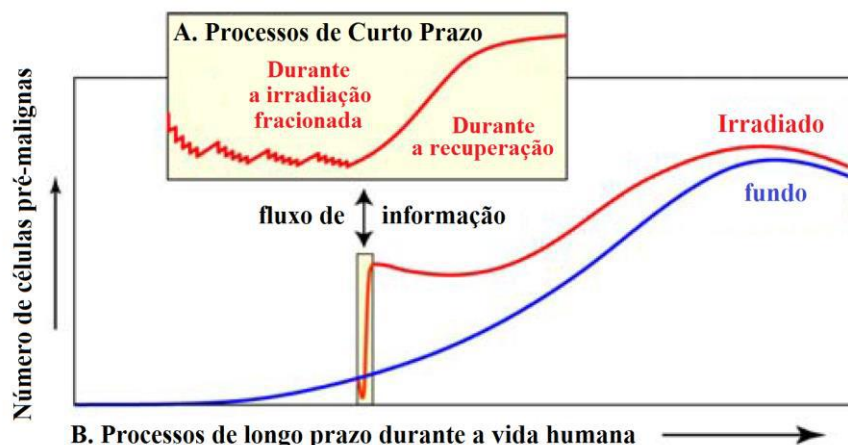


Figura 31. Esquema geral dos processos a curto e longo prazo que regem o número total de células pré-malignas (SHURYAK *et al.*, 2009a).

Na Figura 32 é ilustrada uma representação esquemática da cinética celular pré-maligna utilizada neste modelo. Cada quadrado na figura representa um nicho de tecido, sendo que as células-tronco normais e pré-malignas estão localizadas nesses nichos. Um nicho é um clone, cujo crescimento adicional é impedido ou retardado por qualquer tipo de restrições microambientais. O número de nichos por órgão e o número de células-tronco normais ou pré-malignas por nicho, é regulado homeostaticamente. Em (a), apenas nichos cheios de células normais estão presentes em uma idade jovem. Em (b), alguns nichos são iniciados espontaneamente (quadrados azul e vermelho). Uma célula-tronco iniciada desaparece ou cresce em um clone pré-maligno, que rapidamente preenche (inicia) todo o nicho de células-tronco. De (c) a (e), os clones pré-malignos se expandem ao longo do tempo, assumindo nichos adjacentes. Alternativamente, o nicho que contém o clone pode-se dividir em dois nichos-filhos. Esses processos requerem anos ou décadas e podem envolver a aquisição de novas mutações. Em (f), a exposição à radiação perturba o sistema e algumas células normais e pré-malignas são inativadas (nichos se tornam menores), enquanto alguns nichos são completamente inativados (mostrados por lacunas). Alguns novos clones pré-malignos são iniciados (quadrados verde e marrom). Após a exposição, em (g), todos os nichos preenchidos com células

pré-malignas (vermelho, azul, verde, marrom) se expandem, isto é, sofrem promoção, mostrada por um aumento no tamanho dos quadrados. Os nichos normais e pré-malignos sobreviventes substituem os nichos inativados pela radiação (mostrado pelo desaparecimento das lacunas). Em (h), a arquitetura de tecido normal é mais ou menos restaurada. O efeito promotor pode desaparecer, pois todos os nichos retornam ao tamanho padrão. Enquanto isso, a replicação de nichos pré-malignos existentes continua (mostrada por setas), e alguns novos clones aparecem por iniciação espontânea (quadrado preto). Em (i), mutações subsequentes em um dos clones pré-malignos produzem a primeira célula totalmente maligna, que cresce em um tumor maligno (massa cinzenta).

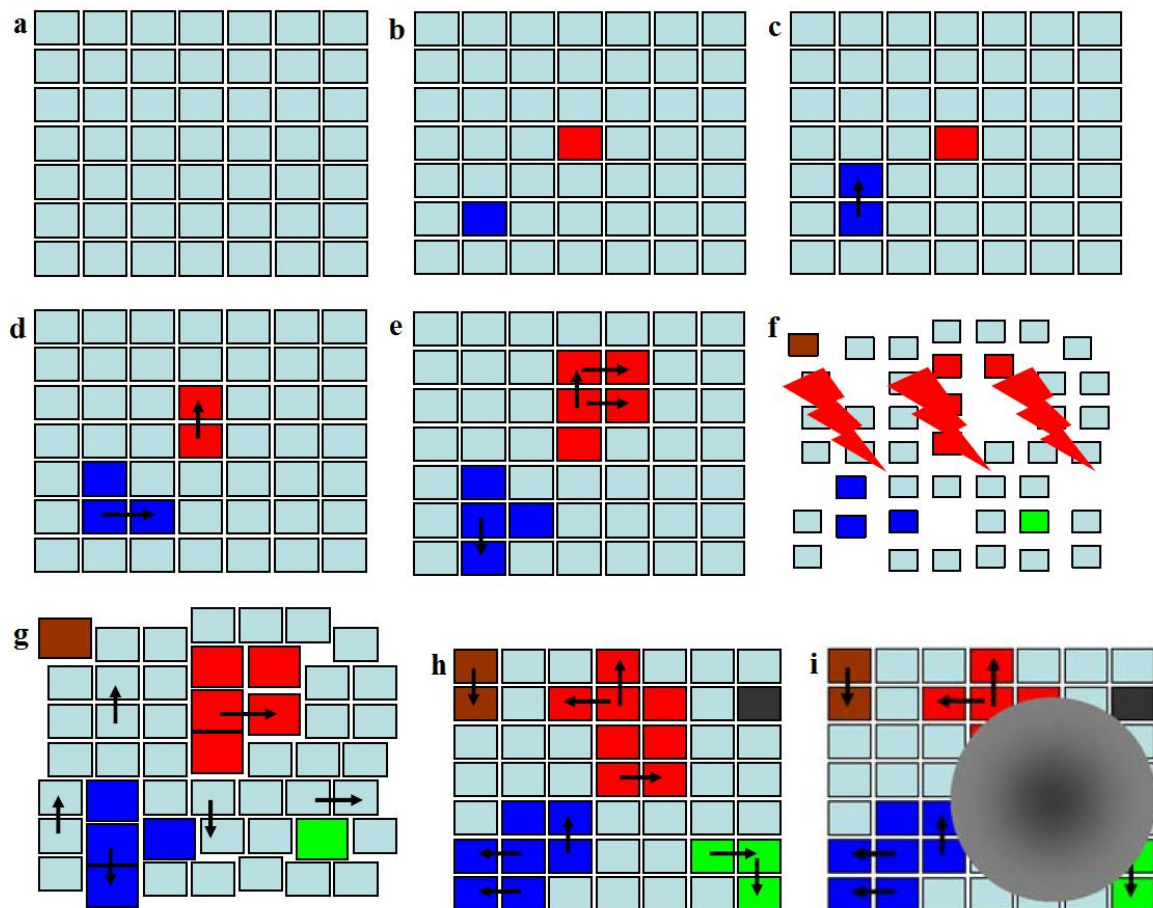


Figura 32. Representação esquemática da cinética celular pré-maligna (SHURYAK *et al.*, 2009a).

### Processos de longo prazo

O modelo de longo prazo foi destinado principalmente a colocar os resultados dos cálculos estocásticos de curto prazo em um contexto apropriado, permitindo estimar

os efeitos de idade na exposição e tempo desde a exposição na estimativa do risco de neoplasia secundária. O número médio de novas células totalmente malignas por unidade de tempo ( $A$ ) está dada pela Equação 33.

$$A = NCP \quad (33)$$

Aqui,  $N$ , proporcional ao número de nichos pré-malignos, é descrita pela Equação 34.

$$dN/dt = a + bN \quad (34)$$

Onde  $t$  é a idade do paciente,  $a$  é proporcional à taxa de iniciação espontânea de células-tronco e  $b$  é a taxa de replicação dos nichos pré-malignos. A equação (34) pode ser ajustada para acomodar uma suposição de que mais de uma mutação é necessária para iniciar uma célula-tronco. O número normalizado de células pré-malignas por nicho ( $C$ ) é regulado pela Equação 35.

$$dC/dt = \delta C(1-C) \quad (35)$$

Onde  $\delta$  é uma taxa constante que representa a força do controle homeostático do número de células pré-malignas por nicho, de modo que eles sempre tendem a um número constante  $Z$ . Para a carcinogênese de fundo, é utilizada a solução  $C = 1$ . A probabilidade de que as células pré-malignas permaneçam não senescentes (não envelheçam) e capazes de produzir câncer ( $P$ ) é descrita por uma função gaussiana com um parâmetro ajustável  $c$ , descrita pela Equação 36.

$$P = \exp(-ct^2) \quad (36)$$

Por tanto, o número médio esperado de novas células totalmente malignas por indivíduo por ano em condições de fundo ( $A_{\text{bac}}(T_x, T_y)$ ), sem radiação, é dada pela Equação 37.

$$A_{\text{bac}}(T_x, T_y) = (a/b)(\exp[b(T_x + T_y)] - 1) \exp[-c(T_x + T_y)^2] \quad (37)$$

Onde,  $T_x$  é a idade na exposição e  $T_y$  é o tempo desde a exposição. Além disso, o tempo de duração da exposição à radiação é ignorado, pois é considerado curto em comparação com a escala de tempo dos processos da carcinogênese em longo prazo. Assume-se também que nenhuma célula pré-maligna está presente no nascimento.

## Processos de curto prazo

A parte de curto prazo do modelo considera a iniciação, inativação e repovoamento (IIR) de células-tronco normais e pré-malignas durante o regime de radioterapia, isto é,  $K$  frações de doses diárias igual a  $d$ , e posterior período de recuperação. A aquisição de controle de um nicho por células pré-malignas, que sobrevivem à irradiação, e a modulação do tamanho de nicho por promoção radiogênica são também considerados processos de curto prazo.

As células-tronco normais foram tratadas de forma determinística devido ao fato de que sua quantidade por órgão é considerada grande. Em contraste, o número de células-tronco pré-malignas por clone é muito menor, e a extinção de alguns clones pré-malignos é uma possibilidade real. Por tanto, uma abordagem estocástica foi utilizada para estimar o número médio de nichos pré-malignos vivos quando começam os processos de longo prazo após a irradiação. As células-tronco normais e pré-malignas são assumidas como sendo igualmente radiosensíveis.

## Formalismo determinístico

A fração de sobrevivência de células ( $S$ ) é descrita pela Equação 38, equação linear-quadrática (LQ) padrão com parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$ , e onde  $d$  é a dose por fração.

$$S = \exp[-\alpha d - \beta d^2] \quad (38)$$

O número de células-tronco normais ( $n$ ) imediatamente antes e logo após a fração de dose  $k$ th ( $k = 1, \dots, K$ , onde o número de frações é  $K$ ) é denotado por  $n^-(k)$  e  $n^+(k)$ , respectivamente. A redução em  $n$ , devido à iniciação de algumas células-tronco normais, não é tida em conta (caso contrário do modelo IIP determinístico). A inativação das células-tronco normais é calculada utilizando a Equação 39.

$$n^+(k) = S n^-(k) \quad (39)$$

O repovoamento de células-tronco normais durante a radioterapia é assumido como sendo regulado por mecanismos homeostáticos. Ou seja, se algumas células-tronco forem mortas por radiação, as sobreviventes são induzidas a proliferar com o objetivo de restaurar o número total de células-tronco normais ( $n$ ) para o número presente antes da irradiação ( $v$ ). A regulação homeostática da proliferação celular

durante os intervalos de tempo entre frações de dose e após a última fração é descrita pela Equação 40.

$$dn/dt = \lambda n[1 - n/v] \quad (40)$$

Onde  $\lambda$  é a taxa máxima de proliferação.

As Equações 38, 39 e 40 permitem o cálculo do número de células-tronco normais  $n(t)$  em função do tempo  $t$  ao longo da exposição à radiação e posterior período de recuperação. Em particular,  $n^-(k + 1)$ , é dado pela Equação 41.

$$n^-(k + 1) = \frac{n^+(k)v}{n^+(k) + [v - n^-(k)] \exp[-\lambda[T(k+1) - T(k)]]} \quad (41)$$

É definido  $n^-(K + 1) = v$  como sendo o valor alcançado no final do período de recuperação.

A vantagem de crescimento em longo prazo das células pré-malignas se manifesta apenas na escala de anos e décadas e é insignificante na escala de tempo muito menor, de poucas semanas, de radioterapia. Conseqüentemente, as taxas máximas de proliferação ( $\lambda$ ) para células-tronco normais e pré-malignas são consideradas iguais.

A radiação inicia algumas células-tronco normais, tornando-as pré-malignas. Assume-se que o número de células iniciadas na fração de dose  $k$ th segue uma distribuição de Poisson, com média  $aXI(k)$ , onde  $X$  é o parâmetro de iniciação induzida pela radiação e a função  $I(k)$  é dada pela Equação 42.

$$I(k) = d S n^-(k)/v = d n^+(k)/v \quad (42)$$

As taxas de nascimento, morte e iniciação das células-tronco normais calculadas deterministicamente pelas Equações 38, 39, 40 e 42 são usadas como parâmetros no formalismo estocástico para clones de células pré-malignas.

### **Formalismo estocástico**

Cada clone é iniciado como uma única célula, em algum nicho aleatório pela fração de dose  $k$ th, e pode flutuar no número de células durante a radioterapia, devido aos efeitos adversos da inativação e repovoamento. No final, o importante é o número de clones que contêm pelo menos uma célula viável quando a radioterapia termina,

porque apenas esses clones sobreviventes são capazes de eventualmente tomar o controle de seus nichos. Seu número é determinado pela probabilidade  $F(k)$  de que uma célula-tronco viva, iniciada pela fração de dose de  $k$ th, produza uma linhagem clonal, que sobreviva a todas as frações de dose subsequentes, sendo que a evolução temporal do clone é modelada como um processo estocástico de nascimento-morte (*Birth-death process*), onde cada célula pode dar origem a outra ou morrer, e a taxa de nascimentos e mortes a qualquer momento depende do número de células existentes. A probabilidade  $F(k)$  é descrita pela Equação 43.

$$F(k) = \frac{1}{\Delta(k)} \quad (43)$$

$$\Delta(k) = 1 + \sum_{j=k+1}^K \left[ \frac{S^{k-j}(1-S)}{\prod_{i=k}^{j-1} R(i)} \right], R(i) = \frac{n^-(i+1)}{n^+(i)}$$

O resultado líquido de iniciação, inativação e repovoamento celular durante a exposição ( $ISf(D)$ ), com valor médio  $N_{init} = aXISf(D)$ , onde  $D$  é a dose de radiação total ( $dK$ ), é dado pela Equação 44.

$$ISf(D) = \sum_{k=1}^K I(k)F(k) \quad (44)$$

A probabilidade de que um nicho pré-maligno presente antes da exposição não seja inativado pela radiação ( $Sf(Z,D)$ ) -isto é, que pelo menos uma célula-tronco pré-maligna no nicho sobreviva- é dada pela Equação 45.

$$Sf(Z,D) = 1 - [1 - F(0)]^Z \quad (45)$$

Aqui,  $k = 0$  se refere às células pré-malignas presentes antes da radiação. Assim,  $F(0)$  é a probabilidade de que uma célula pré-maligna, presente antes da irradiação, comece a produzir uma linhagem que sobreviva a todas as frações de dose.

### **Unificação dos processos de curto e longo prazo**

Os resultados estocásticos para o período de exposição de curto prazo, na forma das funções  $ISf(D)$  e  $Sf(Z, D)$ , são inseridos nas equações determinísticas para processos de carcinogênese em longo prazo.

Na escala de tempo em longo prazo, nichos já pré-malignos (no final da irradiação e após o período de recuperação) aumentam em número por replicação.

Todos estes nichos resultantes são chamados de nichos "antigos". Outros, "novos" nichos são formados por iniciação espontânea, após o final do período de exposição. As contribuições dos nichos nessas duas categorias para o risco de câncer são chamadas  $N_{\text{rad}}E(T_x, T_y)$  and  $N_{\text{rad}}N(T_x, T_y)$ , respetivamente. Em um determinado momento ( $T_y$ ) após a irradiação, estas são dadas pelas Equações 46 e 47 (soluções para a Equação 34).

$$N_{\text{rad}}E(T_x, T_y) = (a/b)(\exp[bT_x]-1)Sf(D)+aXISf(D))\exp[bT_y] \quad (46)$$

$$N_{\text{rad}}N(T_x, T_y) = (a/b)(\exp[bT_y]-1) \quad (47)$$

Assume-se normalmente que a radiação promove a hiper-proliferação de células pré-malignas, efeito chamado de promoção. Esse efeito é interpretado como um aumento no número de células-tronco pré-malignas por nicho sobrevivente, acima da capacidade de carga do nicho ( $Z$ ), isto é,  $C > 1$ . Por simplicidade, o excesso inicial de  $C$  é assumido como linearmente dependente da dose com o coeficiente  $Y$ . A promoção pode eventualmente ser revertida, porque o número de células pré-malignas por nicho pré-maligno pode retornar gradualmente para a capacidade de carga de nicho ( $Z$ ) antes da irradiação. O efeito líquido, ou seja, uma inversão gradual da promoção, pode ser modelado usando apenas um parâmetro ajustável ( $\delta$ ). O número médio normalizado de células pré-malignas por nicho sobrevivente ( $C_{\text{rad}}(T_x, T_y)$ ) após a exposição pode ser calculado pela Equação 48.

$$C_{\text{rad}}(T_x, T_y) = (1 + YD)/[1+YD(1 - \exp[-\delta T_y])] \quad (48)$$

### Cálculo de riscos absolutos e relativos de câncer

O risco absoluto de câncer após a radiação ( $A_{\text{rad}}(T_x, T_y)$ ) é calculado para qualquer idade, na exposição ( $T_x$ ) e tempo desde a exposição ( $T_y$ ), usando a Equação 49.

$$A_{\text{rad}}(T_x, T_y) = [N_{\text{rad}}E(T_x, T_y) C_{\text{rad}}(T_x, T_y)+ N_{\text{rad}}N(T_x, T_y)] P(T_x, T_y) = \frac{a}{b} \left[ \frac{((\exp(bT_x)-1)Sf(Z,D)+bXISf(D))\exp[bT_y](1+YD)}{1+YD(1-\exp[-\delta T_y])} + \exp[bT_y] - 1 \right] \exp[-c(T_x + T_y)^2] \quad (49)$$

O excesso de risco relativo ( $ERR$ ) de câncer é dado pela Equação 50.

$$ERR = [A_{\text{rad}}(T_x, T_y)/A_{\text{bac}}(T_x, T_y)] - 1 \quad (50)$$

Por substituição e simplificação, uma expressão mais explícita para o  $ERR$  é descrita pela Equação 51.



$$ERR = [(Q_1 Q_2 + Q_3)/Q_4] - 1 \quad (51)$$

$$Q_1 = (1 + YD)/[1 + YD(1 - \exp[-\delta T_y])]$$

$$Q_2 = [(exp[bT_x] - 1) Sf(Z,D) + bXISf(D)] exp[bT_y]$$

$$Q_3 = exp[bT_y] - 1$$

$$Q_4 = exp[b(T_x + T_y)] - 1$$

Onde  $Q_1$  descreve a promoção por radiação de nichos de células-tronco pré-malignas existentes e a subsequente perda de potencial carcinogênico com o tempo.  $Q_2$  é proporcional ao número de nichos de células-tronco completamente pré-malignos, logo após a exposição.  $Q_3$  é proporcional ao número de novos nichos iniciados espontaneamente, após exposição e posterior recuperação, por processos endógenos independentes da radiação.  $Q_4$  é proporcional ao número total de nichos totalmente pré-malignos em condições de fundo (*background*). Os parâmetros  $a$  e  $c$  se cancelam na expressão do *ERR*.

### Exposição aguda

Uma exposição aguda, a uma dose única é um caso especial simples, onde o número de frações é  $K = 1$ . Neste caso onde não há repovoamento celular durante a irradiação, as funções  $ISf(D)$  e  $Sf(Z, D)$  estão dadas pelas Equações 52 e 53.

$$Sf(Z, D) = 1 - (1 - \exp[-\alpha D - \beta D^2])^Z \quad (52)$$

$$ISf(D) = D \exp[-\alpha D - \beta D^2] \quad (53)$$

## 2.5 Linfoma de Hodgkin

Entre os grupos de sobreviventes de câncer em longo prazo, talvez o grupo mais bem estudado na caracterização de risco de neoplasias malignas secundárias seja o dos sobreviventes do linfoma de Hodgkin, tratados com radioterapia.

O Linfoma de Hodgkin é um tipo de linfoma que se origina nos linfonodos (ou também gânglios linfáticos), que forma parte do sistema linfático. O sistema linfático (Figura 33) está composto por órgãos que produzem células responsáveis pela imunidade e vasos que conduzem estas células através do corpo. A função dos linfonodos é filtrar todas as bactérias mortas, vírus e outros tecidos mortos do líquido linfático, e eliminá-los do corpo (INCA, 2015).

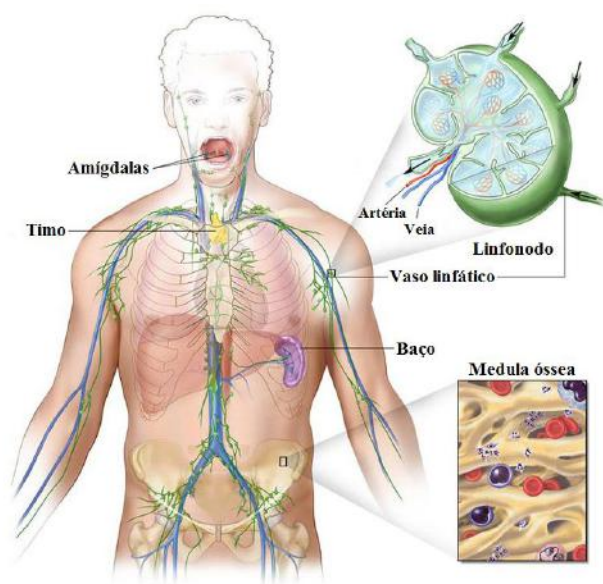


Figura 33. Anatomia do sistema linfático [TERESE WINSLOW LLC, 2015].

Historicamente, relativamente grandes campos de irradiação (como o campo manto) foram usados no tratamento do linfoma de Hodgkin (KUMAR, 2012; SPECHT, 2011). No entanto, os tratamentos nesses pacientes evoluíram profundamente em termos de doses, campos e técnicas, a fim de diminuir o risco de efeitos colaterais. Assim, tem havido uma maior ênfase na utilização de doses baixas de radiação e campos de tratamento menores, com técnicas como a radioterapia de campo envolvido (IFRT, Involved-Field Radiation Therapy) e radioterapia de nó envolvido (INRT, Involved-Node Radiation Therapy) especialmente em pacientes mais jovens (Figura 34).

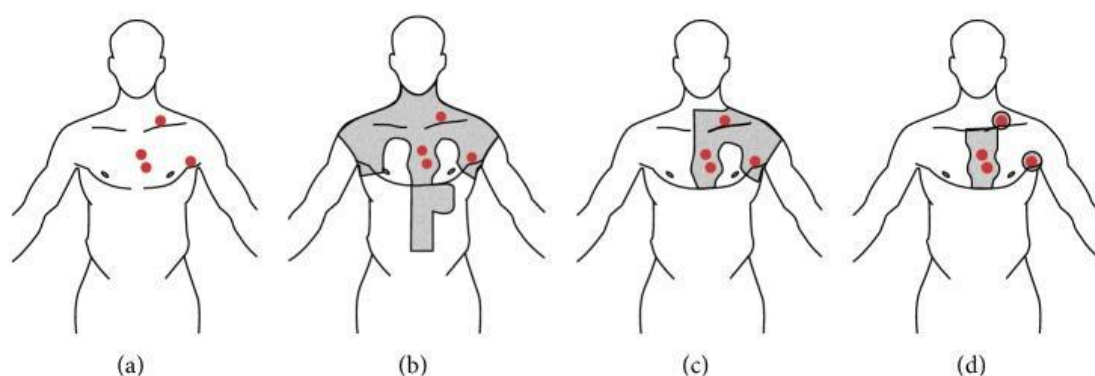


Figura 34. Técnicas de radioterapia utilizadas no tratamento de linfoma de Hodgkin: (a) Linfonodos envolvidos, (b) campo em manto, (c) IFRT, e (d) INRT (d) (WITKOWSKA *et al.*, 2015).

Na Figura 35, pode-se observar a redução da dose recebida pelos tecidos normais no tratamento de linfoma de Hodgkin com campo manto, IFRT e INRT, como resultado da redução do volume tratado e da dose prescrita.

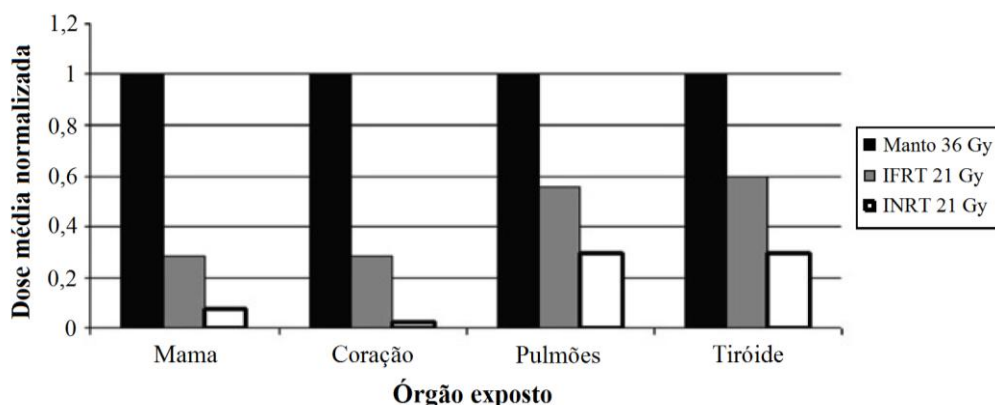


Figura 35. Campos de radioterapia típicos: (a) manto, (b) campo envolvido contemporâneo (IFRT), e (c) Radioterapia de nó envolvido (INRT), para um paciente com linfoma de Hodgkin (SPECHT, 2011).

No entanto, o risco de efeitos colaterais parece existir ainda quando doses baixas de radiação têm sido administradas em pacientes pediátricos (KUMAR, 2012). Esses efeitos incluem doenças cardiovasculares, doenças pulmonares (como pneumonite aguda e fibrose, identificados como os principais danos), anomalias endócrinas e neoplasias secundárias (GOTTI *et al.*, 2013).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de uma neoplasia secundária se incluem: modalidades de tratamentos combinados, grandes campos de irradiação, idade jovem no tratamento, aumento na dose de radiação, etc. (KUMAR, 2012). Muitos estudos têm relatado um aumento na incidência de neoplasias secundárias em pacientes sobreviventes de linfoma de Hodgkin tratados com radioterapia. Assim, existe um risco aumentado de múltiplas neoplasias secundárias, os quais incluem câncer de mama, de pulmão, colorretal, da tireoide, sarcomas e de estômago (KUMAR, 2012).

## 2.6 PENELOPE e PRIMO

### 2.6.1 PENELOPE

O pacote PENELOPE (*Penetration and ENergy LOss of Positrons and Electrons*) contém sub-rotinas para descrever o transporte acoplado de fótons, elétrons e pósitrons,

em sistemas de materiais limitados por superfícies quádricas (planos, cilindros, cones, esferas, etc.) (SALVAT *et al.*, 2011).

O transporte de fótons é simulado seguindo um procedimento detalhado. Em outras palavras, as suas interações são seguidas em sucessão cronológica, uma a uma. O transporte de elétrons e pósitrons é simulado por meio de um algoritmo misto, pois esses últimos sofrem um grande número de interações antes de serem efetivamente absorvidos pelo meio, pois a perda de energia em uma interação é pequena, tornando inviável a utilização de um método detalhado para o transporte dessas partículas. O algoritmo misto consiste em dois modelos de simulação, uma detalhada, para eventos fortes isto é, deflexão angular (ângulo de espalhamento) ou perda de energia acima de certo valor pré-definido e outra condensada (Figura 36), que consiste em transformar um grande número de interações fracas em um único evento artificial (aproximação para múltiplos espalhamentos), para interações fracas com deflexão angular (ângulo de espalhamento) ou perda de energia menores que os valores pré-estabelecidos. Assim, para partículas carregadas, a simulação detalhada só é possível a energias relativamente baixas, quando o número de interações por história é moderado (SALVAT *et al.*, 2011; PIANOSCHI, 2008).

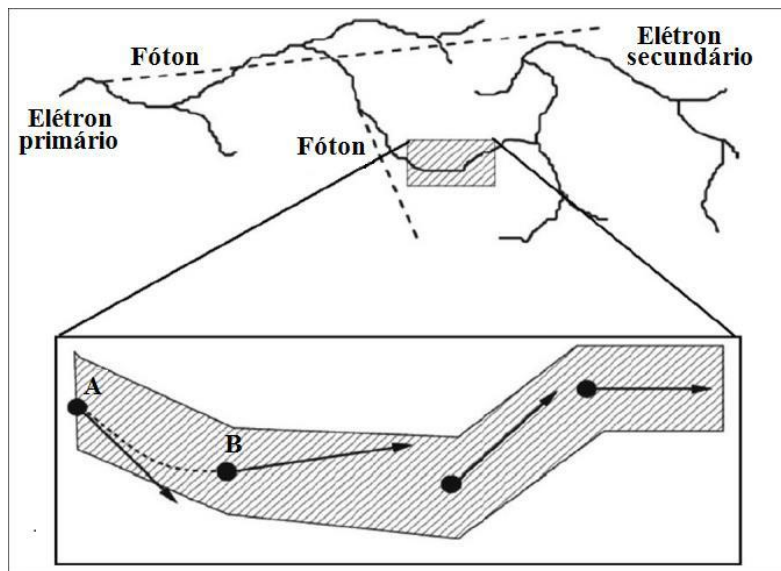


Figura 36. Ilustração do modelo condensado de simulação. A trilha do elétron (acima) quando simulada com o modelo condensado (embaixo), não fornece informações sobre como a partícula vai de um ponto a outro (JABBARI, 2011).

## 2.6.2 PRIMO

O PRIMO está baseado no código de simulação Monte Carlo PENELOPE (RODRIGUEZ *et al.*, 2013). O código gera arquivos de entrada necessários para simular uma variedade de aceleradores lineares (*linac*) como dos fabricantes *Varian* e *Elekta*, calcula distribuições de dose em fantasmas de água e estudos de tomografia computadorizada, e também pode produzir e importar arquivos de espaço de fase, no formato da Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA – *International Atomic Energy Agency*). A fim de aumentar a velocidade de simulação o PRIMO apresenta um conjunto de técnicas de redução de variância que, por sua vez permitem simular as geometrias dos aceleradores lineares eficientemente. Além disso, o código é capaz de computar uma distribuição de dose produzida por uma irradiação de vários campos e pode reduzir o tempo de simulação distribuindo automaticamente o processo entre os núcleos de computação disponíveis. O PRIMO combina todas essas características e funcionalidades sob uma interface gráfica, que inclui várias ferramentas para analisar e representar os dados gerados (BORJA, 2014; RODRIGUEZ *et al.*, 2013). Na Figura 37 pode-se observar a distribuição de dose obtida para a irradiação da próstata com oito campos, e os HDV correspondentes.

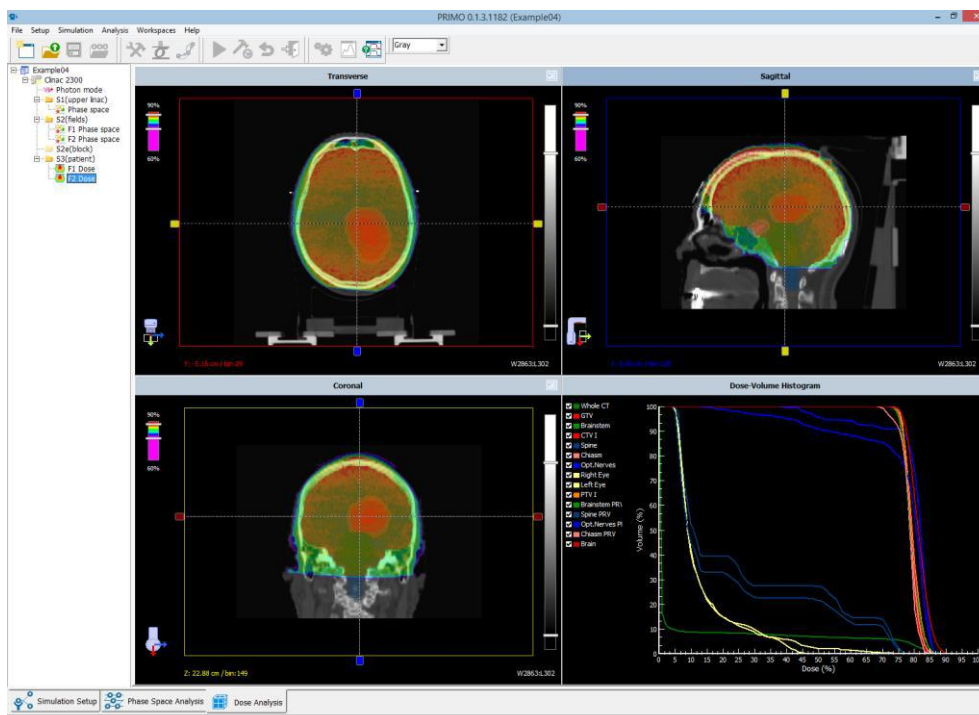


Figura 37. O PRIMO mostrando a distribuição de dose obtida para a irradiação da próstata com oito campos (RODRIGUEZ *et al.*, 2013).

## Estrutura do PRIMO

Na Figura 38 pode-se observar a estrutura em camadas do PRIMO.

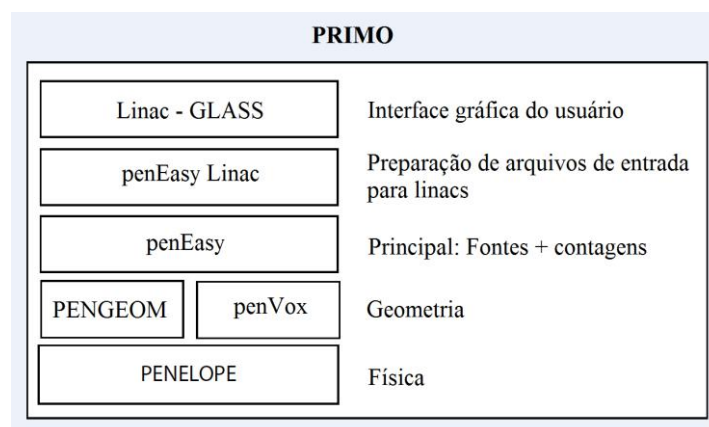


Figura 38. Esquema mostrando a estrutura do PRIMO.

A camada inferior é o PENELOPE, formado por um conjunto de sub-rotinas que modelam a física da “cascata de partículas”. PENGEOM, na camada seguinte, permite a descrição de objetos materiais limitados por superfícies quádricas, tais como aquelas empregadas para a modelagem de geometria do *linac*. PENGEOM está incluído na distribuição do código PENÉLOPE. A manipulação de um grande número de corpos, com diferentes densidades, é impraticável com PENGEOM e, por conseguinte, um modelo diferente é introduzido para a simulação de geometrias voxelizadas. Este modelo, fornecido por um conjunto de rotinas é chamado de PENVOX, rotinas que lidam com geometrias voxelizadas, que em aplicações médicas podem ser obtidas a partir de imagens de tomografia computadorizada. A superposição das duas geometrias é realizada considerando uma caixa imaginária delimitadora de voxels (VBB - *Voxels Bounding Box*), um paralelepípedo que contém todos os voxels especificados pelo usuário em um arquivo de entrada. O VBB é incorporado dentro da geometria quádrica, ocupando o espaço de certo corpo identificado pelo usuário no arquivo de entrada das quádricas. O transporte dentro destas geometrias sobrepostas prossegue por invocar quer PENGEOM ou PENVOX dependendo se a partícula se move no interior da geometria quádrica ou em um voxel, respectivamente. Assim, a segunda camada da estrutura do software, a qual é dedicada à geometria, é formada por duas partes: PENGEOM e PENVOX. Acima dela, o código PENEASY fornece a direção principal do programa para a simulação Monte Carlo. PENEASY incorpora as técnicas de

redução de variância (VRT - *Variance Reduction Techniques*) (BORJA, 2014; RODRIGUEZ *et al.*, 2013).

Os arquivos de entrada necessários para executar o sistema PENÉLOPE/PENEASY são criados durante o tempo de execução por PENEASYLINAC, que constitui a quarta camada da estrutura. Este código aceita como entrada o modelo do *linac* e a sua configuração, que irá depender se a máquina for operada no modo de elétrons ou de fótons, a energia nominal do feixe, a posição dos *jaws*, e a configuração do colimador multifolhas (ou o tamanho do aplicador de elétrons no modo de elétrons). Composições materiais e densidades dos *linac* foram definidos de acordo com a documentação dos fabricantes (BORJA, 2014; RODRIGUEZ *et al.*, 2013).

O código superior do esquema é a camada gráfica para a automação do sistema de simulação, projetado para os *linacs* modelados, a qual é chamada de Linac-GLASS (*Graphical Layer for the Automation of the Simulation System*). Esta camada é, basicamente, uma interface de usuário elaborada para operar PENEASYLINAC, para executar PENÉLOPE/PENEASY, e recolher os resultados da simulação e produzir representações gráficas dos dados (BORJA, 2014; RODRIGUEZ *et al.*, 2013). PRIMO é executado somente no Windows.

## CAPÍTULO 3

### MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados os planejamentos de tratamento de nove pacientes pediátricos, sobreviventes de linfoma de Hodgkin, tratados com radioterapia conformacional 3D no Instituto Nacional de Câncer (INCA), sobre os quais se realizou o presente estudo. Esta análise consistiu primeiro em fazer um estudo dosimétrico dos tratamentos realizados, ou seja, avaliar as distribuições de dose (HDV) no volume alvo (PTV) e nos órgãos de risco (pulmão e tireoide). O segundo passo foi estimar o risco de neoplasia secundária de pulmão e tireoide com os modelos de competição, mecanicista e de iniciação, inativação e repovoamento/reparo (IIP) esses dois últimos incorporando processos celulares de repovoamento e tendo em conta fatores de idade (idade na exposição e idade atingida) na estimativa do risco. Finalmente, um dos tratamentos foi simulado com o *software* PRIMO, que permite utilizar o código Monte Carlo rápido DPM (*Dose Planning Method*) e comparar distribuições de dose a partir de uma análise gama. Isso permitiu comparar as distribuições de dose, simuladas e planejadas, assim como comparar a estimativa do risco com os três modelos mencionados, a partir de essas duas fontes de distribuição de dose.

#### 3.1 Dados dos Pacientes

Para estimar o risco de neoplasia maligna secundária em pacientes pediátricos foram analisados tratamentos radioterápicos conformacionais 3D para linfoma de Hodgkin. No total, nove pacientes foram analisados, para os quais foram prescritas doses ( $D_p$ ) de 25,2; 23,4; 20,0 e 19,8 Gy, entregues em 14, 13, 10 e 11 frações ( $n_f$ ), respectivamente. Os aceleradores lineares utilizados foram os da *Varian: Trilogy, Clinac 600C e CL230C*, com energia mais frequentemente utilizada nos tratamentos de 6 MV, sendo que em alguns casos foram utilizados uma combinação de 6 e 15 MV. As características comuns a todos os tratamentos foi a utilização do colimador multifolhas (MLC - *multileaf collimator*) *Varian Millennium*, com 120 lâminas e a técnica *field-in-field* para alguns campos. O volume alvo de planejamento (PTV) consistiu no volume do alvo clínico (CTV) com uma margem isotrópica de 0,5 cm. A idade na exposição (exceto para o paciente 6 para o qual não foi possível obter esta informação), ano de tratamento,



gênero, doses de prescrição e o esquema de fracionamento para os nove pacientes são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Informação referente aos parâmetros dos tratamentos. \*Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	Idade (anos)/Gênero	Ano de tratamento	Linac	Energia (MV)	D <sub>p</sub> (Gy)	n <sub>t</sub>
1	16/Feminino	2014	Trilogy	6	25,2	14
2	16/ Feminino	2015	Trilogy	6	23,4	13
3	15/Masculino	2013	Clinac 600C	6	25,2	14
4	15/ Feminino	2013	CL2300	6 e 15	23,4	13
5	12/ Feminino	2012	CL2300	6	25,2	14
6	* / Feminino	-	CL2300	6 e 15	25,2	14
7	5/Masculino	2013	Trilogy	6	20	10
8	6/Feminino	2013	CL2300	6	19,8	11
9	13/Feminino	2009	Clinac 600C	6	25,2	14

### 3.1.1 Exportação de dados do sistema de planejamento

A exportação de dados do sistema de planejamento, neste caso o *Eclipse (Varian Medical Systems)*, corresponde a exportar os objetos DICOM RT, que logo são utilizados nos *softwares CERR (computational environment for radiotherapy research)* (DEASY *et al.* 2003) e PRIMO. Os passos a serem seguidos para exportar estes objetos (TROG, 2015), são: (a) selecionar o assistente de exportação (File/Export/Wizard); (b) selecionar o item a ser exportado (plan); (c) verificar os detalhes de exportação do plano, que incluem o conjunto de imagens de tomografia computadorizada (DICOM-CT), o conjunto de estruturas (RT Structure), contendo todos os contornos, os DDR para cada campo (RT Image), o plano de tratamento (RT Plan), e a dose total (Figura 39); (d) logo, devem ser verificados todos os detalhes de exportação do HDV e selecionadas as estruturas para as quais um HDV é necessário. O tipo de HDV deve ser definido, como cumulativo ou diferencial (RT Dose); e finalmente (e) selecionar o filtro de exportação apropriado, sendo o filtro padrão criado pela *Varian* o *Dicom Media File Export Filter*.

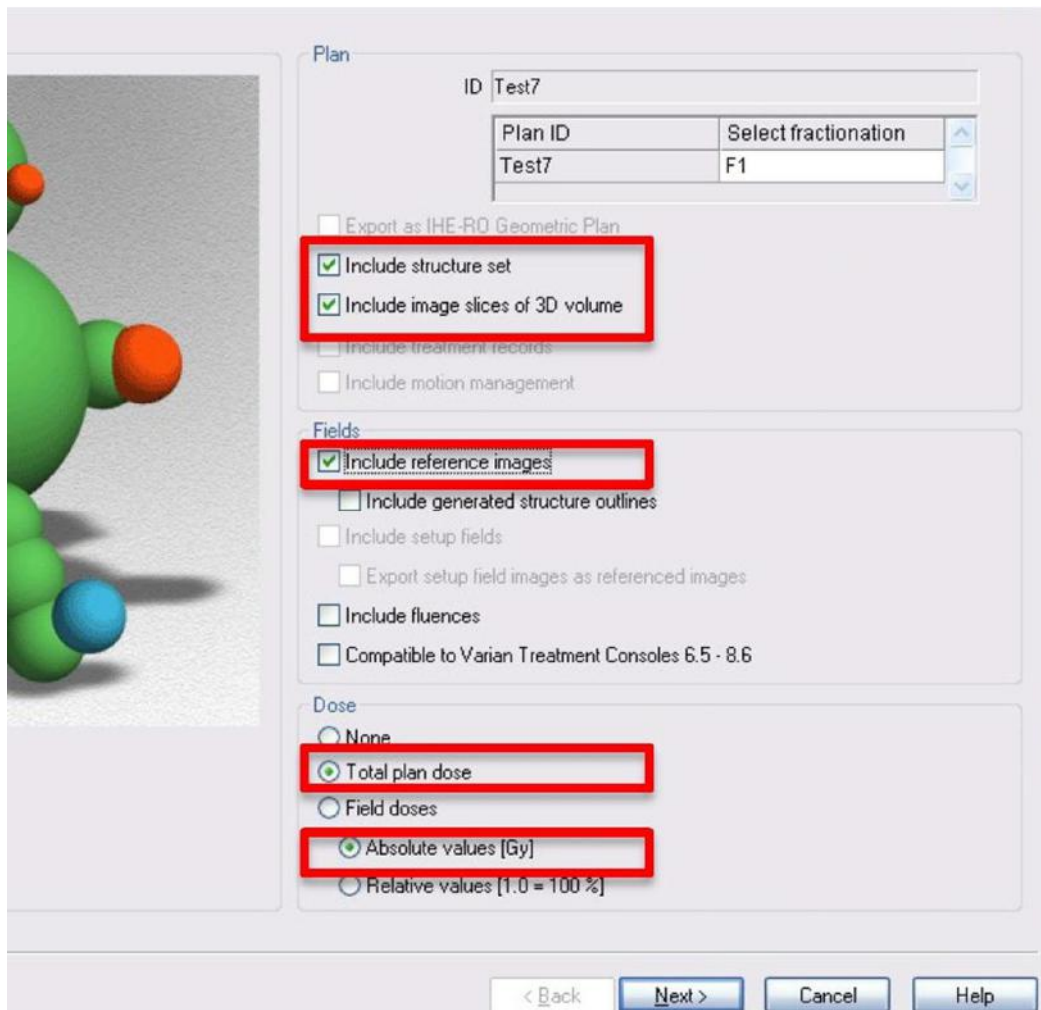


Figura 39. Detalhes de exportação do plano a partir sistema de planejamento de tratamento Eclipse (TROG, 2015).

### 3.1.2 CERR

O CERR (*computational environment for radiotherapy research*) é um programa computacional para desenvolvimento e compartilhamento de resultados de pesquisa em planejamento de tratamento de radioterapia (DEASY *et al.* 2003). Este programa permite importar e exibir planos de tratamento de uma ampla variedade de sistemas de planejamento de tratamento, comerciais ou acadêmicos, incluindo o formato DICOM-RT. A partir do CERR, os HDV cumulativos e diferenciais, para volumes absolutos ou relativos, das estruturas delineadas incluídas no objeto em DICOM RT Structure, podem ser exportados. Na Figura 40 é observado o CERR, mostrando as estruturas delineadas e a distribuição de dose sobre as imagens de tomografia computadorizada e

os HDV cumulativos para o PTV (linfonodos), pulmões e tireoide (Thyroid) para o paciente 5.

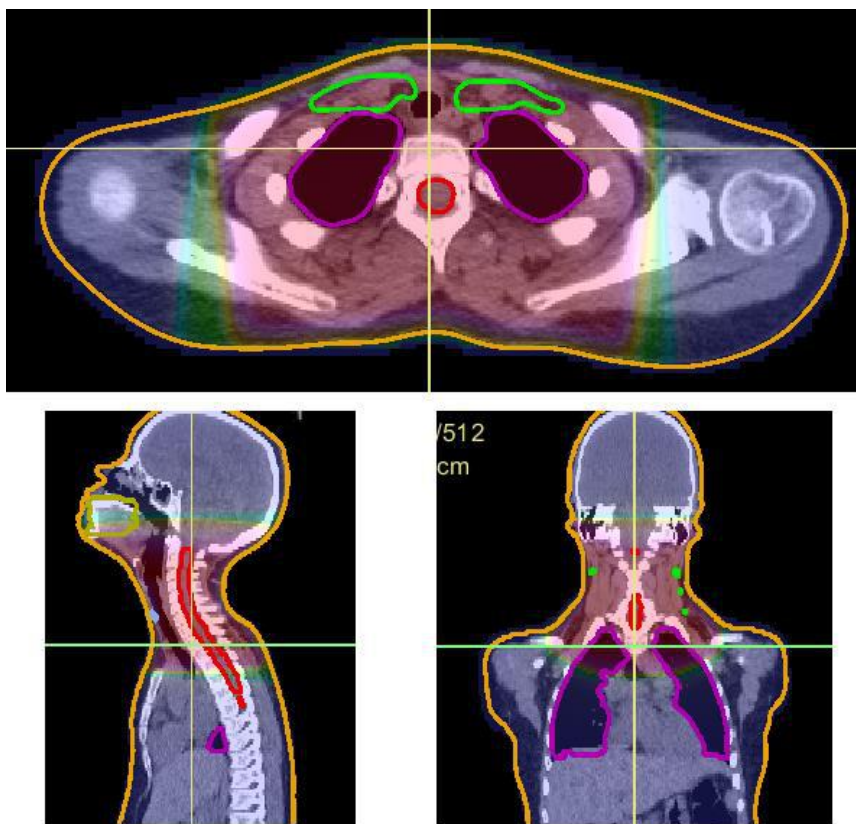


Figura 40. O CERR, mostrando as estruturas delineadas e a distribuição de dose sobre as imagens de tomografia computadorizada para o paciente 5.

Logo, os respectivos parâmetros dosimétricos para as estruturas de interesse podem ser obtidos com o pacote RadOnc (THOMPSON, 2014), do programa computacional estatístico R, que permite a análise de dados do HDV.

## 3.2 Estimativa do risco de neoplasia maligna secundária

### 3.2.1 Modelo de competição

Para estimar o risco de neoplasia secundária com o modelo de competição foram usadas as Equações 6 e 7 (Seção 2.4.1). A primeira, usada para calcular o risco para cada dose do HDV diferencial, e a segunda para ponderar este cálculo com o volume correspondente. Portanto, são necessários os parâmetros  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e o valor  $\alpha/\beta$  (Seção 2.4.1).

Aqui, o coeficiente linear para a iniciação ( $\alpha_1$ ) é obtido a partir da formulação feita utilizando o modelo linear sem limiar (LNT - *Linear No-Threshold*), baseada em dados de sobreviventes da bomba atômica, dada pela Equação 54 (NIWA, 2015).

$$Risco = D \cdot \underbrace{\text{coeficiente de risco} \cdot DDREF \cdot W_R \cdot W_T}_{\alpha_1} \quad (54)$$

onde,  $D$  é a dose e o parâmetro  $\alpha_1$  está dado pelo produto do coeficiente de risco da incidência de câncer para baixas doses, igual a  $0,05 \text{ Sv}^{-1}$  (ou seja, 5 cânceres em excesso entre  $10^4$  pessoas expostas a 1 Sv.), o fator de eficácia da dose e taxa de dose (DDREF - *Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor*), concebido para dar conta dos riscos aparentemente mais baixos em doses baixas (abaixo de 200 mSv), é igual a 2, o fator de ponderação da radiação ( $W_R$ ) igual 1 (para fótons) e o fator de ponderação do tecido ( $W_T$ ); este valor varia dependendo do órgão em estudo. No caso do pulmão e da tireoide, o  $W_T$  é 0,12 e 0,05 (ICRP, 1991), respectivamente. O coeficiente quadrático,  $\beta_1$ , para a iniciação é calculado tendo em conta o valor  $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ , para ambos órgãos.

O coeficiente linear para a sobrevivência celular ( $\alpha_2$ ), é obtido a partir do ponto máximo na curva dose-resposta dada pela Equação 6. Este ponto corresponde à chamada dose ótima,  $D_{opt}$  (DAŞU, 2005b). Assim, encontrar o ponto máximo da curva de dose-resposta permite calcular  $\alpha_2$  a partir da Equação 55.

$$\frac{d(Efeito)}{dD} = 0 \rightarrow \alpha_2 = \frac{1 + \frac{2D_{opt}}{n(\alpha/\beta)_1}}{\frac{2D_{opt}^3}{n^2(\alpha/\beta)_1(\alpha/\beta)_2} + \frac{D_{opt}^2}{n(\alpha/\beta)_1} + \frac{2D_{opt}}{n(\alpha/\beta)_2} + D_{opt}} \quad (55)$$

onde,  $n$  é o número de frações. É importante mencionar que, de acordo com a Equação 55 a posição do máximo na curva dose-resposta não depende da inclinação a baixas doses  $\alpha_1$ , que se corresponde com o processo de indução de mutações (iniciação) no DNA, e sim da sobrevivência celular. A dose ótima para o caso de pulmão registrado em alguns estudos é igual a 15 Gy (HOPE *et al.*, 2011; SCHNEIDER *et al.*, 2010), e no caso da tireoide é igual a 22 Gy (BHATTI *et al.*, 2010). Também se considera que:  $\alpha/\beta = \alpha_1/\beta_1 = \alpha_2/\beta_2 = 3 \text{ Gy}$ .

### **Excesso de risco relativo (ERR)**

O modelo de competição reflete a produção de células pré-malignas induzidas

por radiação e, portanto, indiretamente, o excesso de risco relativo (*ERR*) de câncer induzido pelo tratamento (JOHANSEN *et al.*, 2008). Assim, foi descrita uma proporcionalidade entre o *ERR* e a produção de células pré-malignas associadas à radiação, a qual está dada pela Equação 56 (SACHS, 2005).

$$ERR = Efeito\ total \times K \quad (56)$$

Onde, *K* é o fator de proporcionalidade que relaciona a produção de células pré-malignas e o *ERR*, é independente de parâmetros relacionados à radiação, mas geralmente depende de fatores demográficos, como sexo, idade de exposição, idade atingida, período de latência, padrões de tabagismo, etc.

Neste estudo, *K* foi estabelecido procurando obter inclinações iniciais idênticas nas relações dose-resposta para os modelos de competição, com a dose aproximando-se de zero e linear - este último definido pela dependência linear do *ERR* em relação a dose, descrito pela Equação 57 (a partir da Equação 1).

$$Risco = \lambda_0[1+ERR] = \lambda_0[1+ERR_D \cdot D] \quad (57)$$

Onde  $\lambda_0$  é o risco de fundo (*background*) e o  $ERR_D$  é o *ERR* por dose (Gy) para indução de câncer causada por irradiação aguda, como é o caso dos sobreviventes da bomba atômica. Assim, o  $ERR_D$  neste caso pode ser calculado a partir do modelo IIP estocástico para uma exposição aguda.

### 3.2.2 Modelo mecanicista

As inclinações iniciais para os sobreviventes da bomba atômica ( $\beta_{EAR}$  – Japão), os parâmetros modificadores de idade  $\gamma_e$  e  $\gamma_a$  para a idade na exposição de 30 anos e idade atingida de 70 anos, para diferentes locais (PRESTON *et al.*, 2007), assim como as inclinações iniciais transferidas para uma população ocidental ( $\beta_{EAR}$  – ocidental), estabelecendo uma ponderação *ERR-EAR* de acordo com o ICRP 103 (ICRP, 2007), são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6. Inclinações iniciais  $\beta_{EAR}$  (em excesso de casos por  $10^4$  pessoas-ano Gy) e parâmetros modificadores de idade (SCHNEIDER *et al.*, 2011).

<b>Local</b>	<b><math>\beta_{EAR}</math> – Japão</b>	<b><math>\beta_{EAR}</math> – ocidental</b>	<b><math>\gamma_e</math></b>	<b><math>\gamma_a</math></b>
Sólidos (todos)	52	74	-0,024	2,38
Mama feminina	9,2	8,2	-0,037	1,7
Pulmão	7,5	8,0	0,002	4,23
Reto	0,56	0,73	-0,024	2,38
Cólon	8,0	7,4	-0,056	6,9
Boca e faringe	0,56	0,73	-0,024	2,38
Esôfago	0,58	3,2	-0,002	1,9
Estômago	9,5	5,2	-0,002	1,9
Intestino delgado	8,0	10	-0,056	6,9
Fígado	4,3	2,4	-0,021	3,6
Colo do útero	0,56	0,73	-0,024	2,38
Bexiga	3,2	3,8	-0,024	2,38
Pele	0,35	0,46	-0,61	4,36
Cérebro e SNC	0,51	0,70	-0,024	2,38
Tiroide	1,2	0,40	-0,046	0,6
Glândula salivar	0,56	0,73	-0,024	2,38
Osso	-	-	-0,013	-0,56
Tecido macio	-	-	-0,013	-0,56

Os parâmetros do modelo mecanicista para as relações dose-resposta específicas por local do câncer, foram obtidos por ajuste de uma combinação de dados de sobreviventes da bomba atômica (PRESTON *et al.*, 2007) com dados de neoplasias secundárias selecionados de 32.591 pacientes com linfoma de Hodgkin após radioterapia (DORES *et al.*, 2002), onde o número total de pessoas-ano foi de 92.039 com uma idade média no diagnóstico de 37 anos (*agex*), tempo médio de seguimento de 8 anos, e idade média atingida foi de 45 anos (*agea*). Para analisar os dados de pacientes com linfoma de Hodgkin, foram consideradas doses prescritas de 40 Gy e doses por fração de 2 Gy. Também foi assumido um valor  $\alpha/\beta = 3$  Gy, para todos os tecidos. Os parâmetros dos modelos completo, em forma de sino e platô para vários locais de câncer, estão listados na Tabela 7.

Tabela 7. Parâmetros ( $\alpha$  e  $R_f$ ) para os modelos completo, em forma de sino e platô, obtidas do ajuste aos dados de pacientes de linfoma de Hodgkin para a indução de carcinoma. Aqui, *nc* indica que o ajuste não converge (SCHNEIDER *et al.*, 2011).

Local/Modelo	Completo		Sino	Platô
	$\alpha$	$R_f$	$\alpha$	$\alpha$
Sólidos (todos)	0,089	0,17	0,065	0,317
Mama feminina	0,044	0,15	0,041	0,115
Pulmão	0,042	0,83	0,022	0,056
Cólon	0,001	0,99	0,001	0,001
Boca e faringe	0,043	0,97	0,017	0,045
Estômago	0,460	0,46	0,111	<i>nc</i>
Fígado	0,323	0,29	0,243	0,798
Bexiga	0,219	0,06	0,213	0,633
Cérebro e SNC	0,018	0,93	0,009	0,021

Na tabela 7, foram excluídos da análise o esôfago e a tireoide, uma vez que esses órgãos foram cobertos por um intervalo de dose limitada de 30-55 Gy e 44-46 Gy, respectivamente.

A Figura 41 mostra as curvas de *EAR* em função da dose obtidas a partir dos modelos completo, em forma de sino e platô para o pulmão (SCHNEIDER *et al.*, 2011).

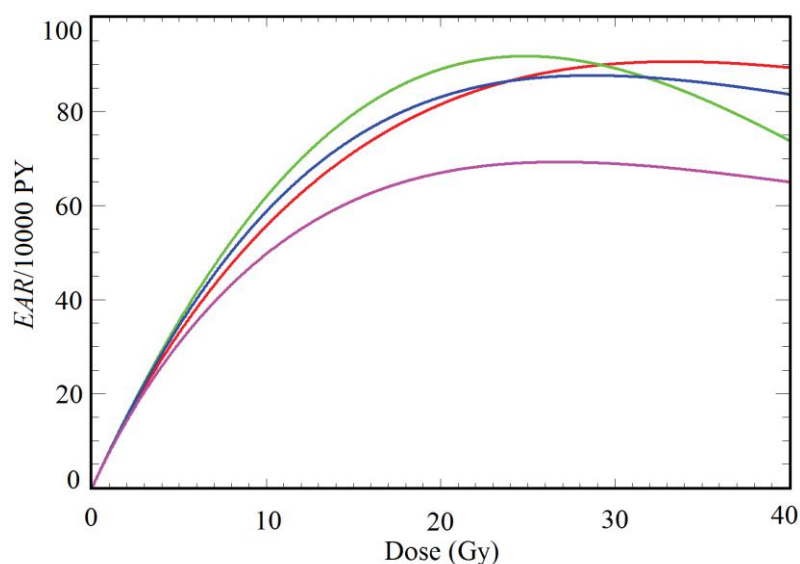


Figura 41. Gráfico do risco absoluto em excesso (*EAR*) para câncer de pulmão em função da dose no órgão (SCHNEIDER *et al.*, 2011). As curvas dose-resposta em forma de sino, platô e completo são representadas pelas linhas verde, azul e vermelha, respectivamente. A curva magenta representa os resultados de um estudo anterior, utilizando o modelo completo com parâmetros  $\alpha = 0,061$  e  $R = 0,84$  (SCHNEIDER *et al.*, 2010). Os ajustes são apresentados para idade na exposição de 30 anos e idade atingida de 70 anos. (incorporar legenda).

No caso da tireoide foram usados os parâmetros:  $\alpha = 0,033 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\beta_{EAR} = 0,13$  por  $10^4 \text{ PY Gy}$ ,  $\gamma_e = -0,046$  e  $\gamma_a = 0,6$  para o modelo em forma de sino, obtido do ajuste de um total de 9618 pacientes com 79.757 pessoas-ano de acompanhamento, e com uma idade média de 31 anos e um tempo médio de acompanhamento de 9,5 anos (SCHNEIDER *et al.*, 2005).



### 3.2.3 Modelo de iniciação, inativação, proliferação/repovoamento (IIP)

#### Modelo IIP determinístico

O Modelo IIP determinístico foi utilizado para estimar o risco de neoplasia secundária de pulmão, já que só foram obtidos parâmetros para câncer induzidos de pulmão e mama (SACHS, 2005). Os parâmetros do modelo foram obtidos com base em um estudo de incidência de neoplasia secundária de pulmão (*ERR*) em pacientes sobreviventes de linfoma de Hodgkin (GILBERT *et al.*, 2003), com idade média no momento da exposição de 45 anos e idade média para o desenvolvimento de neoplasia secundária de 58 anos. Na Figura 42 pode-se observar o excesso de risco relativo (*ERR*) em função da dose para os pacientes que desenvolveram neoplasia secundária de pulmão, assim como as curvas dose-resposta obtidas do ajuste dos dados, utilizando os modelos IIP determinístico e simplificado.

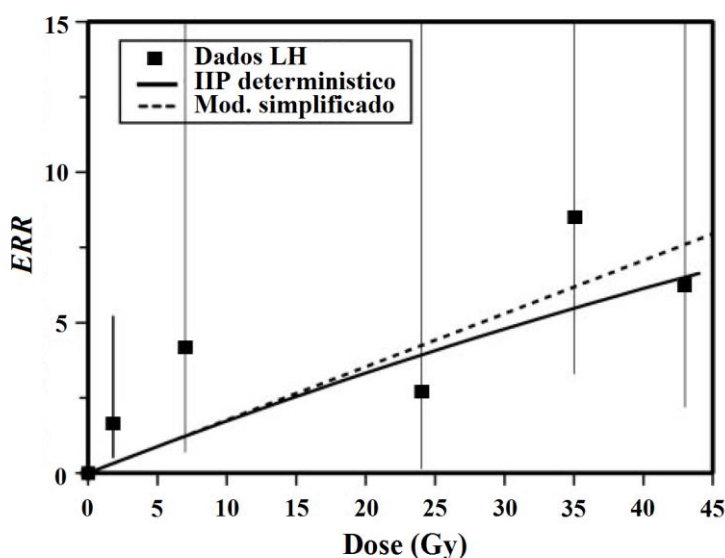


Figura 42. Excesso de risco relativo (*ERR*) medido (dados de pacientes sobreviventes de linfoma de Hodgkin), e previsto (usando os modelos IIP determinístico e simplificado) para câncer de pulmão induzida por altas doses de radiação ionizante (SACHS, 2005).

Na figura acima, as linhas tracejadas são as previsões do modelo simplificado ( $ERR = \gamma NBD$ ), isto é, quando  $r = 1$ ; e considerando o valor de  $ERR/D$  igual a  $0,18 \text{ Gy}^{-1}$ . A curva sólida é a previsão do modelo IIP determinístico, o qual permite diferentes taxas de repovoamento para células-tronco normais versus pré-malignas, a inclinação inicial é a mesma que para o modelo simplificado e o parâmetro de morte celular ( $\alpha$ ) foi

0,18 Gy<sup>-1</sup>. Os outros dois parâmetros obtidos ajustando os dados são a razão entre as taxas de crescimento por célula,  $r = 0,96$ , o parâmetro da taxa de repovoamento,  $\lambda T = 0,4$ ,  $N = 10^6$  e o parâmetro de iniciação,  $\gamma = 10^{-6}$  Gy<sup>-1</sup>.

Na aplicação do modelo IIP determinístico para os dados considerados, a dose total  $D$  para a localização da neoplasia maligna secundária variou de 3 a 45 Gy, com a dose  $d$  por fração considerada como  $D/20$  (número típico de frações de dose).

### Modelo IIP estocástico

Os parâmetros do modelo IIP estocástico são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8. Parâmetros do modelo IIP estocástico (SHURYAK *et al.*, 2009a).

Parâmetro	Unidade	Interpretação
$a$	Tempo <sup>-2</sup>	Iniciação e transformação espontânea de células-tronco
$b$	Tempo <sup>-1</sup>	Replicação de nicho pré-maligno
$c$	Tempo <sup>-2</sup>	Senescência celular pré-maligna dependente da idade
$\delta$	Tempo <sup>-1</sup>	Regulação homeostática do número de células pré-malignas por nicho
$Z$	Células/nicho	Capacidade de carga para células pré-malignas por nicho
$X$	Tempo/dose	Iniciação induzida por radiação
$Y$	Dose <sup>-1</sup>	Promoção induzida por radiação
$\alpha, \beta$	Dose <sup>-1</sup> , dose <sup>-2</sup>	Inativação de células-tronco por radiação
$\lambda$	Tempo <sup>-1</sup>	Taxa máxima líquida de proliferação (repovoamento) de células-tronco
$L$	Tempo	Período de latência entre a primeira célula maligna e o câncer

Aqui, os três primeiros parâmetros, isto é, a iniciação espontânea das células-tronco e posterior transformação maligna ( $a$ ), a replicação de nicho pré-maligno ( $b$ ) e senescência de células-tronco dependentes da idade ( $c$ ), podem ser determinados a partir da incidência de câncer (*background*). Os outros sete parâmetros descrevem os efeitos relacionados à radiação. As constantes  $X$  e  $Y$  caracterizam as dependências de dose da iniciação e promoção, respectivamente; um parâmetro para a regulação homeostática do número de células-tronco pré-malignas por nicho  $\delta$ ; a capacidade de carga,  $Z$ , para o número de células-tronco pré-malignas em um nicho; as constantes de inativação por radiação de células-tronco  $\alpha$  e  $\beta$ ; e a taxa máxima de repovoamento da célula-tronco  $\lambda$ . O último parâmetro, o período de latência ( $L$ ), período desde o aparecimento da primeira célula completamente maligna até o desenvolvimento da neoplasia maligna secundária, pode ser estimado a partir da literatura.

O modelo foi ajustado aos dados sobre nove tipos de neoplasias malignas secundárias: estômago, pulmão, cólon, retal, pancreático, bexiga, mama, SNC e tireoide. Esses tipos de neoplasias secundárias foram selecionados porque, para eles, os dados do *ERR* induzidos por radiação estão disponíveis tanto em doses baixas (estimativas de *ERR/Gy* baseadas em sobreviventes das bombas atômicas) quanto em altas doses (*ERR* para neoplasias secundárias estimadas para pacientes tratados com radioterapia).

Inicialmente, este modelo foi ajustado aos dados de incidência de câncer de fundo (*background*), para os tipos de câncer mencionados anteriormente, usando o banco de dados do programa de epidemiologia, vigilância e resultados finais (SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) dos Estados Unidos da América, tal como mostrado na Figura 43.

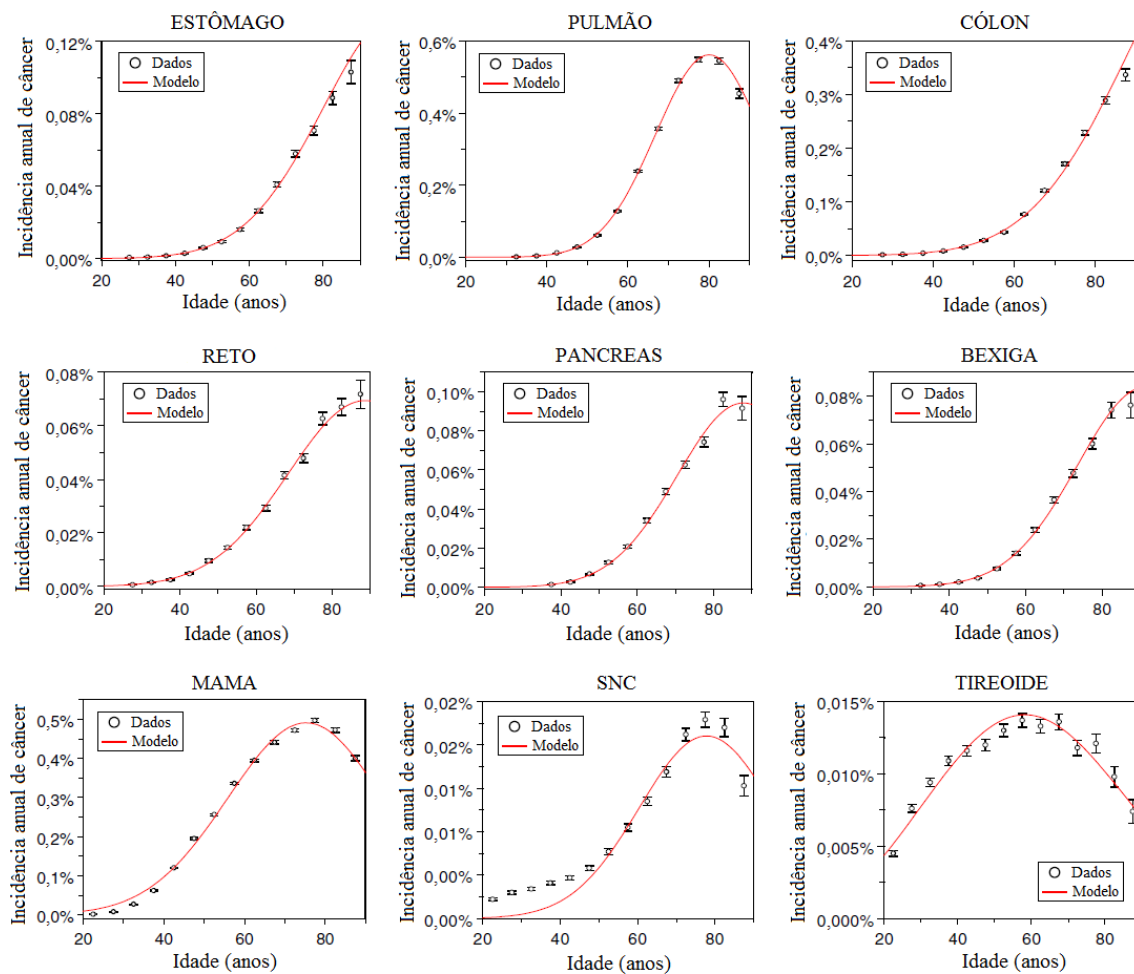


Figura 43. Previsão do modelo para a incidência de câncer de fundo para cada tipo de câncer, a partir do banco de dados do programa SEER (SHURYAK *et al.*, 2009b).

As taxas de incidência de fundo específicas por tipo de câncer foram geralmente bem ajustadas, usando os três parâmetros relevantes  $a$ ,  $b$  e  $c$ . Os valores destes parâmetros (melhor ajuste) são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9. Valores dos parâmetros obtidos do ajuste (melhor ajuste) da incidência de câncer de fundo para vários os tipos de câncer (SHURYAK *et al.*, 2009a). Aqui, SNC: sistema nervoso central; M: masculino; F: feminino.

<b>Câncer</b>	<b>Gênero</b>	<b><math>a \times 10^{-8}</math> (anos<sup>-2</sup>)</b>	<b><math>b</math> (anos<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>c \times 10^{-3}</math> (anos<sup>-2</sup>)</b>
Estômago	M	0,402	0,222	1,10
Pulmão	M	0,00291	0,460	2,91
Cólon	M	1,78	0,204	0,944
Reto	M	1,01	0,217	1,23
Pâncreas	M	0,0732	0,293	1,67
Bexiga	M	0,0600	0,282	1,54
Mama	F	58,1	0,199	1,35
SNC	Ambos	0,243	0,257	1,66
Tiroide	Ambos	120	0,0768	0,669

Posteriormente, o valor de melhor ajuste de  $b$  foi utilizado para o caso de exposição aguda a baixas doses, isto é, no ajuste dos dados de incidência de câncer sólido ( $ERR/Gy$ ) em sobreviventes das bombas atômicas (PRESTON *et al.*, 2007). Assim, a análise foi baseada em 17.448 cânceres primários (incluindo câncer de pele não-melanoma) diagnosticados de 1958 a 1998 entre 105.427 membros do estudo, com estimativas de dose individual e que estavam vivos e não tinham câncer antes de 1958. Este ajuste é mostrado na Figura 44.

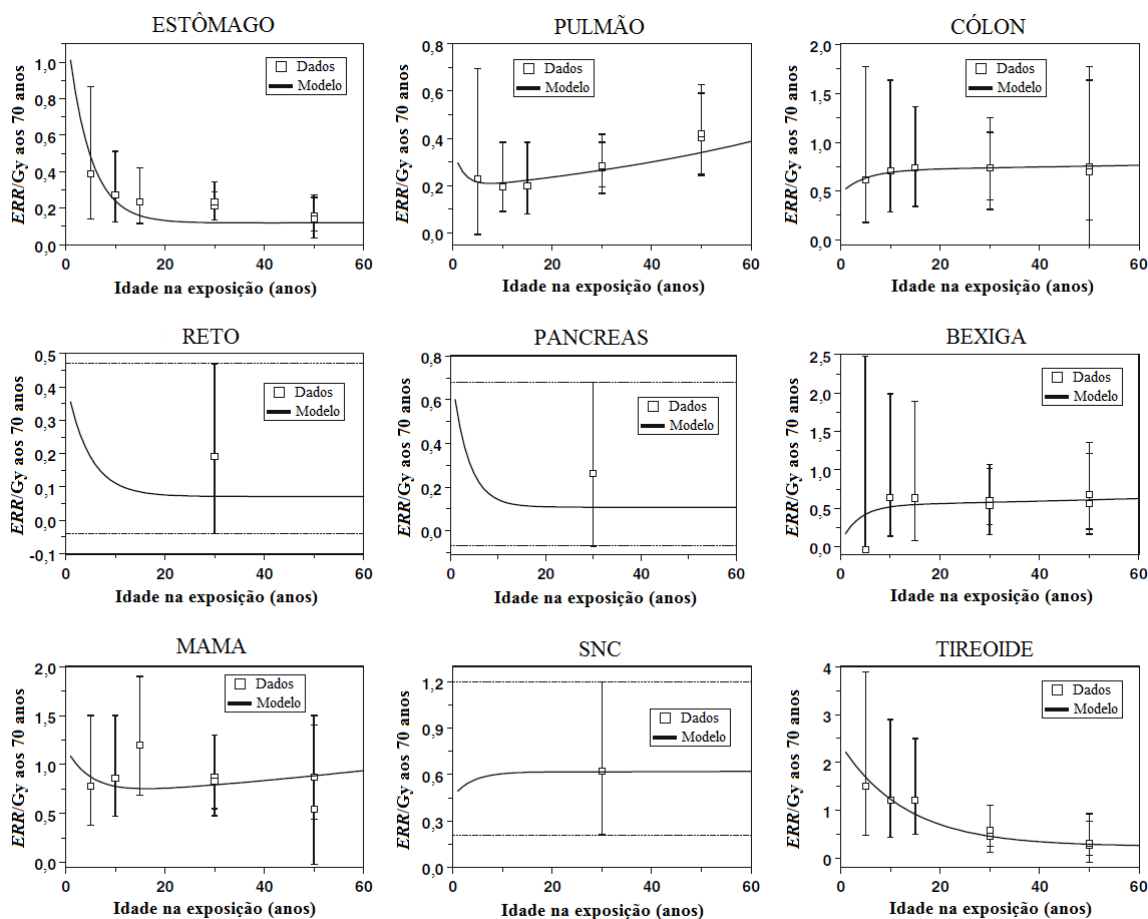


Figura 44. Melhor ajuste do modelo IIP estocástico aos dados de sobreviventes das bombas atômicas (exposição aguda), por tipo de câncer (SHURYAK *et al.*, 2009b).

As estimativas ERR/Gy dos sobreviventes da bomba atômica aos 70 anos, em função da idade da exposição, também foram bem ajustadas para todos os tipos de câncer.

Finalmente, o valor de melhor ajuste de  $b$  foi utilizado no ajuste de dados de  $ERR$  induzido por radioterapia, para cada tipo de câncer, tal como mostrado na Figura 45. Para este trabalho foram de particular interesse os casos de câncer de pulmão e tireoide. O  $ERR$  para neoplasia secundária de pulmão foi de um estudo epidemiológico de 19.046 pacientes com linfoma de Hodgkin, diagnosticados na América do Norte e Europa, que sobreviveram pelo menos 1 ano após a radioterapia, com idade média no tratamento de 48 anos e o tempo médio de latência (antes do diagnóstico da neoplasia secundária) de 11 anos (TRAVIS *et al.*, 2002). Dados adicionais foram extraídos de outro estudo epidemiológico (GILBERT *et al.*, 2003), também diagnosticados na América do Norte e Europa, com idade média no tratamento de 46 anos e o tempo

médio de latência de 8 anos. Em ambos os estudos de câncer de pulmão, os sujeitos eram predominantemente de gênero masculino. O *ERR* para neoplasia secundária de tireoide foi de um estudo epidemiológico de 14.054 pacientes de ambos os sexos, tratados para vários tipos de câncer na infância na América do Norte, que sobreviveram por pelo menos 5 anos, e com idade média na radioterapia de 10 anos e o tempo médio de latência de 15 anos (RONCKERS *et al.*, 2006).

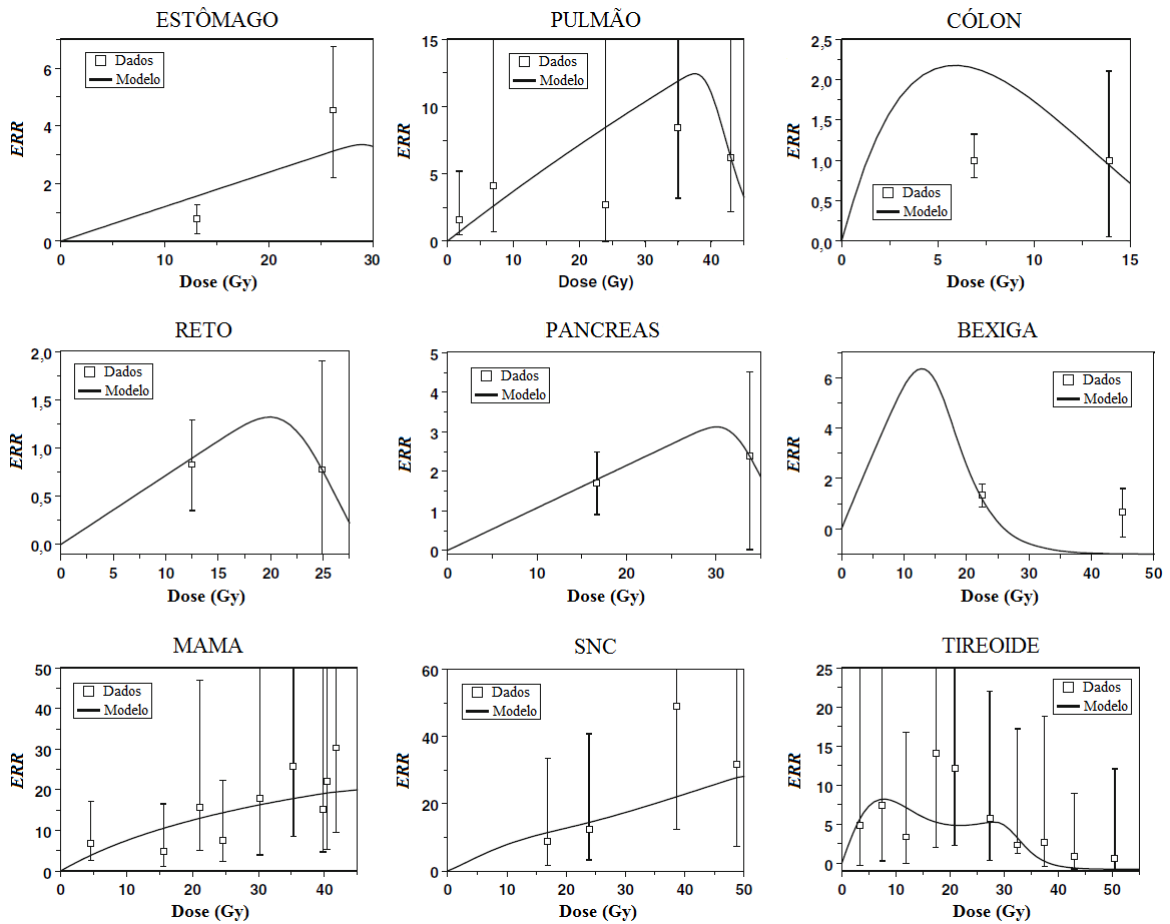


Figura 45. Melhor ajuste do modelo IIP estocástico aos dados de câncer induzido por radioterapia, por tipo de câncer (SHURYAK *et al.*, 2009b).

Os melhores ajustes para os *ERR* induzidos por radioterapia também foram geralmente adequados, como o mostra a Figura 45. Este ajuste gerou valores para os demais parâmetros ajustáveis  $X$ ,  $Y$ ,  $\delta$  e  $Z$ , e são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Valores dos parâmetros obtidos do ajuste (melhor ajuste) para o risco relativo em excesso (*ERR*) induzido por radiação para vários os tipos de câncer (SHURYAK *et al.*, 2009b). Aqui, SNC representa tumores do sistema nervoso central.

<b>Câncer</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b><math>\delta \times 10^{-3}</math></b>	<b><math>\log_{10}Z</math></b>	<b><math>\alpha</math> (Gy<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>\beta</math> (Gy<sup>-2</sup>)</b>	<b><math>\lambda</math> (dia<sup>-1</sup>)</b>
Estômago	6,53	0,120	0,206	3,99	0,25	0,025	0,05
Pulmão	0,860	0,387	9,49	5,61	0,25	0,025	0,05
Cólon	1,71	0,872	0,572	0,760	0,25	0,025	0,10
Reto	2,40	0,0717	0,0193	2,40	0,25	0,025	0,10
Pâncreas	3,12	0,107	0,019	4,16	0,25	0,025	0,10
Bexiga	0,151	0,626	1,68	2,78	0,25	0,025	0,05
Mama	4,75	0,938	3,05	7,00	0,25	0,050	0,05
SNC	1,45	0,620	0,0316	6,72	0,25	0,025	0,10
Tireoide	34,4	0,237	0,0156	4,26	0,30	0,030	0,05

### 3.3 Simulação com PRIMO

A simulação do tratamento pediátrico de linfoma de Hodgkin com radioterapia conformacional 3D foi o planejamento realizado para o paciente 5, devido a que esse paciente foi tratado utilizando o acelerador *Varian CL2300* (modelado no PRIMO), com uma energia nominal de 6 MV, e principalmente devido a que foi utilizado 2 campos de irradiação (numero menor que para os demais pacientes), um anterior (0°) e outro



posterior (180°), para os quais foi também utilizada a técnica *Field in Field*, a colimação foi feita com o *Varian Millenium* com 120 multilâminas de forma estática, tal como é mostrado na Figura 46.

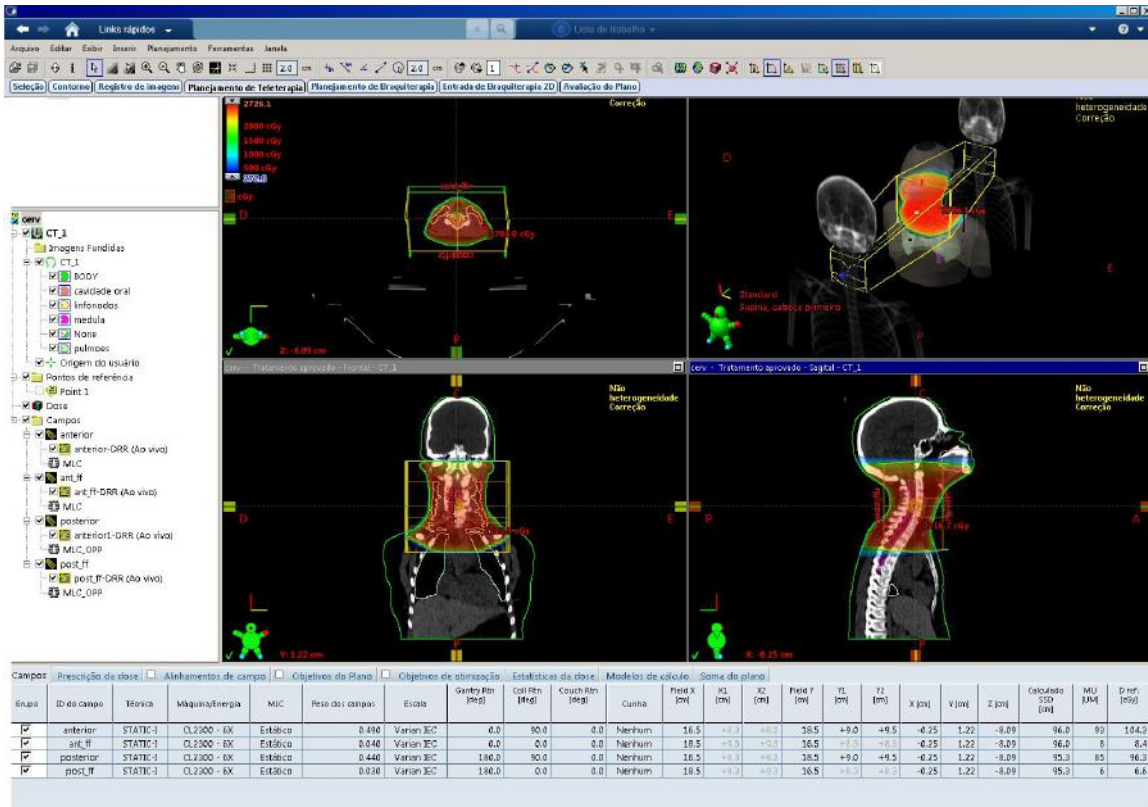


Figura 46. Captura de tela do sistema de planejamento de tratamento Eclipse para o tratamento do paciente 5, mostrando os parâmetros do tratamento.

A dose prescrita para o paciente foi de 25,2 Gy, entregue em 14 frações de 1,8 Gy.

A simulação com o PRIMO corresponde a, primeiro, validar o acelerador linear *Varian CL2300* com a versão 0.1.5.1307 (BRUALLA *et al.*, 2015) e logo simular o tratamento planejado com a versão 0.3.1.1626 (BRUALLA *et al.*, 2018).

### 3.3.1 Validação do Acelerador Linear Varian CL2300

O Acelerador linear *Varian CL2300*, modelado no PRIMO, foi validado para a energia nominal de 6 MV, no modo de fótons, utilizando a versão 0.1.5.1307 do *software*, através da comparação com resultados experimentais, tendo como base os parâmetros dosimétricos do percentual de dose em profundidade (PDP) e perfil de feixe,

a várias profundidades ( $d_{\max} = 1,5, 5$  e  $10$  cm), obtidos em condições de referência, ou seja, para um campo quadrado de dimensões iguais a  $10 \times 10$  cm<sup>2</sup> em um fantoma de água de dimensão igual a  $30 \times 30 \times 30$  cm<sup>3</sup>, considerando a distância fonte superfície (SSD - *source to surface distance*) igual a  $100$  cm.

No PRIMO, primeiramente é criado um novo projeto no qual são definidos o nome do projeto, o tipo de acelerador a ser simulado e o modo de operação, neste trabalho foi escolhido o modelo *Varian Clinac 2300*, no modo fótons. Na Figura 47 são mostrados os elementos a serem definidos em um novo projeto.

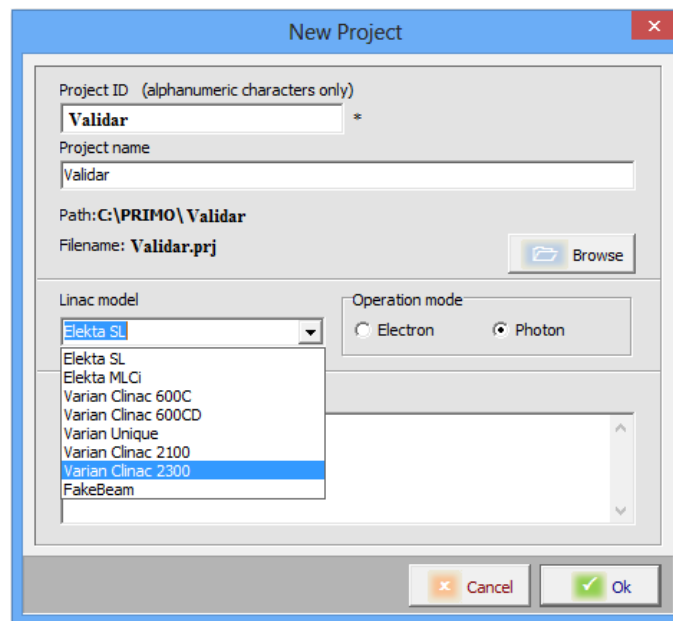


Figura 47. Nova janela de projeto PRIMO.

A configuração da simulação é dividida em duas áreas, os segmentos da simulação (*Simulation Segments*) e a configuração de cada segmento (*Segment Setup*), tal como é mostrado na Figura 48.

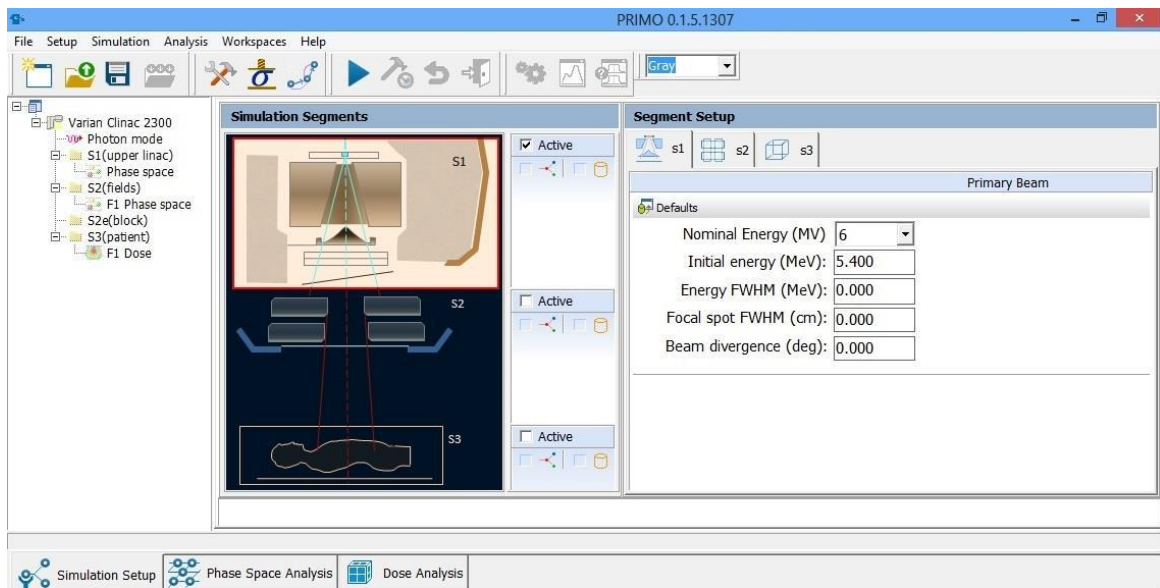


Figura 48. O espaço de trabalho de configuração da simulação do PRIMO, versão 0.1.5.1307.

A área *Segment Setup* permite que os usuários configurem cada segmento da simulação, tal como é mostrado na Figura 49. Assim, no segmento s1 é selecionada a energia nominal do feixe (6 MeV), podendo também ser selecionados outros parâmetros do feixe inicial, tais como, a energia inicial dos elétrons, a largura em energia à meia altura (FWHM), o FWHM do tamanho do ponto focal e a divergência do feixe. No segmento s2 são editados parâmetros de conformação de cada campo de radiação (neste caso um campo a  $0^\circ$ ), tais como inclinação do gantry, colimador e da mesa de tratamento (mantidas em  $0^\circ$ ), a abertura dos *jaws* ( $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ), a posição do isocentro (0,0,0), a distância fonte superfície (SSD = 100 cm, SID, *source to isocenter distance* no PRIMO), além de selecionar o colimador multifolhas (não utilizado na validação do *linac*). No segmento s3, existem dois modelos de geometria disponíveis para cálculo de dose, um fantoma de água homogêneo e um volume (uma estrutura voxelizada) obtido a partir de imagens de tomografia computadorizada (imagens DICOM). Aqui, foi utilizado um fantoma de água de  $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$  com voxels de  $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ cm}^3$ .

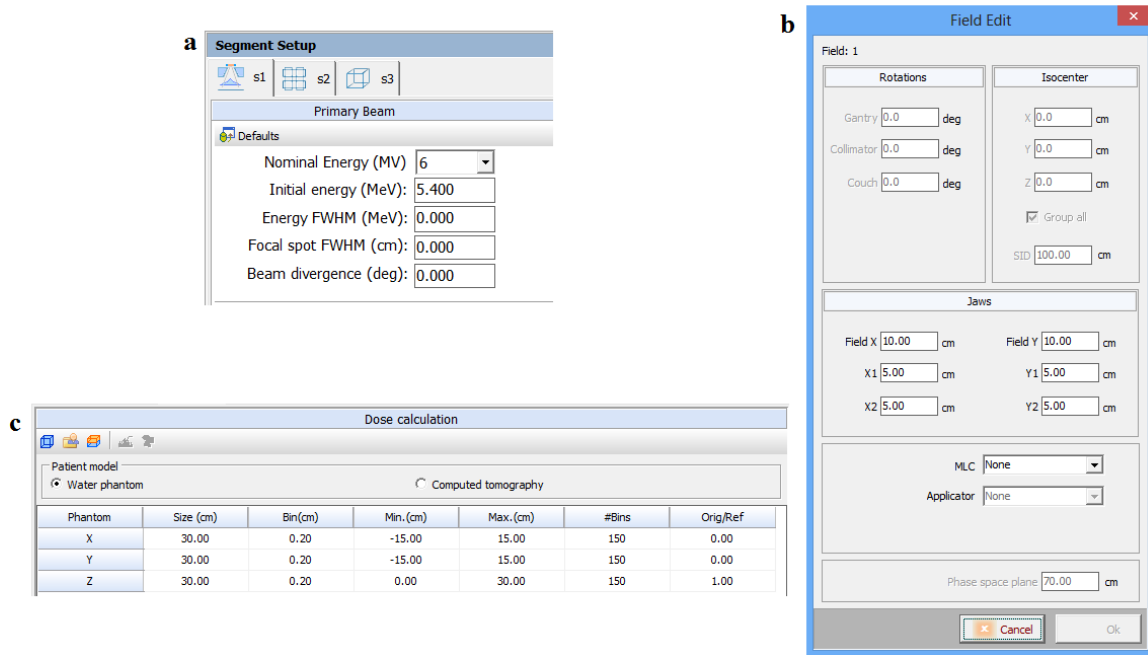


Figura 49. Configuração do *Segment Setup*, para os segmentos s1 (a), s2 (b) e s3 (c).

A área *Simulation Segments* indica, em uma visão esquemática, os segmentos que serão ou foram simulados. Três segmentos são pré-definidos, S1, S2 e S3, tal como mostrado na Figura 50. O segmento S1 simula os componentes superiores fixos do *linac*, o segmento S2 simula os componentes móveis do *linac* (*jaws* e MLC) e o segmento S3 simula a geometria de cômputo da dose (fantoma de água ou uma estrutura voxelizada). O PRIMO permite gerar e importar arquivos de espaço de fase, no formato da IAEA, na parte inferior de S1 e só gerar para posterior simulação, na parte inferior de S2.

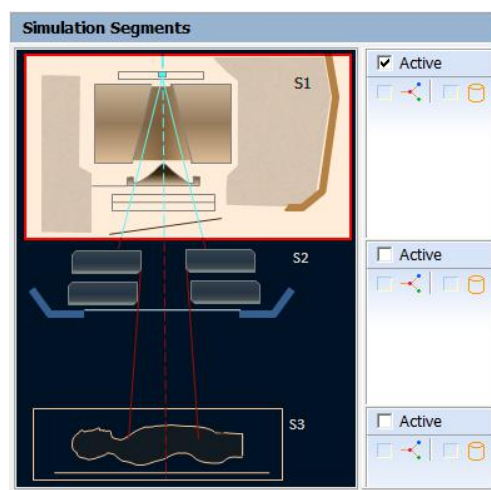


Figura 50. A área *Simulation Segments*, com os três segmentos de simulação.

A configuração da simulação (*Simulation configuration*) permite configurar os parâmetros que governam a simulação, tais como, as sementes do gerador de números aleatórios (*seed*), as condições de parada da simulação (por exemplo, por número de histórias simuladas), a frequência de geração de relatórios de resultados parciais da simulação (*Refresh time*) e o número de núcleos do computador (*Number of parallel processes*) usados, tal como é mostrado na Figura 51.

The image shows a 'Simulation Configuration' dialog box with the following settings:

- Valid for segments: (1)
- Simulation Seeds**
  - Seed 1: 918882992
  - Seed 2: 858672133
- Stop condition: Histories**
  - Histories: 1000000000
  - Time: 4000000 sec
  - Dose uncertainty: 1.00 % (2 sigma)
- Partial Report**
  - Refresh time: 3600 sec
- Simulation Processes**
  - Number of parallel processes: 4
  - (CPU cores detected: 4)

Buttons: Cancel, Ok

Figura 51. Janela Configuração de Simulação.

Várias técnicas de redução de variância estão disponíveis no PRIMO. Estas técnicas incluem: forçando as interações (esquema que aumenta a amostragem de colisões em regiões específicas) de *bremsstrahlung* no alvo do *linac*, *simple splitting* (técnica na qual uma partícula é dividida em várias partes, cada uma sendo seguida individualmente) no fantoma de água ou na estrutura voxelizada, *rotational splitting* e *splitting roulette*. A *rotational splitting* é técnica de redução de variância que tem em conta a redistribuição de partículas segundo o ângulo azimutal. A *splitting roulette* usa qualquer um dos dois modos de divisão seguintes: *simple splitting* ou *selective splitting* (um modo de divisão baseado na distribuição angular de fótons de *bremsstrahlung*). Além disso, a *movable-skins*, usada nos *jaws*, no colimador primário e nos MLC, é

baseada em modificações geométricas que não alteram a forma física das folhas, mas que afetam a maneira lógica pela qual o código de Monte Carlo processa a geometria. Como regra geral, a *splitting roulette* é mais eficiente do que a *rotational splitting* em baixas energias, por isso é o método recomendado para feixes com energias abaixo de 15 MV. Para energias nominais abaixo de 15 MV (no modo de fóton) se recomenda usar a *splitting roulette* para S1. Para energias nominais acima de 15 MV, *rotational splitting* é geralmente mais eficiente. Em relação à simulação de S3 é utilizado um *splitting factor* de 100. Na Figura 52 é mostrada a janela de configuração de redução de variância, onde a *splitting roulette* é ajustada ao tamanho do campo.

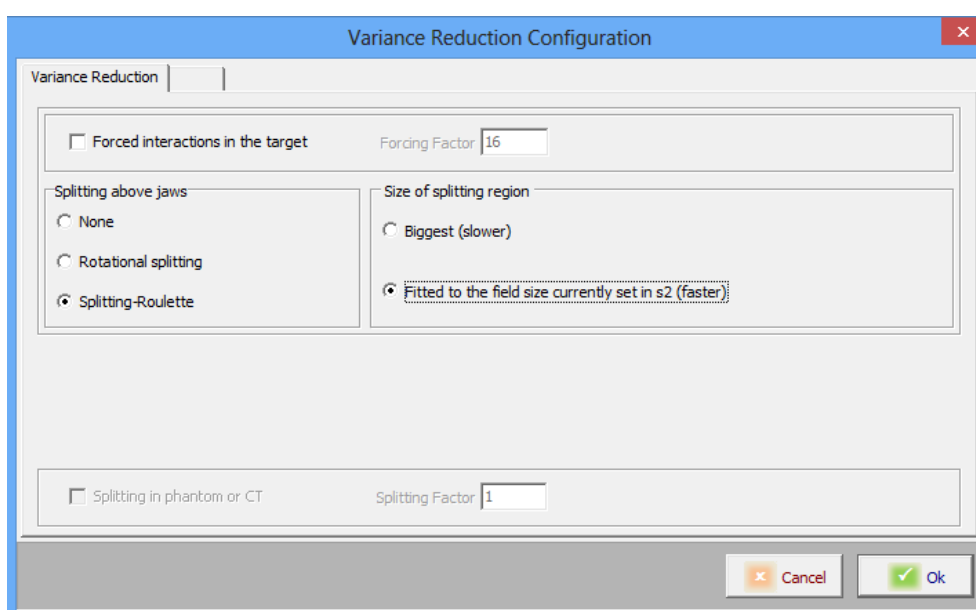


Figura 52. Janela de configuração da redução de variância.

O código PENELOPE exige definir um conjunto de parâmetros da simulação que determinam o equilíbrio entre velocidade e precisão, chamados de parâmetros de transporte. PRIMO proporciona valores predeterminados para este conjunto de parâmetros. No entanto, os usuários podem modificar o conjunto padrão editando a tabela encontrada na opção *configure transport parameters* no menu principal. Neste trabalho foram utilizados os parâmetros predeterminados mostrados na Figura 53.

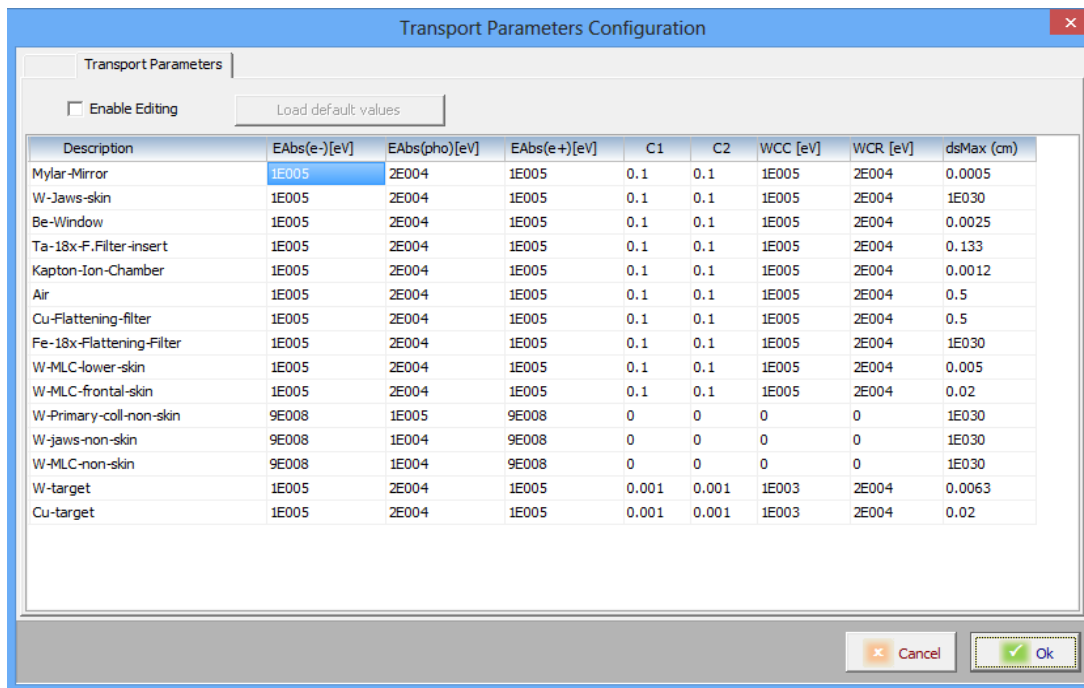


Figura 53. Caixa de diálogo para configurar os parâmetros de transporte.

Quando a configuração da simulação estiver concluída e salva, se dá início à simulação. A janela de execução é dividida em dois painéis. O painel superior apresenta o status de cada processo em execução e o status geral, incluindo o tempo decorrido desde que o processo começou a ser executado, o tempo estimado de execução, o número de histórias simulados, a velocidade em histórias/segundo e o percentual de execução. Os resultados integrados da simulação mostrados no status geral (*Overall*) são a combinação estatística dos resultados obtidos em todos os núcleos de simulação. O painel inferior mostra o arquivo de *log* correspondente ao processo selecionado no painel superior. O arquivo de *log* é gerado durante a execução e contém os parâmetros de entrada da simulação e a saída de PENEASYLINAC e PENEASY gerados durante sua execução. A janela de execução é mostrada na Figura 54.

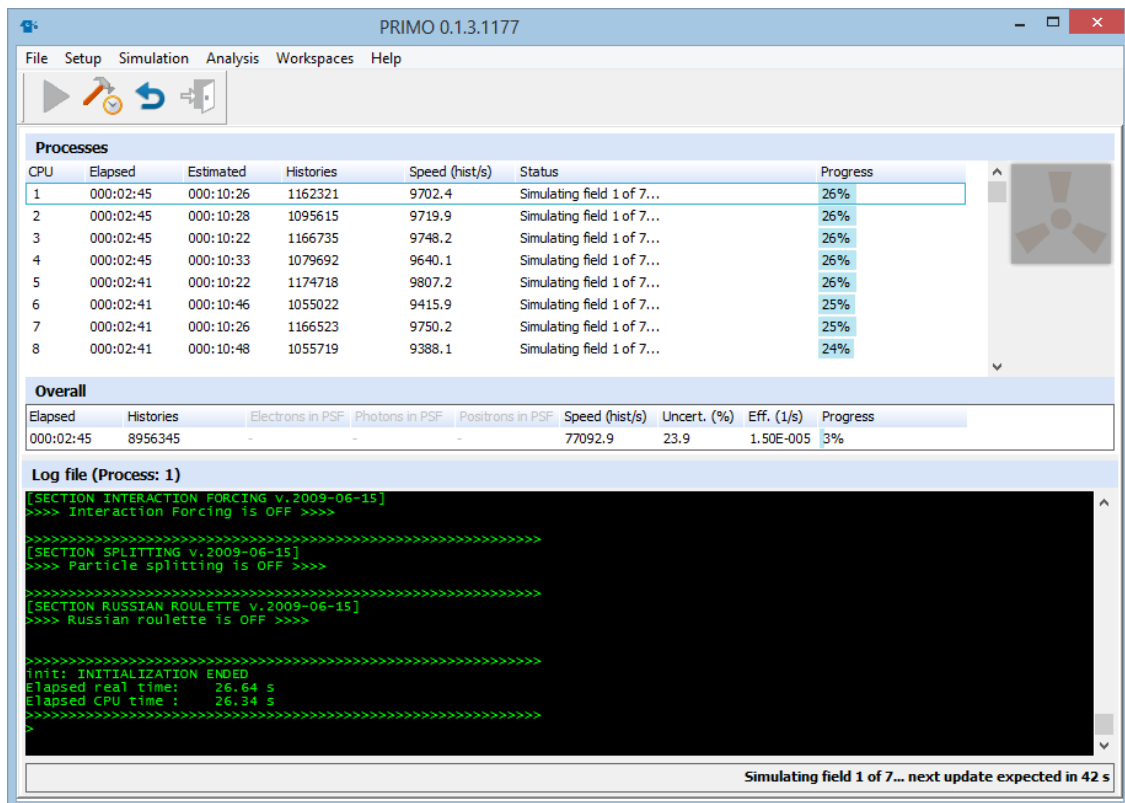


Figura 54. Janela de simulação para o PRIMO, versão 0.1.5.1307.

Assim, neste trabalho, primeiramente foi gerado um espaço de fase na parte inferior de S1, que logo é utilizado como fonte para simular os segmentos S2 e S3 em conjunto, e obter a distribuição de dose no fantoma de água. Logo, é possível comparar este resultado com o obtido da validação do acelerador linear com medidas experimentais.

### 3.3.2 Simulação do tratamento

A simulação do tratamento (paciente 5) foi realizada com a versão 0.3.1.1626 do PRIMO, que em comparação com a versão 0.1.5.1307, permite realizar a simulação utilizando o DPM (*Dose Planning Method*), versão 1.1. O DPM é um programa para simulação rápida de Monte Carlo (*fast Monte Carlo simulation*) do transporte acoplado de elétrons e fótons (SEMPAU *et al.*, 2000). O DPM foi projetado como um algoritmo rápido para transporte de elétrons e fótons dentro da geometria do paciente. Para o transporte de elétrons, ele aproveita os baixos números atômicos encontrados no corpo humano e não é adequado para alguns dos materiais encontrados no cabeçote do acelerador como, por exemplo, o tungstênio. Consequentemente, o PRIMO permite a simulação com o DPM somente para feixes de fótons. Nos volumes de ar, o DPM pode



produzir grandes incertezas ou resultados enviesados, no entanto, isso não afeta a distribuição da dose registrada nos tecidos. O DPM só pode simular os segmentos combinados S1 e S2. Além disso, O DPM utiliza todos os núcleos disponíveis no computador.

## Procedimento

No PRIMO, como na validação do acelerador linear CL 2300, é criado um novo projeto. Na Figura 55 são mostrados os elementos a serem definidos em um novo projeto.

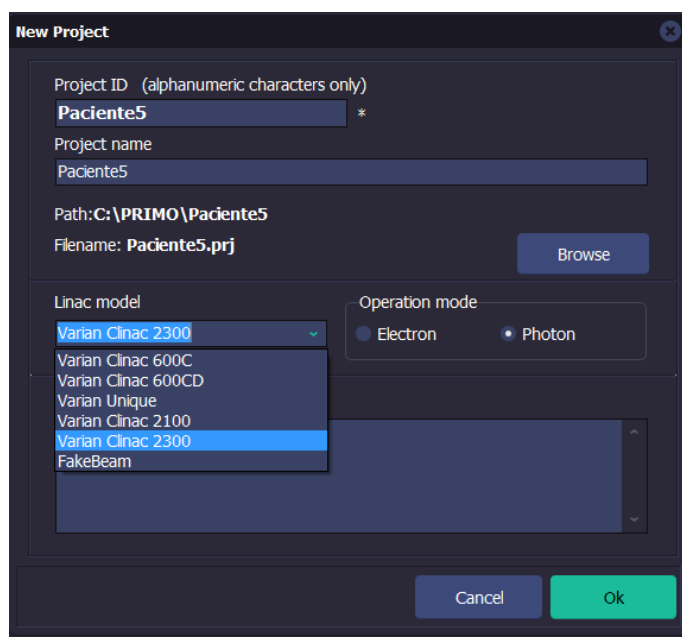


Figura 55. Janela do novo projeto, em que é feita a escolha do modelo do *linac*, Varian Clinac 2300, e o modo de operação, fótons.

A configuração da simulação tal como na versão utilizada para validar o acelerador linear Varian Clinac 2300, é dividida em duas áreas, os segmentos da simulação (*Simulation Segments*) e a configuração de cada segmento (*Segment Setup*), tal como é mostrado na Figura 56.

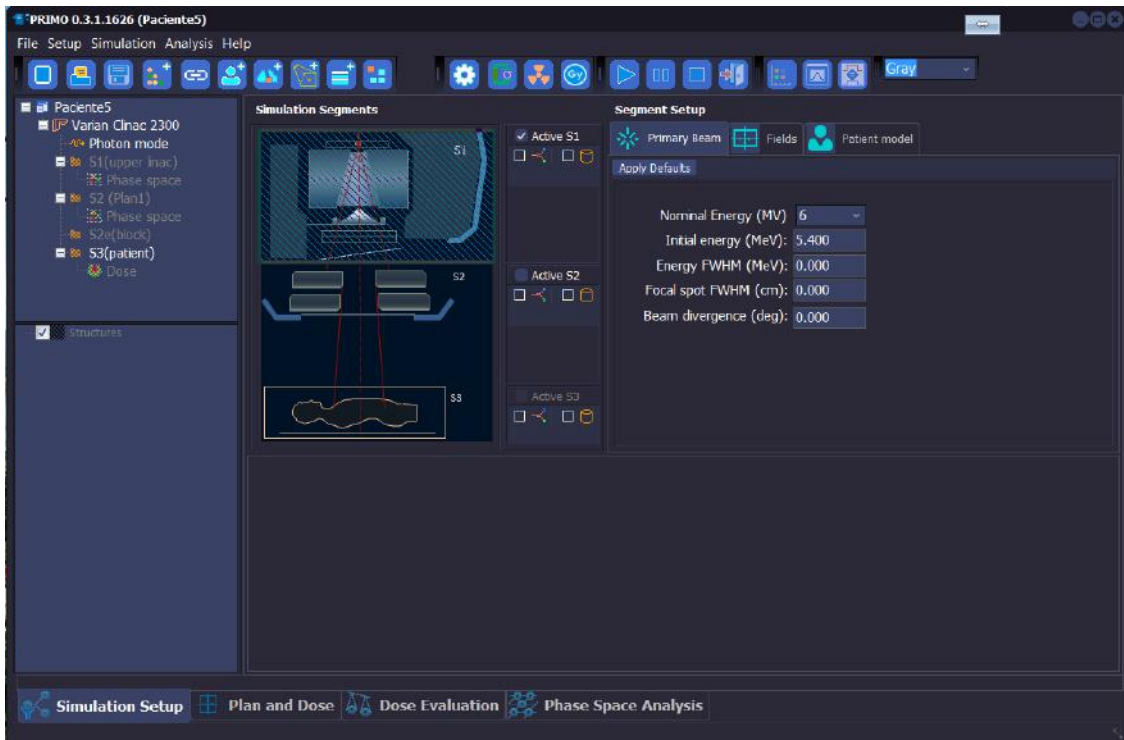


Figura 56. O espaço de trabalho de configuração da simulação do PRIMO, versão 0.3.1.1626.

As imagens de tomografia computadorizada (CT - *Computed Tomography*), no formato DICOM-CT, são importadas ao PRIMO, tal como mostrado na Figura 57.

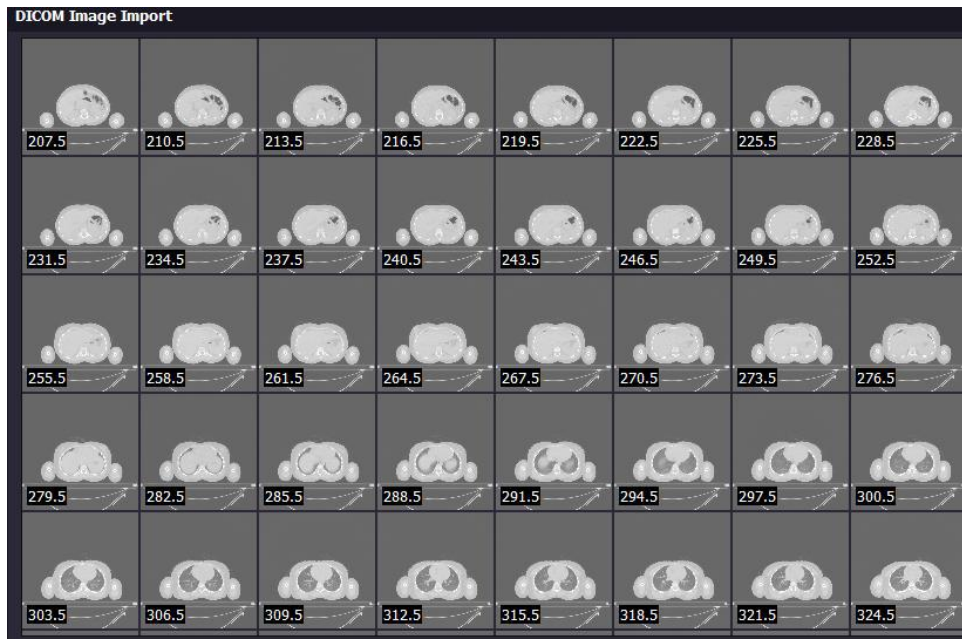


Figura 57. Caixa de diálogo de importação das imagens de tomografia computadorizada.

As estruturas delineadas no sistema de planejamento são importadas ao PRIMO a partir do objeto DICOM RT Structure. A Figura 58 mostra a caixa de diálogo com os contornos do delineamento em cada plano da imagem e uma lista de estruturas. Neste caso foram importados: os linfonodos, que corresponde ao PTV, os pulmões e a tireoide (Thyroid na figura). Cabe mencionar que inicialmente a tireoide não se encontrava delineada e, portanto, não foi considerada no momento do planejamento do tratamento.

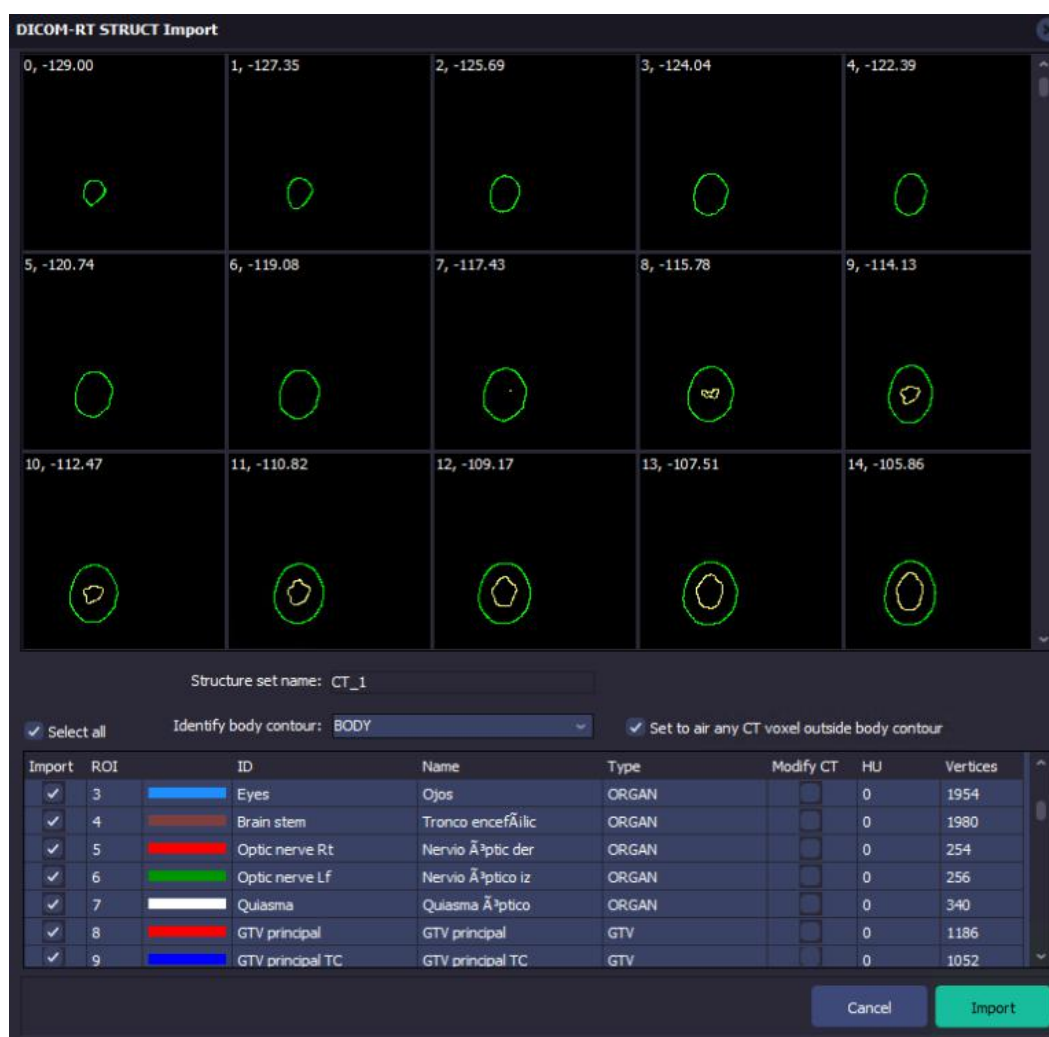


Figura 58. Caixa de diálogo para importar as estruturas delineadas

O plano de tratamento é importado a partir do objeto DICOM-RT Plan. Na Figura 59 pode-se observar a importação do plano de tratamento, assim como a escolha do modelo do colimador multilâminas, neste caso o millenium 120 MLC da Varian.

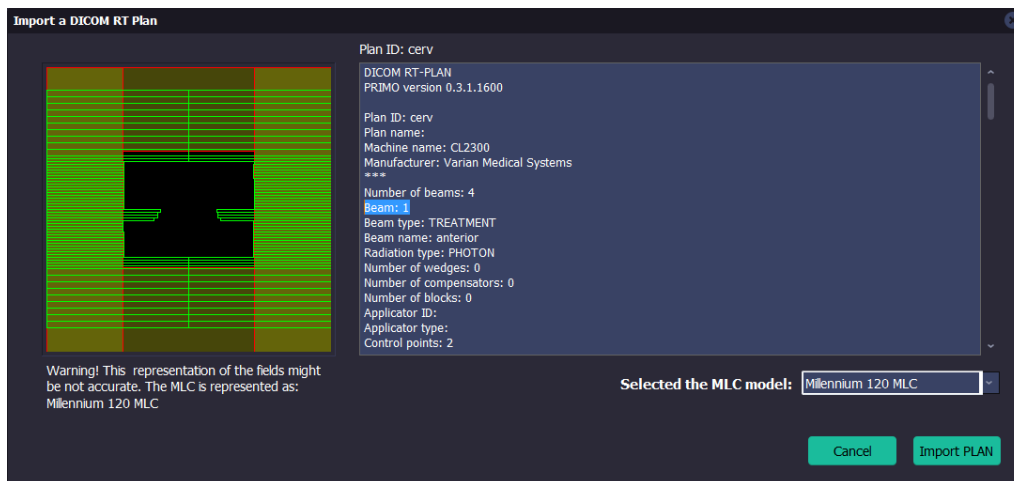


Figura 59. Caixa de diálogo para importar o plano de tratamento.

A geometria voxelizada para a simulação é gerada a partir das imagens de tomografia previamente importadas. A segmentação de volume é feita atribuindo um material, isto é, a densidade, a um intervalo de números de CT ou número de *Hounsfield*, utilizando a curva de calibração do tomógrafo. Neste estudo é utilizada a curva de calibração padrão, apresentada pelo PRIMO. Na Figura 60 se observa a caixa de diálogo para a segmentação das imagens de tomografia computadorizada e geração da geometria voxelizada.

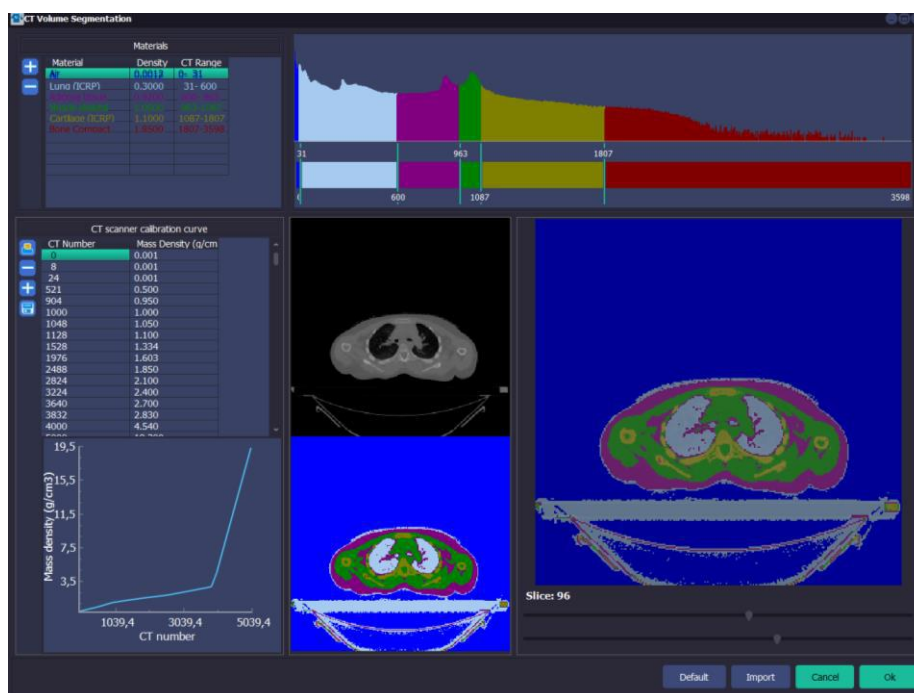


Figura 60. Caixa de diálogo para a segmentação das imagens de tomografia computadorizada, e geração da geometria voxelizada.

As configurações dos segmentos da simulação são obtidas a partir do objeto DICOM-RT Plan, e são mostradas na Figura 61. A energia nominal do feixe é escolhida no segmento s1 (*primary beam*). No segmento correspondente a s2 (*Fields*), é mostrada informação referente ao plano de tratamento, tal como, o tamanho do campo, os ângulos do *gantry* e do colimador, a abertura dos *jaws*, a posição do isocentro, etc. No segmento referente a s3 (*Patient model*) são mostrados os parâmetros mais relevantes da geometria voxelizada, isto é, as dimensões do volume, o tamanho e número de voxels em cada direção espacial.

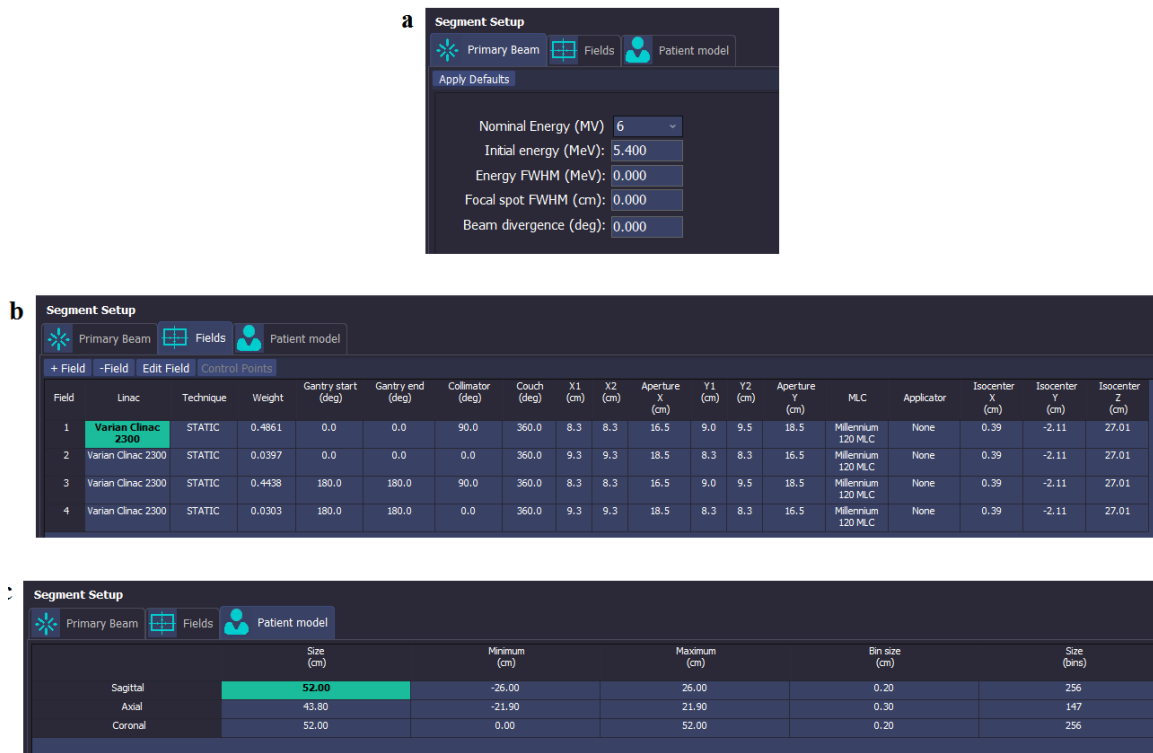


Figura 61. Segmentos de configuração da simulação para o paciente 5. Em s1 (a), é escolhida a energia nominal do feixe, 6 MV. Em s2 (b), 2 campos (0 e 180°), cada um utilizando a técnica *Field in Field*. Em s3 (c), as dimensões da estrutura voxelizada e o tamanho do voxel.

A configuração dos parâmetros que controlam a simulação permite definir o mecanismo de simulação (penEasy/PENELOPE ou DPM), as sementes (*seed*) do gerador de números aleatórios, as condições de parada da simulação (número de histórias, tempo ou incerteza na dose), a frequência do relatório de resultados parciais

da simulação (*refresh time*) e o número de núcleos do processador usados (no modo DPM utiliza todos os núcleos), tal como mostrado na Figura 62.

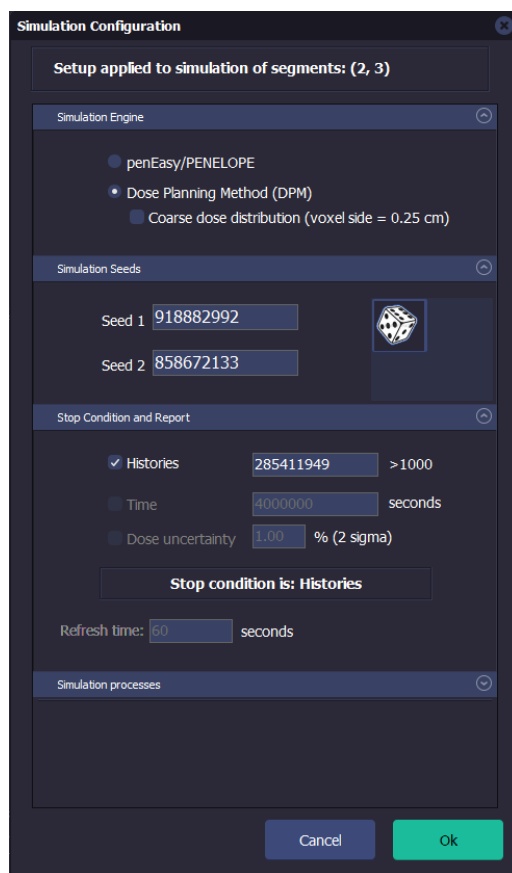


Figura 62. Caixa de diálogo para configurar as opções de simulação. O DPM é utilizado para simular os segmentos S1 e S2 em conjunto.

As técnicas de redução de variância para a versão do PRIMO utilizada na simulação do tratamento são as mesmas que as utilizadas na validação do acelerador linear *Varian CL 2300* (Figura 63). Além disso, duas técnicas de redução de variância são usadas em simulações com o DPM. A primeira, *Moveable-skins* (aplicadas nos *jaws* e nos MLC), é aplicada *by default* e não é configurável pelo usuário e a segunda, *simple splitting* é aplicada na geometria voxelizada. Um *splitting factor* de 300 para DPM geralmente funciona bem e é o valor utilizado neste trabalho para uma simulação conjunta de S2 e S3.

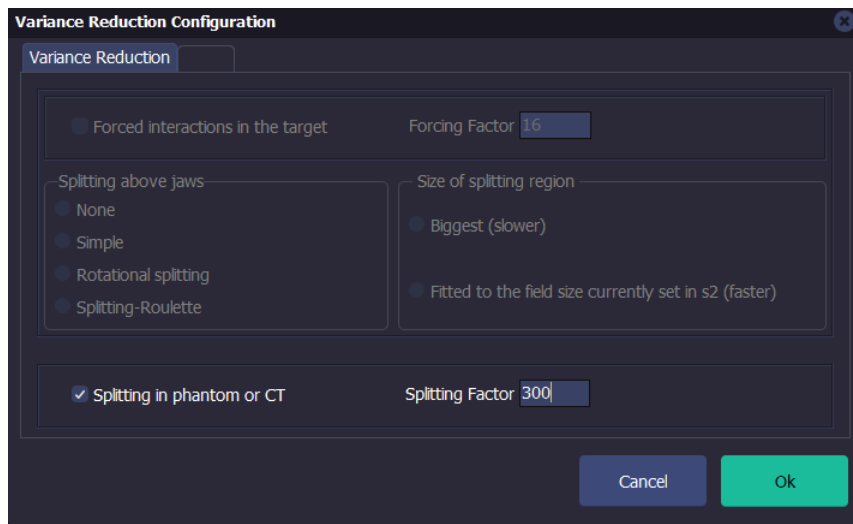


Figura 63. Caixa de diálogo de configuração das técnicas de redução de variância.

Na configuração dos parâmetros de transporte da simulação foram utilizados os parâmetros predeterminados, tal como é mostrado na Figura 64.

Description	EAbs(e-)[eV]	EAbs(pho)[eV]	EAbs(e+)[eV]	C1	C2	WCC [eV]	WCR [eV]	dsMax (cm)
Mylar-Mirror	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	0.0005
W-Jaws-skin	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	1E030
Be-Window	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	0.0025
Ta-18x-F.Filter-insert	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	0.133
Kapton-Ion-Chamber	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	0.0012
Air	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	0.5
Cu-Flattening-filter	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	0.5
Fe-18x-Flattening-Filter	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	1E030
W-MLC-lower-skin	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	0.005
W-MLC-frontal-skin	2E005	5E004	2E005	0.1	0.1	2E005	2E005	0.02
W-Primary-col-non-skin	9E008	5E004	9E008	0	0	0	0	1E030
W-jaws-non-skin	9E008	5E004	9E008	0	0	0	0	1E030
W-MLC-non-skin	9E008	5E004	9E008	0	0	0	0	1E030
W-target	2E005	5E004	2E005	0.001	0.001	2E005	2E005	0.0063
Cu-target	2E005	5E004	2E005	0.001	0.001	2E005	2E005	0.02

Figura 64. Caixa de diálogo para configurar os parâmetros de transporte.

Quando a configuração da simulação estiver concluída e salva, se dá início à simulação. A janela de execução do DPM exibe o ponto de controle atual sendo processado, o tempo decorrido desde o início da simulação, o número de histórias simuladas, a incerteza estatística e a barra de progresso, tal como mostrado na Figura 65.

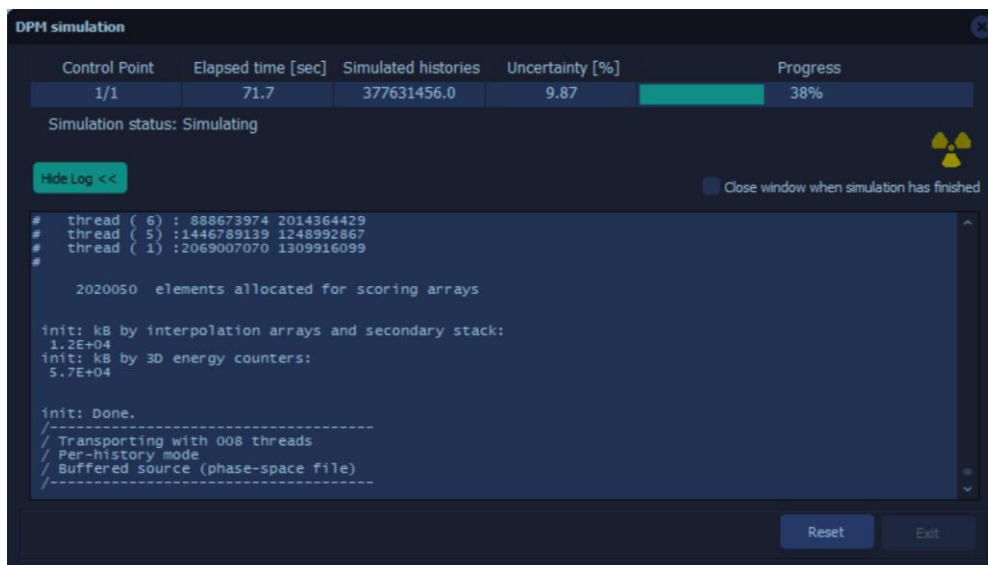


Figura 65. Janela de simulação para o DPM.

Assim, neste trabalho, primeiramente foi gerado um espaço de fase na parte inferior de S1, que logo é utilizado como fonte para simular utilizando o DPM, os segmentos S2 e S3 de forma conjunta, e obter a distribuição de dose na estrutura voxelizada. Logo, é possível comparar este resultado com a distribuição de dose obtida do sistema de planejamento Eclipse, importando ao PRIMO o objeto DICOM RT Dose e também comparar o a estimativa do risco de indução de neoplasia secundária de pulmão e tireoide a partir de estas duas distribuições de dose.



## CAPÍTULO 4

### RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nas seções seguintes são apresentados os resultados referentes ao estudo dosimétrico dos tratamentos de linfoma de Hodgkin com radioterapia conformacional 3D realizados no INCA, avaliando os HDV de regiões como o volume alvo (PTV) e órgãos de risco como pulmão e tireoide. Além disso, é apresentada a estimativa do risco de neoplasia secundária de pulmão e tireoide, utilizando os modelos de competição, mecanicista e de iniciação, inativação e proliferação/repovoamento (IIP) e a simulação de um dos tratamentos com o PRIMO e para o qual foi realizada a comparação com o sistema de planejamento em termos da avaliação dosimétrica e risco de neoplasia secundária.

#### 4.1 Análise dosimétrica

A análise dosimétrica do tratamento planejado foi baseada no estudo da cobertura de dose no volume alvo de planejamento (PTV) e da dose nos órgãos de risco (pulmão e tireoide), a partir dos HDV cumulativos em cada caso, utilizando os parâmetros dose-volume.

#### PTV

Para o caso da cobertura de dose no PTV, a análise foi feita levando em consideração os índices de conformidade (*CI*) e homogeneidade da dose (*HI*), dados pelas equações 1 e 2 (Seção 2.1.5), respectivamente, a partir dos parâmetros dose-volume obtidos do HDV. A Figura 66 mostra o HDV cumulativo do PTV dos nove pacientes submetidos à análise.

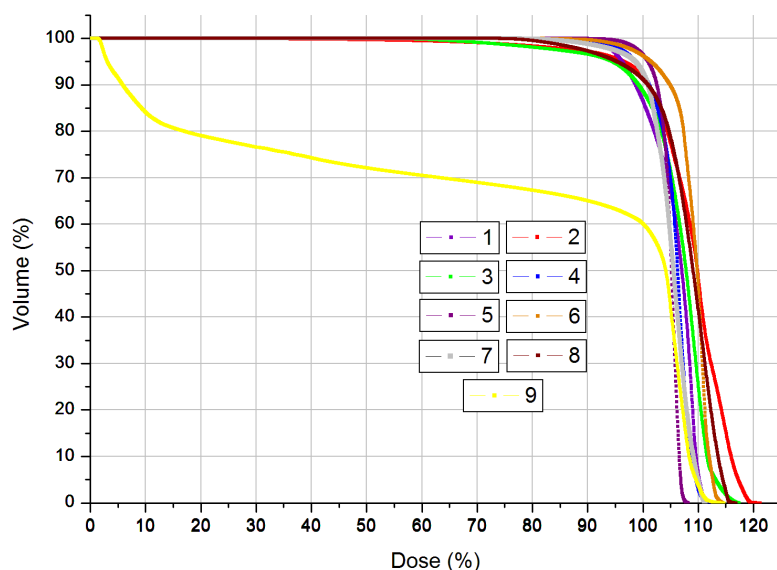


Figura 66. Histogramas dose-volume cumulativo do PTV.

Os parâmetros dosimétricos obtidos para o PTV, tais como, dose média ( $D_{media}$ ),  $V_{95\%}$ ,  $V_{107\%}$ ,  $CI$ ,  $D_{2\%}$ ,  $D_{98\%}$ ,  $D_{50\%}$  e  $HI$ , além do volume do PTV ( $V_{PTV}$ ), são mostrados na Tabela 11.

Tabela 11. Parâmetros dosimétricos do PTV. (Pac, paciente).

<b>Pac</b>	<b><math>V_{PTV}</math> (<math>cm^3</math>)</b>	<b><math>D_{media}</math> (Gy)</b>	<b><math>V_{95\%}</math> (%)</b>	<b><math>V_{107\%}</math> (%)</b>	<b><math>CI</math></b>	<b><math>D_{2\%}</math> (Gy)</b>	<b><math>D_{98\%}</math> (Gy)</b>	<b><math>D_{50\%}</math> (Gy)</b>	<b><math>HI</math></b>
1	1085,5	26,61	96,85	50,91	0,97	27,91	23,67	26,98	0,16
2	1179,1	25,36	95,74	68,45	0,96	27,70	19,57	25,72	0,32
3	953,4	26,74	94,66	57,54	0,95	28,95	20,37	27,18	0,32
4	919,5	24,69	99,15	35,60	0,99	25,82	22,30	24,88	0,14
5	85,0	26,41	99,60	3,28	0,99	27,00	24,84	26,51	0,08
6	462,0	27,44	98,79	83,12	0,99	28,51	24,48	27,68	0,15
7	801,5	21,00	97,43	30,88	0,97	22,12	18,67	21,11	0,16
8	585,6	21,34	95,16	66,97	0,95	22,79	17,35	21,60	0,25
9	369,7	19,55	63,26	22,13	0,63	27,90	0,56	26,25	1,01

A Tabela 11 mostra uma melhor cobertura do alvo no planejamento do tratamento dos pacientes com 4, 5 e 6 com  $CI$  de 0,99 e com  $HI$  de 0,14, 0,08, 0,15,

respectivamente. No entanto, uma pior cobertura foi para o paciente 9, com  $CI$  de 0,63 e  $HI$  de 1,01. Além disso, em geral, a falta de conformidade nesses planos foi demonstrada pelo alto valor do parâmetro  $V_{107\%}$ , exceto no caso do paciente 5, que apresenta o menor volume do PTV e os melhores parâmetros dosimétricos.

## Pulmão

Como parte do estudo dosimétrico, os HDV cumulativo e diferencial do pulmão também foram analisados. Na Figura 67 podem-se observar os HDV cumulativos para este órgão.

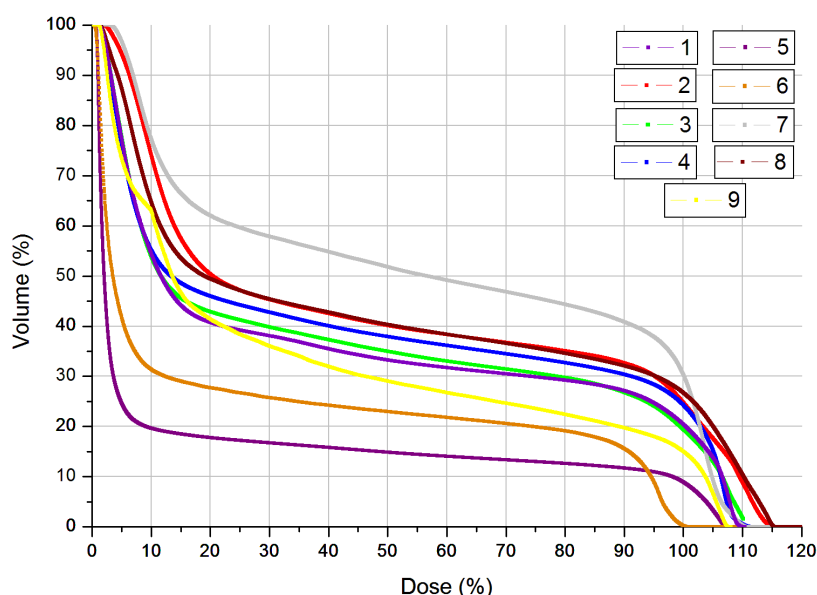


Figura 67. Histogramas dose-volume cumulativo de pulmão.

A análise foi feita levando em consideração a dose máxima ( $D_{\max}$ ), mínima ( $D_{\min}$ ), média ( $D_{\text{média}}$ ) e parâmetros dose-volume, tais como,  $V_{5\text{Gy}}$  (%),  $V_{10\text{Gy}}$  (%),  $V_{15\text{Gy}}$  (%) e  $V_{20\text{Gy}}$  (%), que representam a porcentagem de volume do pulmão que recebe 5, 10, 15 e 20 Gy, respectivamente. Estes parâmetros dosimétricos, além do volume do pulmão são mostrados na Tabela 12.

Tabela 12. Parâmetros dose-volume para pulmão.

Paciente	Volume (cm <sup>3</sup> )	D <sub>max</sub> (Gy)	D <sub>min</sub> (Gy)	D <sub>media</sub> (Gy)	V <sub>5Gy</sub> (%)	V <sub>10Gy</sub> (%)	V <sub>15Gy</sub> (%)	V <sub>20Gy</sub> (%)
1	2486	27,82	0,27	9,88	40,82	35,55	31,79	29,31
2	1404,5	27,31	0,44	11,21	49,23	41,84	37,66	33,98
3	1945,7	28,45	0,28	10,13	42,95	37,37	33,09	29,86
4	2003,3	26,22	0,28	10,07	45,47	39,41	35,45	31,55
5	981,1	27,11	0,14	4,35	17,79	15,85	14,09	12,68
6	2402,9	25,53	0,08	6,17	27,74	24,28	21,86	19,24
7	763,6	22,18	0,54	11,34	59,66	51,82	45,66	30,38
8	646,5	22,88	0,26	9,33	47,03	40,22	35,46	25,71
9	994,1	27,24	0,28	8,89	41,53	32,07	26,86	22,57

O parâmetro V<sub>20Gy</sub> para o pulmão é um parâmetro dosimétrico que serve para identificar o risco de pneumonia induzida por radiação. O parâmetro geralmente aceito em uso clínico é V<sub>20Gy</sub> < 30 a 35%, ou uma dose média no pulmão (MLD - *mean lung dose*) < 20 a 23 Gy, para manter o risco de pneumonite sintomática primária < 20% em pacientes adultos (RODRIGUES *et al.*, 2013; MARKS *et al.*, 2010). Também foi reportado o uso do parâmetro V<sub>20Gy</sub> ≤ 33,5 % e dose média ≤ 13.5 Gy (CELLA *et al.*, 2013).

No caso de pacientes pediátricos, isso é menos claro. Em um estudo sobre a incidência de pneumonite por radiação em crianças submetidas à radioterapia para o linfoma de Hodgkin (LH), foi observada a ocorrência desta doença apenas em pacientes com MLD > 12,4 Gy, V<sub>5Gy</sub> > 66%, V<sub>10Gy</sub> > 55%, V<sub>15Gy</sub> > 45% e V<sub>20Gy</sub> > 32% (LEWIS *et al.*, 2018). No entanto, em algum caso mais conservador pode ser utilizado os parâmetros V<sub>20Gy</sub> < 20 %, V<sub>15Gy</sub> < 33 % com um MLD < 20Gy (NARDONE *et al.*, 2015).

O parâmetro V<sub>20Gy</sub>, neste estudo, variou entre 12,68 e 33,98 %, enquanto que o MLD variou entre 4,35 e 11,34 Gy. As restrições dose-volume foram maiores para o paciente 7, exceto para o parâmetro V<sub>20Gy</sub>, cujo maior valor é apresentado pelo paciente 2. O paciente 5 apresentou menores restrições dose-volume, em comparação com outros

pacientes. Esta diferença é observada graficamente na Figura 67.

Na Figura 68, são mostrados os HDV diferencial de pulmão.

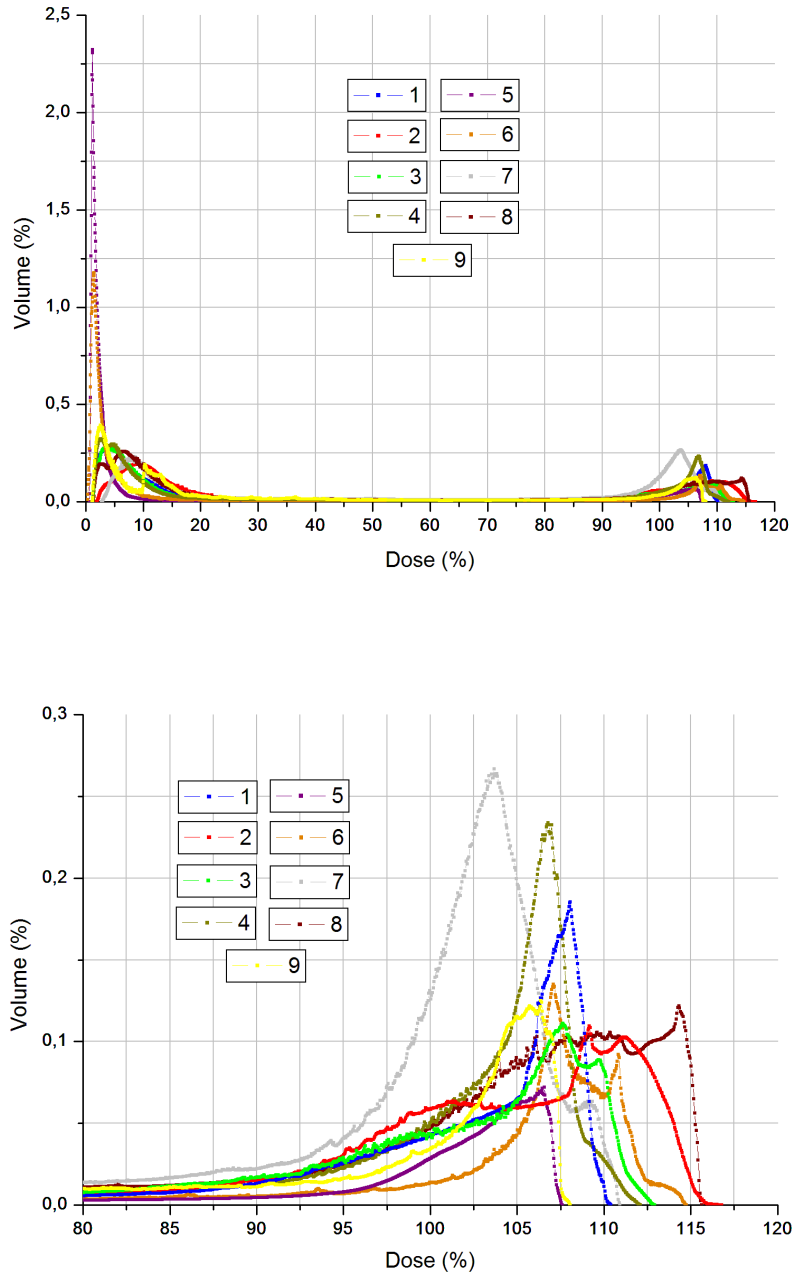


Figura 68. Histograma dose-volume diferencial de pulmão, para todos os intervalos de dose (abaixo) e para a região de altas doses (acima).

Os HDV diferencial de pulmão apresentam uma distribuição claramente estabelecida, com dois picos, um a altas doses (maior que a dose prescrita), que se corresponde com a região do pulmão dentro do campo de tratamento, e outro a baixas

doses, que corresponde à região do pulmão fora do campo de tratamento. A região de alta dose em conjunto com a relação dose-resposta, influencia no risco de neoplasia secundária de pulmão entre estes pacientes.

## Tireoide

Como parte do estudo dosimétrico, os HDV cumulativo e diferencial da tireoide também foram analisados. Na Figura 69 podem-se observar os HDV cumulativos para este órgão.

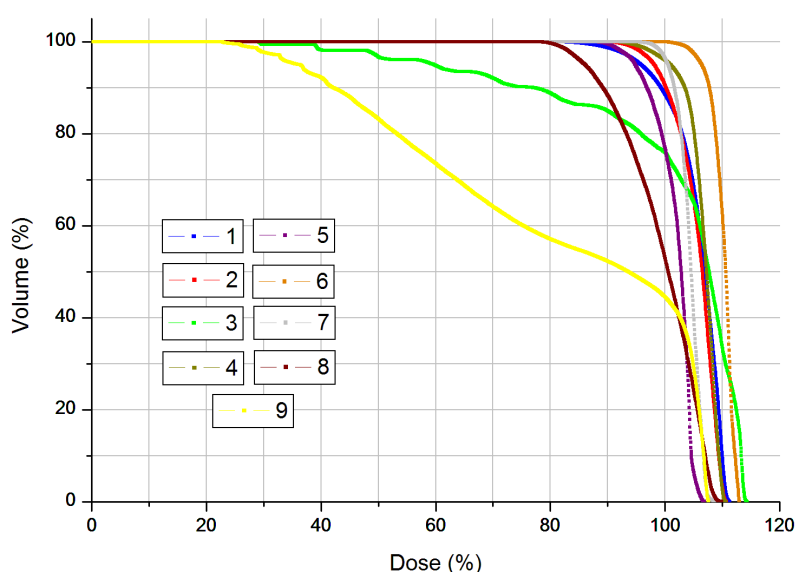


Figura 69. Histogramas dose-volume cumulativo de tireoide.

Como foi mencionado, a tireoide não se encontrava delineada em nenhum dos pacientes, motivo pelo qual não foi levada em conta no momento do planejamento do tratamento. Assim, os HDV cumulativos para esse órgão apresentam a mesma forma que o HDV para o PTV. A análise foi realizada levando em consideração a dose máxima ( $D_{max}$ ), mínima ( $D_{min}$ ), média ( $D_{média}$ ) e parâmetros dose-volume, tais como,  $V_{5Gy}$  (%),  $V_{10Gy}$  (%),  $V_{15Gy}$  (%) e  $V_{20Gy}$  (%), que representam a porcentagem de volume da tireoide que recebe 5, 10, 15 e 20 Gy, respectivamente. Esses parâmetros dosimétricos, além do volume da tireoide são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13. Parâmetros dose-volume para a tireoide.

Paciente	Volume (cm <sup>3</sup> )	D <sub>max</sub> (Gy)	D <sub>min</sub> (Gy)	D <sub>media</sub> (Gy)	V <sub>5Gy</sub> (%)	V <sub>10Gy</sub> (%)	V <sub>15Gy</sub> (Gy)	V <sub>20Gy</sub> (%)
1	8,95	28,07	19,79	26,64	100	100	100	100
2	7,17	25,92	20,61	24,71	100	100	100	100
3	5,79	28,82	6,39	25,54	100	98,88	95,65	90,15
4	8,60	25,89	21,19	24,96	100	100	100	100
5	3,34	26,94	22,09	25,66	100	100	100	100
6	6,01	28,48	24,98	27,77	100	100	100	100
7	3,29	21,89	18,86	20,88	100	100	100	96,44
8	2,93	21,76	15,13	19,67	100	100	100	50,74
9	5,34	27,14	4,99	20,59	100	92,79	74,71	57,85

O hipotireoidismo é uma anormalidade tireoidiana mais comum após radioterapia para linfoma de Hodgkin na infância (BHATIA *et al.*, 1996). YODEN *et al.* (2004) relataram que a correlação entre a porcentagem do volume recebendo 10 Gy (V<sub>10Gy</sub>), 20 Gy (V<sub>20Gy</sub>) e 30 Gy (V<sub>30Gy</sub>) é um possível parâmetro preditor de hipotireoidismo. Em pacientes adultos, é utilizado o parâmetro  $V_{30Gy} \leq 62\%$  (CELLA *et al.*, 2013). O risco de desenvolver hipotireoidismo nos sobreviventes de LH é de apenas 11,5% se a porcentagem do volume da tireoide recebendo 30 Gy (V<sub>30Gy</sub>) fosse 62,5% ou menor, mas o risco é significativamente maior em 70,8% se o parâmetro V<sub>30Gy</sub> fosse maior que 62,5 % (van LEEUWEN, 2017).

Os parâmetros dose-volume para tireoide em nosso estudo, foram de V<sub>10Gy</sub> e V<sub>20Gy</sub>, iguais a 100 %, exceto em dois casos, para os pacientes 3 e 9. No primeiro, permanecendo elevado inclusive no V<sub>20Gy</sub>, e no segundo, com uma diminuição mais significativa, como no caso do paciente 8, com V<sub>20Gy</sub> de 50,74 %.

Na Figura 70, são mostrados os HDV diferencial para a tireoide.

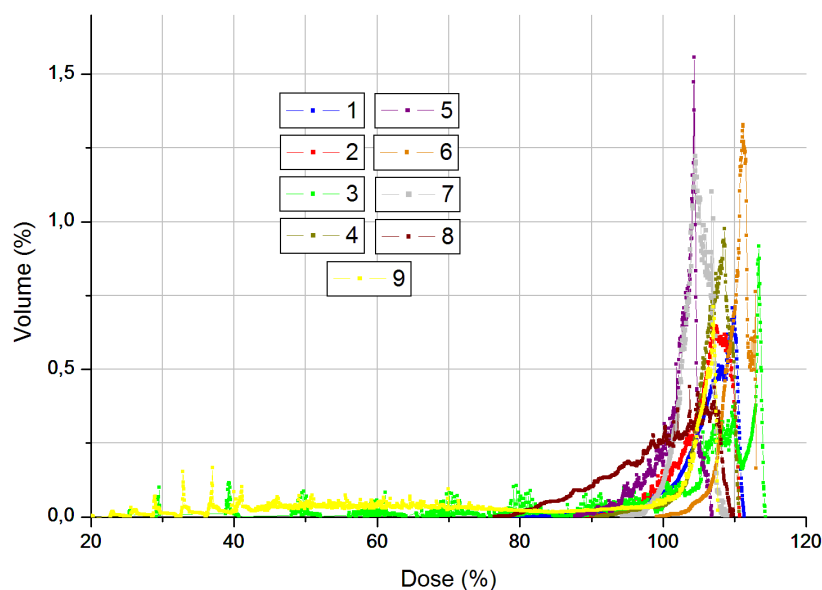


Figura 70. Histogramas dose-volume diferencial da tireoide.

Os HDV diferenciais para a tireoide apresentam uma distribuição claramente estabelecida, com o pico na região de alta dose, isto devido a que na maioria dos casos a tireoide se encontra na região próxima do PTV. Assim, a influência na estimativa do risco está dada completamente pela região de alta dose.

## 4.2 Estimativa de risco de neoplasia secundária

O risco de uma neoplasia secundária, de pulmão e tireoide, foi estimado utilizando relações dose-resposta obtidas a partir dos modelos de competição, mecanicista e de iniciação, inativação e proliferação/repovoamento (IIP), levando em conta a distribuição de dose, isto é, o HDV diferencial.

### 4.2.1 Modelo de competição

O risco de neoplasia secundária de pulmão e tireoide foi estimado para nove pacientes pediátricos tratados com radioterapia conformacional 3D para linfoma de Hodgkin, utilizando as relações dose resposta obtidas a partir do modelo de competição.

#### Pulmão

O coeficiente linear para a iniciação ( $\alpha_1$ ) no caso da relação dose-resposta para estimar o risco de uma neoplasia secundária de pulmão é igual a  $0,012 \text{ Gy}^{-1}$ . Utilizando



o valor  $\alpha/\beta = 3$  Gy, o coeficiente quadrático para a iniciação ( $\beta_1$ ) é igual a  $0,004 \text{ Gy}^{-2}$ . Os parâmetros, linear ( $\alpha_2$ ) e quadrático ( $\beta_2$ ), para a sobrevivência celular, a dose prescrita ( $D_p$ ) e o número de frações ( $n$ ), o volume do pulmão ( $\text{cm}^3$ ) e risco de neoplasia secundária de pulmão (%), expressado como risco absoluto ao longo da vida, são mostrados na Tabela 14.

Tabela 14. Parâmetros de sobrevivência celular e risco estimado de neoplasia secundária de pulmão.  $\alpha/\beta = 3$  Gy,  $\alpha_1 = 0,012 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\beta_1 = 0,004 \text{ Gy}^{-2}$ .

Paciente	$D_p$ (Gy)	$\alpha_2$ ( $\text{Gy}^{-1}$ )	$\beta_2$ ( $\text{Gy}^{-2}$ )	$n$	Volume ( $\text{cm}^3$ )	Risco (%)
1	25,2	0,0491	0,0164	14	2486	3,98
2	23,4	0,0481	0,0160	13	1404,5	4,95
3	25,2	0,0491	0,0164	14	1945,7	4,08
4	23,4	0,0481	0,0160	13	2003,3	4,33
5	25,2	0,0491	0,0164	14	981,1	1,84
6	25,2	0,0491	0,0164	14	2402,9	2,59
7	20	0,0444	0,0148	10	763,6	6,27
8	19,8	0,0458	0,0153	11	646,5	5,04
9	25,2	0,0491	0,0164	14	994,1	4,18

Em geral o risco diminui com diminuição da dose recebida pelo pulmão, isto é mostrado no HDV cumulativo, desde 6,27 % para o paciente 7 até 1,84 % para o paciente 5.

Na Figura 71 podem-se observar as relações dose-resposta para a indução de neoplasia secundária de pulmão, levando em conta o número de frações.

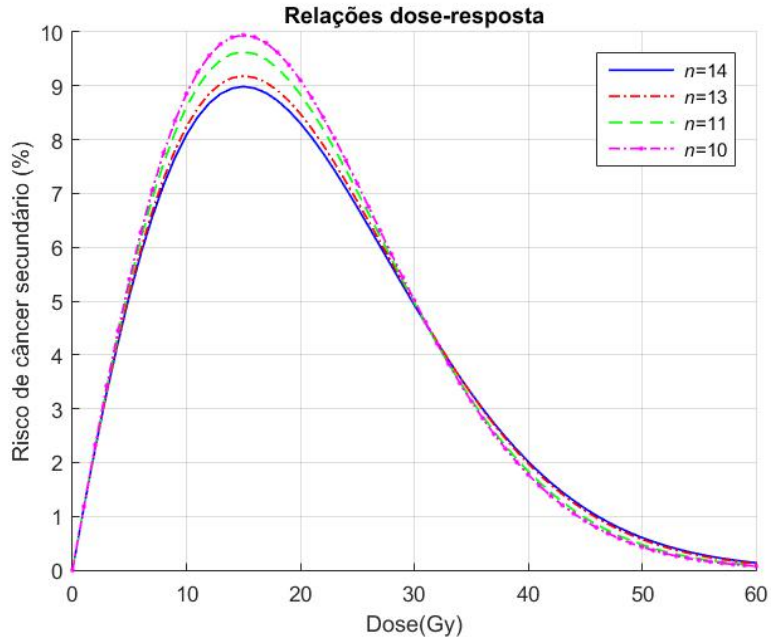


Figura 71. Relações dose-resposta para o risco de neoplasia secundária de pulmão levando em conta o número de frações.

A diferença máxima no risco de neoplasia secundária de pulmão levando em conta as relações dose-resposta e considerando o número de frações é de menos de 1% (para uma dose de 15 Gy). Na Figura 72 pode-se observar a contribuição ao risco de neoplasia secundária de pulmão em função da dose.

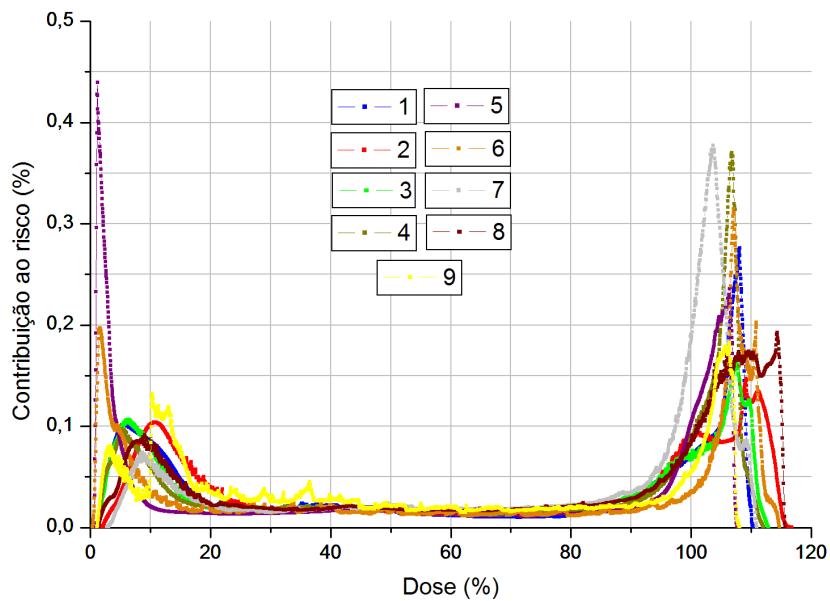


Figura 72. Contribuição ao risco (%) de uma neoplasia secundária de pulmão em função da dose.

Na Figura 72, pode-se observar dois picos, um a baixas doses e o outro a altas doses, isto é, influenciado pela distribuição de dose descrita no HDV diferencial.

### Excesso de risco relativo (*ERR*)

A inclinação inicial (*ERR/Gy*) da relação dose-resposta foi calculada a partir do modelo IIP estocástico para exposição aguda. O valor de *K* é calculado dividindo o valor de *ERR/Gy* entre o parâmetro  $\alpha_1$  ( $0,012 \text{ Gy}^{-1}$ ). O efeito total é obtido estimando-se a produção de células pré-malignas, utilizando a Equação 6 (Seção 2.4.1), e multiplicando-se pelo valor de *K*, para obter o excesso de risco relativo (*ERR*) de uma neoplasia secundária de pulmão (JOHANSEN *et al.*, 2008), para várias idades atingidas (7, 15, 30 e 45 anos após a exposição), tal como mostrado na Tabela 15.

Tabela 15. Excesso de risco relativo (*ERR*) de uma neoplasia secundária de pulmão, 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição. \* Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	<i>e</i>	<i>ERR/Gy</i>				<i>ERR</i>			
		<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)	<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)
1	16	0,35	0,32	0,27	0,22	1,17	1,06	0,88	0,73
2	16	0,35	0,32	0,27	0,22	1,46	1,32	1,10	0,63
3	15	0,35	0,32	0,27	0,22	1,20	1,09	0,90	0,75
4	15	0,35	0,32	0,27	0,22	1,28	1,15	0,96	0,79
5	12	0,35	0,32	0,27	0,22	0,54	0,49	0,41	0,22
6*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	5	0,36	0,33	0,28	0,24	1,88	1,71	1,45	1,15
8	6	0,36	0,32	0,27	0,23	1,50	1,36	1,15	0,97
9	13	0,35	0,32	0,27	0,22	1,23	1,11	0,93	0,77

O *ERR/Gy* estimado não variou de maneira significativa para todos os pacientes. Para idades atingidas específicas, no entanto, foi observada uma ligeira diminuição. No caso do *ERR*, também foi observada uma diminuição com a idade atingida. Assim, para o paciente 7 (com idade na exposição de 5 anos), 45 anos após a exposição, o *ERR/Gy* e

ERR foram de 0,28 e 1,15, respectivamente, enquanto que para o paciente 2 (com idade na exposição de 16 anos), 45 anos após a exposição, o ERR/Gy e ERR foram de 0,27 e 0,63, respectivamente.

## Tireoide

O coeficiente linear para a iniciação ( $\alpha_1$ ) no caso da curva dose resposta para estimar o risco de neoplasia secundária de tireoide é igual a  $0,005 \text{ Gy}^{-1}$ . Sabendo que o valor  $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ , o coeficiente quadrático para a iniciação ( $\beta_1$ ) é igual a  $0,0017 \text{ Gy}^{-2}$ . Os parâmetros, linear ( $\alpha_2$ ) e quadrático ( $\beta_2$ ), para a sobrevivência celular foram calculados utilizando a Equação 55 (Seção 3.2.1), a dose prescrita ( $D_p$ ) e o número de frações ( $n$ ), o volume da tireoide ( $\text{cm}^3$ ) e o risco de neoplasia secundária de tireoide (%), expressado como risco absoluto ao longo da vida, é mostrado na Tabela 16.

Tabela 16. Parâmetros de sobrevivência celular e risco estimado de neoplasia secundária de tireoide.  $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ ,  $\alpha_1 = 0,005 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\beta_1 = 0,0017 \text{ Gy}^{-2}$ .

Paciente	$D_p$ (cGy)	$\alpha_2$ ( $\text{Gy}^{-1}$ )	$\beta_2$ ( $\text{Gy}^{-2}$ )	$n$	Volume ( $\text{cm}^3$ )	Risco (%)
1	25,2	0,0298	0,0099	14	8,95	5,99
2	23,4	0,0291	0,0097	13	7,17	6,28
3	25,2	0,0298	0,0099	14	5,79	5,89
4	23,4	0,0291	0,0097	13	8,60	6,26
5	25,2	0,0298	0,0099	14	3,34	6,08
6	25,2	0,0298	0,0099	14	6,01	5,89
7	20	0,0262	0,0087	10	3,29	7,07
8	19,8	0,0273	0,0091	11	2,93	6,68
9	25,2	0,0298	0,0099	14	5,34	5,66

O risco de neoplasia secundária de tireoide permaneceu em torno de 6 % para todos os pacientes.

Na Figura 73 podem-se observar as relações dose-resposta para a indução de neoplasia secundária de tireoide, levando em conta o número de frações.

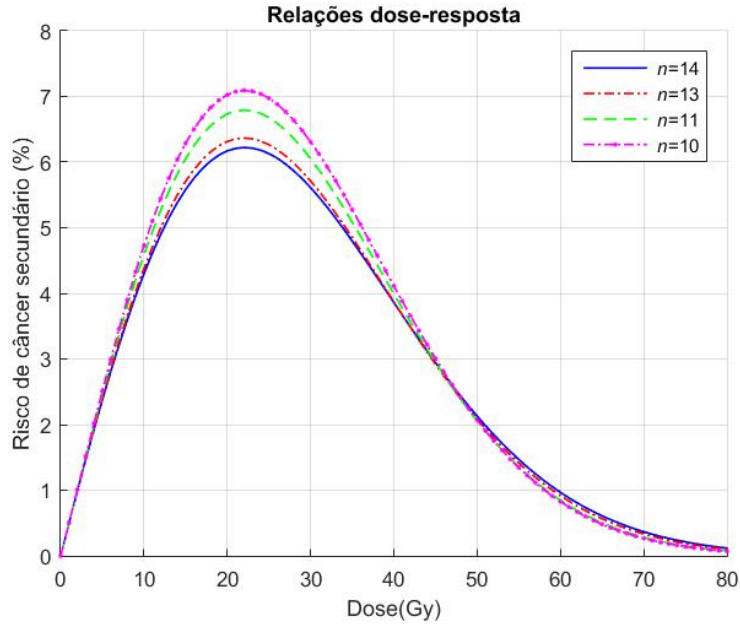


Figura 73. Relações dose-resposta para o risco de neoplasia secundária de tireoide tendo em conta o número de frações.

A diferença máxima no risco de neoplasia secundária de tireoide, levando em conta número de frações, para uma dose de 22 Gy é menor que 1%. Na Figura 74 pode-se observar a contribuição ao risco de neoplasia secundária de tireoide em função da dose. Observam-se picos na região de alta dose, as quais são influenciados pela distribuição de dose descrita no HDV diferencial.

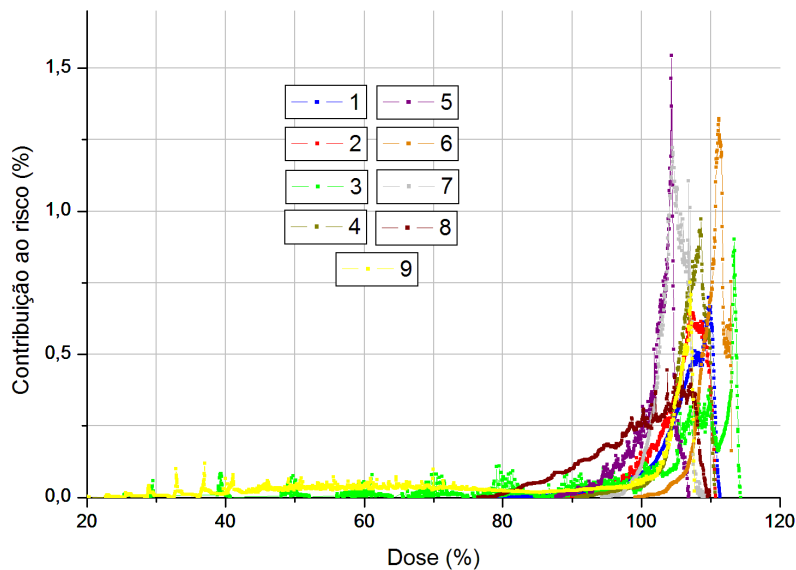


Figura 74. Contribuição ao risco (%) de neoplasia secundária de tireoide em função da dose.

### Excesso de risco relativo (*ERR*)

A inclinação inicial (*ERR/Gy*) foi calculada a partir do modelo IIP estocástico para exposição aguda. O valor de *K* é calculado dividindo o valor de *ERR/Gy* pelo parâmetro  $\alpha_1$  ( $0,005 \text{ Gy}^{-1}$ ). O efeito total é obtido estimando-se a produção de células pré-malignas utilizando a Equação 6, multiplicando-se pelo valor de *K*, para obter o excesso de risco relativo de neoplasia secundária de tireoide, para várias idades atingidas (7, 15, 30 e 45 anos após a exposição), tal como mostrado na Tabela 17.

Tabela 17. Excesso de risco relativo (*ERR*) de neoplasia secundária de tireoide, 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição. \* Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	<i>e</i>	<i>ERR/Gy</i>				<i>ERR</i>			
		<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)	<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)
1	16	0,25	0,25	0,25	0,25	3,00	3,00	3,00	3,00
2	16	0,25	0,25	0,25	0,25	3,14	3,14	3,14	3,14
3	15	0,25	0,25	0,25	0,25	2,95	2,95	2,95	2,95
4	15	0,25	0,25	0,25	0,25	3,13	3,13	3,13	3,13
5	12	0,29	0,29	0,29	0,29	3,53	3,53	3,53	3,53
6*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	5	1,63	1,62	1,62	1,62	23,05	22,91	22,91	22,91
8	6	1,12	1,11	1,11	1,11	14,96	14,83	14,83	14,83
9	13	0,27	0,27	0,27	0,27	3,06	3,06	3,06	3,06

O *ERR/Gy* permaneceu constante para todas as idades atingidas consideradas para cada paciente, e o mesmo acontece com o *ERR*. No entanto, o *ERR/Gy* e *ERR* diminuíram com o aumento da idade na exposição. Assim, para o paciente 7 (com idade na exposição de 5 anos) para uma idade atingida 45 anos após a exposição, o *ERR/Gy* e *ERR* foram de 1,62 e 22,91, respetivamente, enquanto que para o paciente 3 (com idade na exposição de 15 anos), o *ERR/Gy* e *ERR* foram de 0,25 e 2,95, respetivamente.

## 4.2.2 Modelo mecanicista

O risco de neoplasia secundária (EAR) de pulmão e tireoide foi estimado utilizando relações dose-resposta obtidas a partir do modelo mecanicista, para 8 pacientes, para os quais se tem informação da idade no tratamento, com base na análise dos dados dosimétricos individuais, para os quais foram utilizados os HDV diferencial, convertidos em *OED* de acordo com a Equação 20 (Seção 2.4.2). No caso do pulmão, foram utilizadas as relações dose-resposta completa, em forma de sino e platô, enquanto que no caso da tireoide foi utilizada a relação dose-resposta em forma de sino. Posteriormente, foi calculado o EAR usando a Equação 22 (Seção 2.4.2), que leva em consideração a inclinação inicial e a função modificadora de idade (Equação 23).

### Pulmão

Os seguintes parâmetros específicos para pulmão foram utilizados para os modelos completo:  $\alpha = 0.042 \text{ Gy}^{-1}$  e  $R = 0,83$ ; em forma de sino:  $\alpha = 0.022 \text{ Gy}^{-1}$  ( $R = 0$ ); e platô:  $\alpha = 0.056 \text{ Gy}^{-1}$  ( $R = 1$ ), cujas relações dose-resposta (RED), considerando  $D_p = 25,2$  e  $n = 14$  frações, são mostradas na Figura 75.

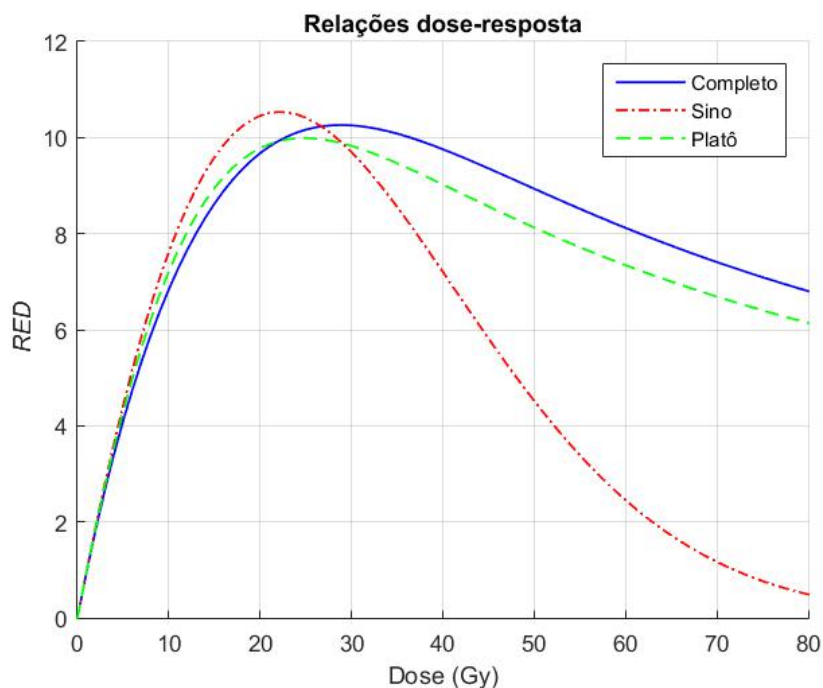


Figura 75. Relações dose-resposta (RED), completo, em forma de sino e platô em função da dose ( $D_p = 25,2$ ,  $n = 14$ ).

Na figura 75, a relação dose-resposta para o modelo em forma de sino tem o máximo em 22 Gy. Já no caso dos modelos completo e platô que mostram o mesmo comportamento, os máximos estiveram localizados em 29 e 25 Gy, respectivamente.

Na Figura 76 podem-se observar também as relações dose-resposta (RED) para o modelo completo variando o número de frações em função da dose.

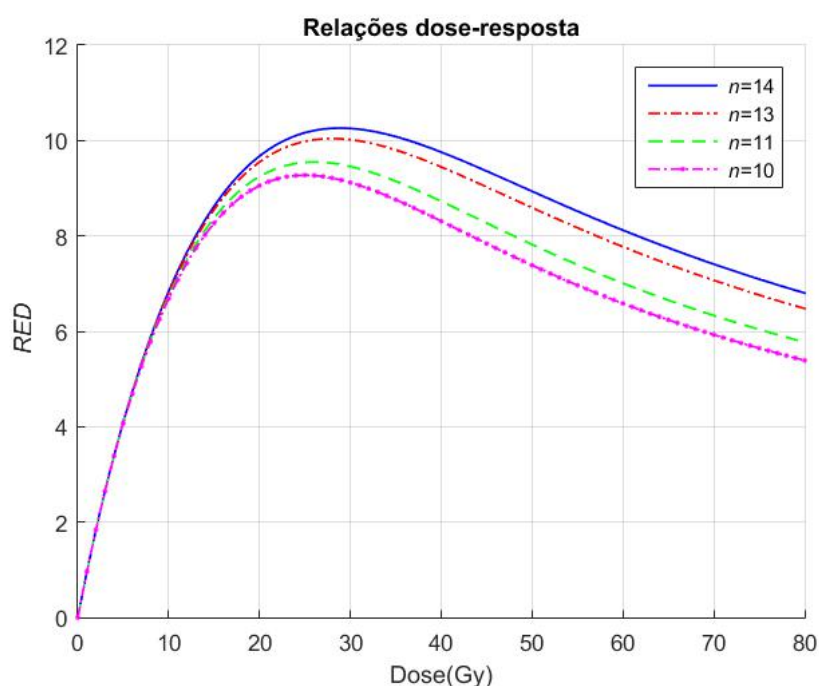


Figura 76. Relações dose-resposta (RED) para o modelo completo em função da dose, considerando o número de frações (14, 13, 11 e 10).

Na Figura 76, os máximos das relações dose-resposta localizam-se em 25, 26, 28 e 29 Gy, quando considerados 10, 11, 13 e 14 frações, respectivamente. As relações dose-resposta têm a mesma forma, com máximos aumentando com o aumento do número de frações.

A inclinação inicial foi de  $\beta = 8,0$  casos em excesso por  $10^4$  pessoas-ano por Gy (com base em sobreviventes de bomba atômica expostos aos 30 anos e sobreviventes aos 70 anos e modificados para uma população ocidental). Os parâmetros modificadores de idade foram:  $\gamma_e = 0,002$  e  $\gamma_a = 4,23$ . Em todos os casos, foi considerado um  $\alpha/\beta = 3$  Gy. Não foram consideradas diferenças específicas em relação ao sexo do paciente.



Na Figura 77 pode-se observar a função de modificação, para idades na exposição de 5, 16, 30 e 40 anos, como função da idade atingida.

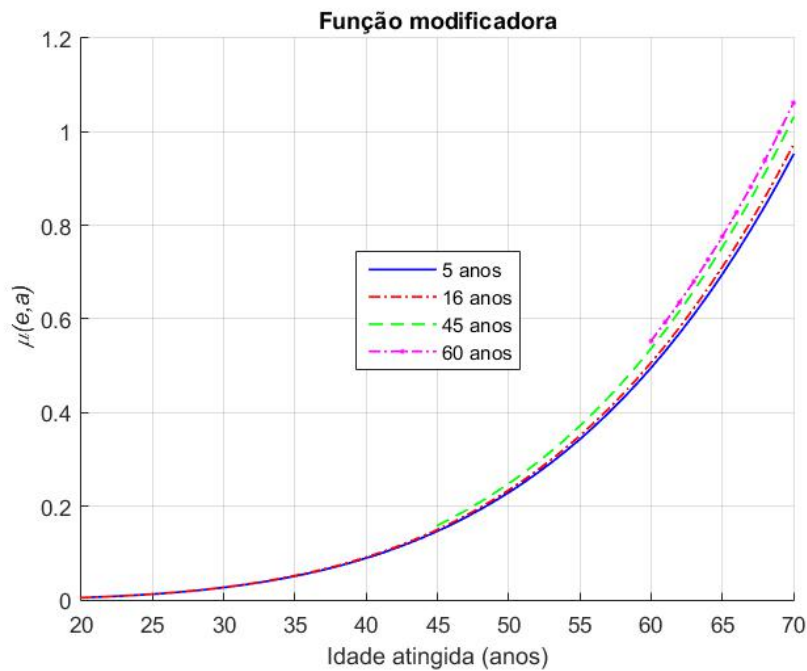


Figura 77. Função modificadora, para idade na exposição de 5, 16, 45 e 60 anos, como função da idade atingida.

A Figura 77 mostra que, para as diferentes idades na exposição consideradas, o valor de  $\mu$  não varia significativamente, com o aumento da idade atingida, com apenas uma diferença de 0,11 para uma idade atingida de 70 anos, considerando as idades na exposição de 5 e 60 anos.

Na Figura 78 pode-se observar o risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de pulmão em função da dose pontual no órgão, para uma idade na exposição de 16 anos e idade atingida de 30 anos ( $n = 14$ ).

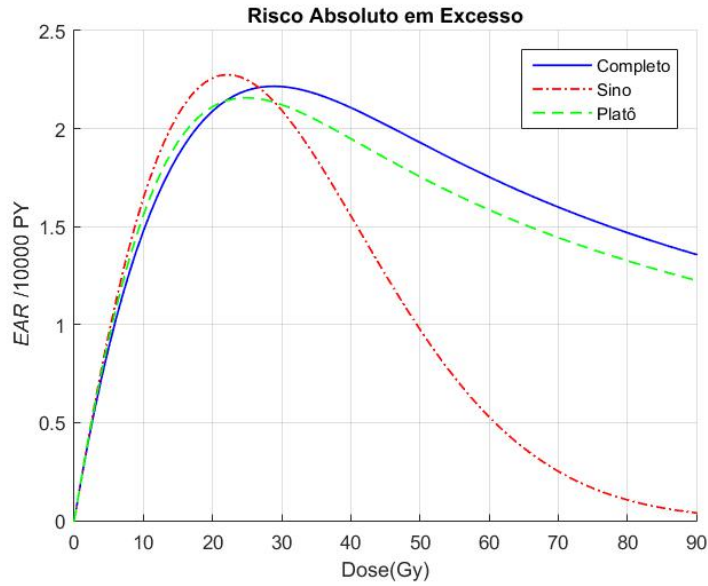


Figura 78. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de pulmão por  $10^4$  pessoas-ano em função da dose ( $e = 16$  anos,  $a = 30$  anos e  $n = 14$ ).

O EAR para neoplasia secundária de pulmão foi estimado; para as idades na exposição ( $e$ ) de 5, 6, 12, 13, 15 e 16 anos e para as idades atingidas ( $a$ ) de 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento, conforme mostrado nas Tabelas 18, 19 e 20, respectivamente.

Tabela 18. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia maligna secundária de pulmão (por  $10^4$  pessoas-ano), utilizando o modelo completo, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento. \* Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	$e$	OED	EAR (por $10^4$ pessoas-ano)			
			$a(e+7)$	$a(e+15)$	$a(e+30)$	$a(e+45)$
1	16	4,76	0,33	1,18	6,27	20,70
2	16	5,53	0,39	1,37	7,28	24,02
3	15	4,87	0,28	1,05	5,84	19,71
4	15	4,90	0,28	1,06	5,87	19,84
5	12	2,16	0,07	0,29	1,92	7,00
6*	-	-	-	-	-	-
7	5	5,78	0,03	0,22	2,34	10,60
8	6	4,87	0,03	0,23	2,23	9,73
9	13	4,59	0,18	0,74	4,53	16,05

Tabela 19. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia maligna secundária de pulmão (por  $10^4$  pessoas-ano), utilizando o modelo em forma de sino, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento. \*Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	<i>e</i>	<i>OED</i>	<i>EAR</i> (por $10^4$ pessoas-ano)			
			<i>a(e+7)</i>	<i>a(e+15)</i>	<i>a(e+30)</i>	<i>a(e+45)</i>
1	16	4,92	0,35	1,22	6,49	21,40
2	16	5,77	0,40	1,43	7,59	25,07
3	15	5,05	0,29	1,09	6,05	20,43
4	15	5,13	0,29	1,10	6,14	20,73
5	12	2,23	0,07	0,31	1,98	7,22
6*	-	-	-	-	-	-
7	5	6,16	0,03	0,23	2,49	11,29
8	6	5,18	0,03	0,24	2,37	10,34
9	13	4,83	0,19	0,77	4,75	16,84

Tabela 20. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de pulmão (por  $10^4$  pessoas-ano), utilizando o modelo platô, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento. \*Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	<i>e</i>	<i>OED</i>	<i>EAR</i> (por $10^4$ pessoas-ano)			
			<i>a(e+7)</i>	<i>a(e+15)</i>	<i>a(e+30)</i>	<i>a(e+45)</i>
1	16	4,76	0,33	1,18	6,27	20,68
2	16	5,55	0,39	1,38	7,30	24,11
3	15	4,87	0,28	1,05	5,84	19,72
4	15	4,92	0,29	1,06	5,89	19,88
5	12	2,16	0,07	0,29	1,92	6,98
6*	-	-	-	-	-	-
7	5	5,84	0,03	0,22	2,37	10,71
8	6	4,93	0,03	0,23	2,25	9,84
9	13	4,64	0,18	0,74	4,57	16,20

Como mostrado nas Tabelas 18, 19 e 20, o OED variou de 2,16 para o paciente 5, usando os modelos completo e platô, para 6,16, para o paciente 7, usando o modelo em forma de sino. Os resultados do OED foram inferiores usando os modelos completo e platô, em comparação com o modelo em forma de sino. Para os três modelos considerados individualmente, os menores e maiores valores do OED foram observados para os pacientes 5 e 7, respectivamente. Este maior OED calculado para o paciente 7 é justificado pelo fato de que uma maior porcentagem de volume recebe altas doses, em comparação com os demais pacientes, como observado nos HDV diferenciais mostrados na Figura 68.

O EAR foi estimado levando em consideração a idade na exposição e a idade atingida, para os três modelos descritos. Os valores de EAR, foram inferiores ou igual a 0,4 casos por  $10^4$  pacientes por ano, para uma idade de 7 anos após a exposição. Para uma idade atingida de 15 anos após a exposição, o EAR variou de 1,05 a 1,43 casos por  $10^4$  pacientes por ano para pacientes com idade de exposição de 15 e 16 anos, sendo inferior a 0,74 casos por  $10^4$  pacientes por ano, para pacientes com idade de exposição inferior a 13 anos. Para uma idade de 30 anos após a exposição, os valores de EAR variaram de 5,84 a 7,59 casos por  $10^4$  pacientes por ano, para pacientes com idade de 15 e 16 anos (pacientes 1, 2, 3 e 4). Para o paciente 5, o EAR foi de 1,92 e 1,98 casos por  $10^4$  pacientes por ano, para os pacientes 7 e 8 variou de 2,23 a 2,49 casos por  $10^4$  pacientes por ano e, para o paciente 9, variou de 4,53 a 4,75 casos por  $10^4$  pacientes por ano. Para uma idade de 45 anos após a exposição, levando em consideração os três modelos, os valores de EAR variaram de 19,71 a 25,07 casos por  $10^4$  pacientes por ano, para pacientes com idade de 15 e 16 anos (pacientes 1, 2, 3 e 4). Para o paciente 5, o EAR variou de 6,98 a 7,22 casos por  $10^4$  pacientes por ano, para os pacientes 7 e 8 variou de 9,73 a 11,29 casos por  $10^4$  pacientes por ano, e para o paciente 9 variou de 16,05 a 16,84 casos por  $10^4$  pacientes por ano. Em geral, para os três modelos, um aumento no risco é observado com o aumento da idade atingida, isto se deve a como está definida a função modificadora. Neste ponto, nenhuma diferença específica foi considerada em relação ao gênero do paciente.

Pacientes com a mesma idade na exposição apresentam o mesmo valor de função modificadora, para uma idade específica atingida (7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento). Portanto, a diferença na estimativa de risco é dada pelo valor de OED, ou

seja, a distribuição da dose no pulmão. Por exemplo, no caso dos pacientes 1 (volume pulmonar = 2486 cm<sup>3</sup>) e 2 (volume pulmonar = 1404,5 cm<sup>3</sup>), com a mesma idade na exposição (16 anos), o EAR foi maior (considerando os três modelos) para a paciente 2, paciente com maior valor de OED em comparação com o paciente 1, essa diferença aumenta com o aumento da idade atingida. No caso dos pacientes 3 (volume pulmonar = 1945,7 cm<sup>3</sup>) e 4 (volume pulmonar = 2003,3 cm<sup>3</sup>), com idade na exposição de 15 anos, a diferença máxima de OED, considerando os três modelos, foi de 0,08. Assim, esses pacientes apresentam estimativas semelhantes, fato refletido, por exemplo, na diferença máxima do EAR para a idade atingida 45 anos após o tratamento de apenas 0,03 casos por 10<sup>4</sup> pessoas-ano. Para os pacientes 5 e 9, com idade de exposição de 12 e 13 anos, respectivamente, a diferença dada considerando apenas a função modificadora na EAR foi mínima. O volume de PTV para o paciente 5 foi de 85 cm<sup>3</sup>, menos de um quarto do volume de PTV para o paciente 9, cujo volume foi de 369,7 cm<sup>3</sup>. Esse fato influencia o baixo risco estimado para o paciente 5, devido ao menor volume de pulmão irradiado em altas doses. O valor de OED para o paciente 5 (volume pulmonar = 981,1 cm<sup>3</sup>) foi aproximadamente metade do valor para o paciente 9 (volume pulmonar = 994,1 cm<sup>3</sup>). Assim, 45 anos após o tratamento, o EAR para os pacientes 5 e 9, considerando o modelo completo, foi de 10,71 e 16,20 casos por 10<sup>4</sup> pacientes por ano, respectivamente. No caso dos pacientes 7 (5 anos na exposição e volume pulmonar = 763,6 cm<sup>3</sup>) e 8 (6 anos na exposição e volume pulmonar = 646,5 cm<sup>3</sup>), a diferença máxima de OED considerando os três modelos foi de 0,98 e a diferença dada pela função modificadora foi mínima. Portanto, essa diferença influencia a estimativa de risco, por exemplo, a diferença máxima de EAR foi de 0,95 casos por 10<sup>4</sup> pacientes por ano 45 anos após o tratamento.

Quando o EAR é comparado para diferentes idades na exposição, por exemplo, para pacientes com 5 e 6 anos com 15 ou 16 anos, um risco menor foi observado para pacientes com idades mais jovens na exposição, para todas as idades atingidas, considerando os três modelos. Assim, considerando o modelo completo, 45 anos após a exposição foram estimados EAR de 20,70 e 24,02 casos por 10<sup>4</sup> pacientes por ano para pacientes com uma idade de exposição de 16 anos, enquanto um EAR de 10,60 e 9,73 por 10<sup>4</sup> pacientes por ano para pacientes com 5 e 6 anos de exposição, respectivamente.

Em geral, diferentes partes de cada órgão em risco são expostas a uma ampla gama de doses, de doses baixas a altas. Na Figura 79 é mostrada a contribuição estimada de doses individuais, como porcentagem da dose prescrita, para o OED, utilizando o modelo mecanicista completo.

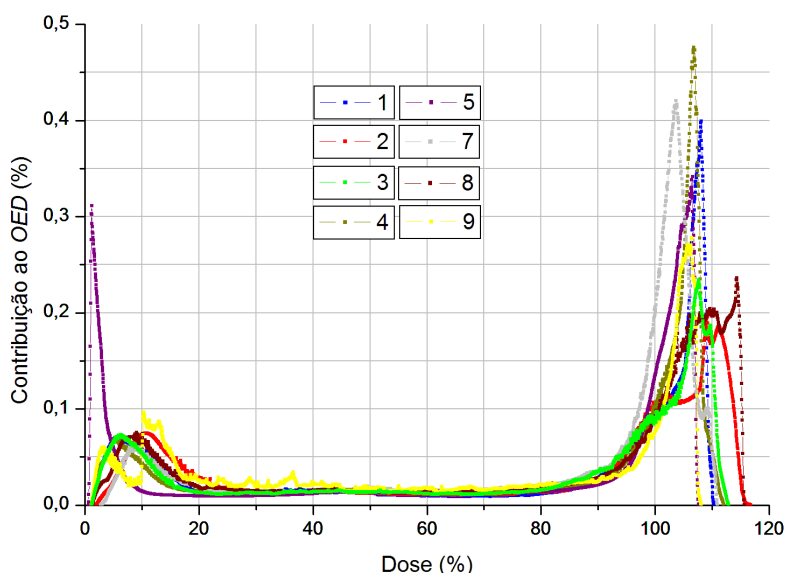


Figura 79. Contribuição ao *OED* por porcentagem de dose prescrita recebida pelo pulmão, usando o modelo completo.

As maiores contribuições previstas para o OED, por dose unitária, originaram-se das altas doses, onde a contribuição atinge o pico acima da dose prescrita, enquanto menor contribuição foi observada na região de dose intermediária, e com um pequeno máximo, na maioria dos casos, em doses baixas. No entanto, no intervalo de baixas doses até 90% da dose prescrita, observa-se que começa a fazer diferença a contribuição a altas doses, a contribuição ao OED varia de entre 34,7 a 42,8 %. Como o EAR é proporcional ao OED, a Figura 79 acima mostra também que quando aumenta a proporção de volume pulmonar irradiado em altas doses, a neoplasia secundária de câncer também aumenta.

Poucos estudos de base populacional fornecem estimativas de risco absoluto em excesso entre um grande número de sobreviventes em longo prazo, abordam o risco de neoplasia secundária por idade no diagnóstico de LH ou consideram a idade atingida, especialmente no caso de pacientes tratados para câncer infantil.

Como já mencionado, os parâmetros dos modelos específicos por órgão foram obtidos ajustando esses modelos aos dados no estudo de DORES *et al.* (2002). Um estudo de 32.591 pacientes, onde a idade média no diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) foi de 37 anos e o tempo médio de seguimento foi de 8 anos (idade média de 45 anos). Para neoplasia secundária de pulmão, o EAR foi de 9,7 por 10<sup>4</sup> pessoas-ano. Para pacientes com idade ≤ 21 anos no diagnóstico de LH, o EAR de neoplasia secundária de pulmão foi de 0,7 por 10<sup>4</sup> pessoas-ano. Para os pacientes com idade no diagnóstico de LH ≤ 20 anos (18,2 % do total de pacientes) e idade atingida < 40 anos, o EAR foi de 0,6 por 10<sup>4</sup> pessoas-ano.

Na literatura, no caso de pacientes pediátricos, existe pouca documentação detalhada do risco de neoplasias secundárias sólidas em locais diferentes como tireoide e mama.

BHATIA *et al.*, (2003) apresentaram um relatório do estudo epidemiológico *Late Effects Study Group*, para crianças com linfoma de Hodgkin com 16 anos de idade ou menos. Para os pacientes que desenvolveram neoplasia secundária de pulmão, a idade média no diagnóstico de LH foi de 11,6 anos, a idade média no diagnóstico de neoplasia secundária de pulmão foi de 37,2 anos, e um tempo médio para o surgimento de neoplasia secundária de 25,7 anos. O EAR foi de 2 casos por 10<sup>4</sup> pessoas-ano.

METAYER *et al.*, (2000) quantificaram o risco em longo prazo de neoplasia secundária de pulmão entre 5925 pacientes com LH, diagnosticados antes dos 21 anos de idade e que sobreviveram 1 ou mais anos. A idade média (mediana) no diagnóstico de LH foi de 16 (17) anos. A duração média de seguimento foi de 10,5 anos. Quando considerado a neoplasia secundária de pulmão e sistema respiratório, de acordo com a idade no diagnóstico de LH, observou-se que o EAR foi de 3; 0,3 e 1 casos por 10<sup>4</sup> pessoas-ano para pacientes entre 0-9 anos, 10-16 anos e 17-20 anos, respectivamente.

MAULE *et al.*, (2007) quantificaram os riscos de segundas neoplasias malignas em sobreviventes de leucemia infantil e linfoma usando um grande conjunto de dados de 13 registros de câncer de base populacional, que sobreviveram por pelo menos um dia. Um total de 133 neoplasias malignas secundárias (leucemias, linfomas de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin) foram observadas em 16.540 pacientes, após um seguimento médio de 6,5 anos. A idade média e o tempo de seguimento após o linfoma foi de 26,0 e

16,3 anos, respectivamente. O EAR (por  $10^5$  pessoas-ano) de neoplasia secundária de pulmão foi de 13,6; quando a neoplasia primária foi de linfoma de Hodgkin.

### Tireoide

Os seguintes parâmetros específicos para tireoide foram utilizados para o modelo em forma de sino:  $\alpha = 0,033 \text{ Gy}^{-1}$  ( $R = 0$ ) e valor  $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ , cujas relações dose-resposta (RED), variando o número de frações, em função da dose, são mostradas na Figura 80.

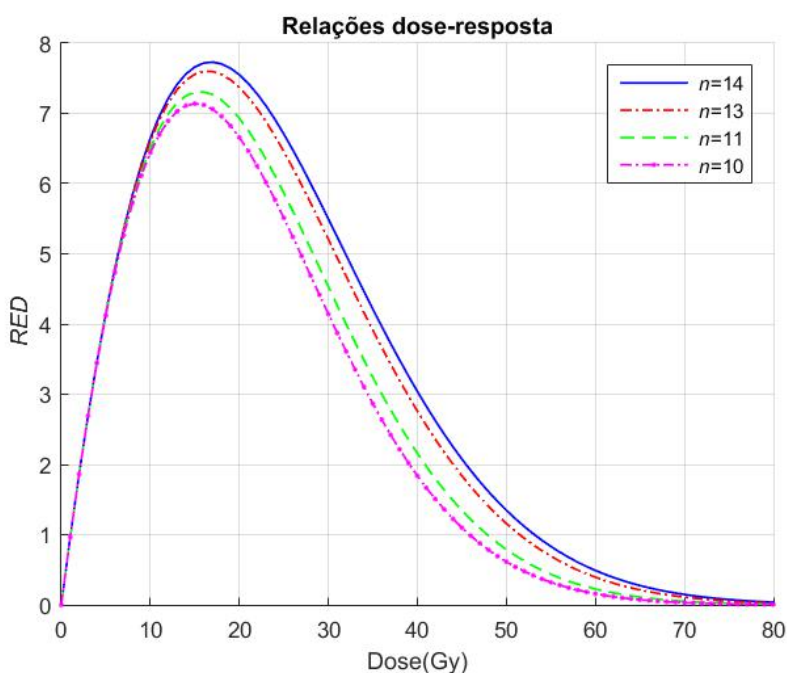


Figura 80. Relações dose-resposta (RED) para o modelo em forma de sino em função da dose e do número de frações (14, 13, 11 e 10).

A inclinação inicial foi de  $\beta = 0,13$ , e os parâmetros modificadores de idade  $\gamma_e = -0,046$  e  $\gamma_a = 0,6$ . Não foram consideradas diferenças específicas em relação ao gênero do paciente.

Na Figura 81 pode-se observar a função de modificação para as idades na exposição de 5, 6, 15, 16, 30 e 45 anos, como função da idade atingida.



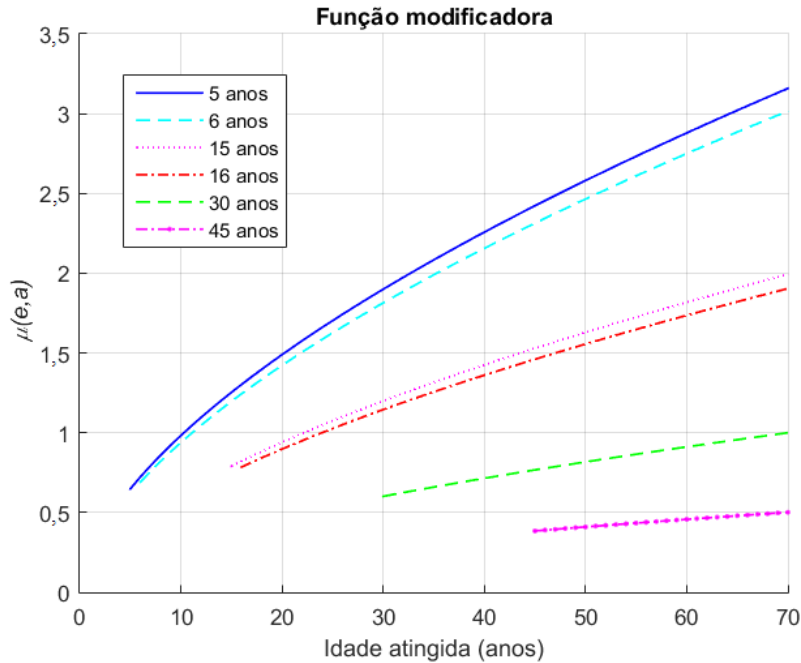


Figura 81. Função modificadora para as idades na exposição de 5, 6, 15, 16, 30 e 45 anos, como função da idade atingida.

A Figura 81 mostra que, para pacientes mais jovens na exposição, o valor da função modificadora é maior do que para idades mais avançadas, com o aumento da idade atingida. Assim, por exemplo, para uma idade atingida de 70 anos, um paciente com idade na exposição de 15 anos, tem um valor de  $\mu$  em torno de 2, enquanto um paciente com idade na exposição de 6 anos, tem um valor de  $\mu$  em torno de 3, enquanto que para pacientes com idade na exposição de 30 e 45 anos, o  $\mu$  foi de 1 e 0,5, respectivamente.

Na Figura 82 pode-se observar o risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de tireoide por  $10^4$  pessoas-ano em função da dose no órgão, variando o número de frações, para uma idade na exposição de 16 anos e idade atingida de 45 anos.

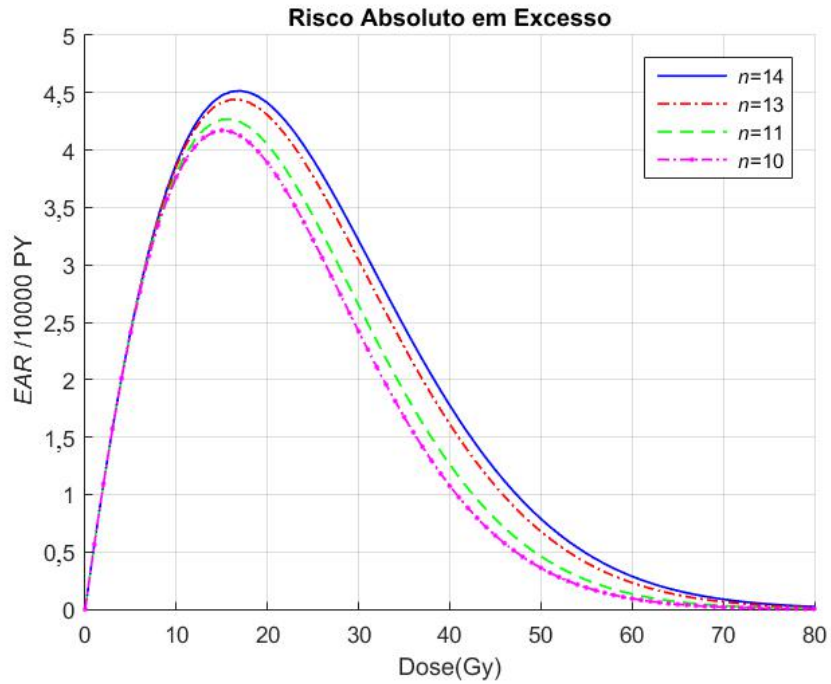


Figura 82. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de tireoide por  $10^4$  pessoas-ano em função da dose pontual no órgão, para uma idade na exposição de 16 anos, idade atingida de 45 anos e número de frações de 14, 13, 11 e 10.

A Figura 82 mostra o EAR variando com o número de frações para uma idade na exposição de 16 anos e idade atingida de 45 anos. Assim, com o aumento do número de frações o EAR aumenta.

O EAR para neoplasia secundária de tireoide, expresso em número de casos por  $10^4$  pessoas-ano, foi estimado para as idades na exposição ( $e$ ) de 5, 6, 12, 13, 15 e 16 anos e para as idades atingidas ( $a$ ) de 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento, conforme mostrado na Tabela 21.

Tabela 21. Risco absoluto em excesso (EAR) de neoplasia secundária de tireoide (por 10<sup>4</sup> pessoas-ano), utilizando o modelo em forma de sino, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento. \*Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	<i>e</i>	OED	EAR (por 10 <sup>4</sup> pessoas-ano)			
			<i>a(e+7)</i>	<i>a(e+15)</i>	<i>a(e+30)</i>	<i>a(e+45)</i>
1	16	6,32	2,47	2,95	3,74	4,43
2	16	6,52	2,55	3,04	3,86	4,57
3	15	6,38	2,54	3,06	3,90	4,64
4	15	6,46	2,57	3,10	3,95	4,70
5	12	6,56	2,74	3,39	4,42	5,31
6*	-	-	-	-	-	-
7	5	6,49	2,84	3,87	5,41	6,70
8	6	6,95	3,06	4,07	5,63	6,94
9	13	6,80	2,81	3,43	4,44	5,32

Como mostrado na Tabela 21, o OED variou de entre 6,32 a 6,95. Assim, não se aprecia uma diferença significativa, isto devido a que a tireoide recebe altas doses de radiação, em torno da dose prescrita.

O EAR foi estimado levando em consideração a idade na exposição e a idade atingida, para o modelo em forma de sino. Os valores de EAR (por 10<sup>4</sup> pessoas-ano) aumentaram de 2,47; 7 anos após a exposição até 4,43; 45 anos após a exposição, para os pacientes com idade na exposição de 15 e 16 anos. Para os pacientes com idade na exposição de 12 e 13 anos, o EAR variou entre 2,74; 7 anos após a exposição até 5,32; 45 anos após a exposição. No caso dos pacientes com idade na exposição de 5 e 6 anos, o EAR variou entre 2,84; 7 anos após a exposição até 6,94; 45 anos após a exposição.

A idade jovem na exposição à radiação é um fator de risco especialmente importante para neoplasia secundária de tireoide (METAYER *et al.*, 2000). Assim, o câncer de tireoide induzido por radiação é frequentemente observado em sobreviventes de longo prazo de câncer infantil. Aqueles tratados para câncer infantil antes dos 10 anos de idade têm o maior risco (MAULE *et al.*, 2007). Neste trabalho, quando o EAR é comparado para diferentes idades na exposição, por exemplo, para pacientes com 5 ou 6

anos e 15 ou 16 anos, um risco menor foi observado para pacientes com idades mais avançadas na exposição, para todas as idades atingidas, mesmo no caso dos pacientes 2 e 5, com valores de OED similares. Essa diferença poderia ser mais significativa se a tireoide fosse levada em conta no planejamento e não, como neste caso, que recebe praticamente doses em torno da dose prescrita.

Na Figura 83 é mostrada a contribuição estimada de doses individuais, como porcentagem da dose prescrita, para o OED, utilizando a relação dose-resposta em forma de sino.

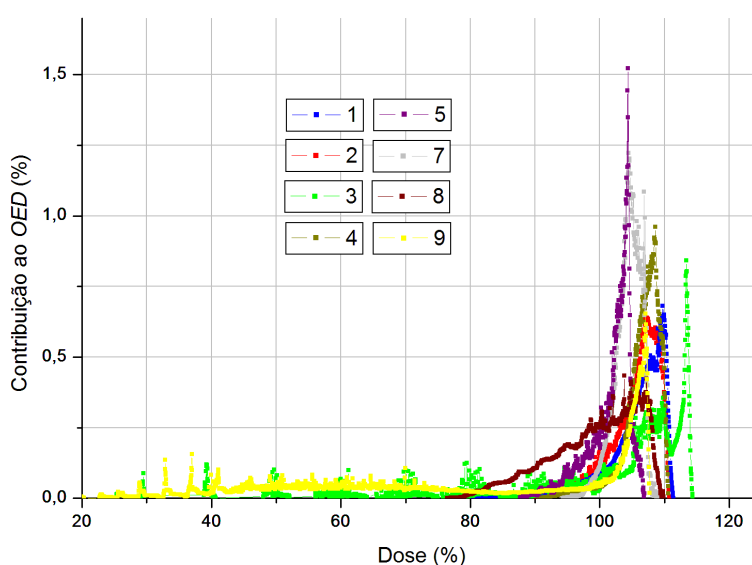


Figura 83. Contribuição ao *OED* por porcentagem de dose prescrita recebida pela tireoide, usando a relação dose-resposta em forma de sino.

As maiores contribuições previstas para o OED, por dose unitária, vieram da região de altas doses, onde a contribuição atinge o pico acima da dose prescrita. Como o EAR é proporcional ao OED, a Figura 83 mostra também que, quando aumenta-se a proporção de volume pulmonar irradiado em altas doses, o risco de neoplasia secundária também aumenta.

Como já mencionado, os dados utilizados para obter os parâmetros do modelo em forma de sino foram extraídos de um estudo com um total de 9.618 pacientes com 79.757 pessoas-ano de acompanhamento, e com uma idade média de 31 anos e um tempo médio de acompanhamento de 9,5 anos (SCHNEIDER *et al.*, 2005).

Os resultados são consistentes com a literatura em relação ao risco de uma segunda neoplasia maligna da tireoide, enfatizando as tendências de idade no tratamento e atingida em relação ao risco.

METAYER *et al.*, (2000) quantificaram o risco de neoplasias secundárias entre sobreviventes (5.925 pacientes) em longo prazo de linfoma de Hodgkin, diagnosticados antes dos 21 anos de idade, e que sobreviveram um ou mais anos. A idade média no diagnóstico de LH foi de 16 anos e o tempo médio de seguimento foi de 10,5 anos. Os tumores sólidos ocorreram em média 16 anos após o diagnóstico de LH, com média de idade de 32 anos. Para a tireoide, o EAR (por  $10^4$  pessoas-ano) para as faixas de idade no diagnóstico de 0-9, 10-16 e 17-20 anos foram 7, 4 e 3, respectivamente. Para idade no diagnóstico de  $\leq 16$  anos, o EAR (por  $10^4$  pessoas-ano) foi de 5, 7 e 5 para os intervalos de idade atingida <30 anos, 30-34 anos e 35-39 anos, respectivamente. Para a idade no diagnóstico no intervalo de 17-20 anos, o EAR (por  $10^4$  pessoas por ano) foi 2, 7 e 2 para os intervalos de idade <30 anos, 30-34 anos e >40 anos (35-39 anos, sem EAR), respectivamente.

De VATHAIRE *et al.*, (2015) relataram a incidência de neoplasia secundária de tireoide em um estudo epidemiológico de 4.338 sobreviventes (a partir de 5 anos após do tratamento) de câncer infantil sólido, qualquer que tenha sido a origem da neoplasia primária. O seguimento médio dos pacientes foi de 27 anos após a neoplasia primária e 1.560 pacientes foram acompanhados, por 30 anos ou mais. A dose média de radiação para a tireoide, para os 2.692 pacientes que receberam radioterapia externa, foi de 6,4 Gy. Quando considerado o risco de neoplasia secundária de tireoide, de acordo com o tipo de neoplasia primário, o EAR (por  $10^3$  pessoas-ano) foi de 1,77 para o caso de linfoma de Hodgkin.

DÖRFFEL *et al.* (2015) realizaram um estudo sobre neoplasias secundárias após tratamento de linfoma de Hodgkin na infância e adolescência, incluindo 2.548 pacientes. As idades dos pacientes no diagnóstico variaram de 1,9 a 18 anos (média de 13,3). Os pacientes receberam radioterapia de campo estendido e envolvido (IFRT). A dose de radiação foi gradualmente reduzida de 40 para 20 Gy. A idade atingida variou de 2,5 a 49,2 anos (média 27,4); e a duração do tempo de seguimento variou de 0,1 a 35,2 anos (média, 14,3). O EAR para todas as segundas neoplasias juntas foi de 16,8

por  $10^4$  pessoas-ano. Para neoplasia secundária de tireoide, o EAR (por  $10^4$  pessoas-ano) foi de 8,5.

MAULE *et al.* (2007) quantificaram os riscos de segundas neoplasias malignas em sobreviventes de leucemia infantil e linfoma, usando um grande conjunto de dados de 13 registros de câncer de base populacional, que sobreviveram por pelo menos um dia. Os mais frequentes, após o tratamento de linfoma de Hodgkin, foram câncer de tireoide, câncer de mama e neoplasias de pele não melanoma. A idade média e o tempo de seguimento na ocorrência de uma segunda neoplasia maligna foi de 26,0 e 16,3 anos após o linfoma, respectivamente. Nos sobreviventes de linfoma de Hodgkin na infância, todos os cânceres de tireoide, exceto um (ocorrido nos primeiros 12 meses), ocorreram pelo menos 10 anos após o diagnóstico. O EAR (por  $10^5$  pessoas-ano) de neoplasia secundária de tireoide foi de 62,7, quando a neoplasia primária foi de linfoma de Hodgkin.

TUCKER *et al.* (1991) estimaram o risco de neoplasias secundárias entre 9.170 pacientes que sobreviveram 2 ou mais anos após o diagnóstico de um câncer na infância, a partir dos registros dos 13 centros médicos participantes do *Late Effects Study Group*. O tempo de seguimento variou de 2-48 anos e foi acompanhada por um total de 50.609 pessoas-ano. A idade média no diagnóstico de linfoma de Hodgkin foi de 11 anos. O EAR (por  $10^4$  pessoas ano) para segunda neoplasia maligna de tireoide foi de 9,4 após o diagnóstico do um primeiro câncer (linfoma de Hodgkin).

BHATIA *et al.* (2003) descreveram o padrão e incidência de neoplasias subsequentes, ocorrendo com um seguimento prolongado do estudo LSCG (*Late Effects Study Group*), em 1.380 crianças com linfoma diagnosticadas em pacientes com 16 anos ou mais jovens. A idade média no diagnóstico de LH foi de 11,7 anos (variação de 0,3 a 16,9 anos) e a duração média de seguimento foi de 17,0 anos. Para os pacientes que desenvolveram segunda neoplasia de tireoide, a idade média no diagnóstico de LH foi de 12,3 anos, a idade média no diagnóstico de segunda neoplasia de tireoide foi de 27,5 anos e o tempo médio para o desenvolvimento da neoplasia subsequente foi de 15,3 anos. O EAR (casos por  $10^3$  pessoas-ano) para segunda neoplasia de tireoide foi de 0,9.

### **4.2.3 Modelo de iniciação, inativação, proliferação/repovoamento (IIP)**

Nesta seção são mostrados os resultados obtidos, utilizando o modelo de iniciação, inativação e repovoamento celular, tendo em conta as abordagens determinística e estocástica. No primeiro caso, utilizado para estimar o risco de neoplasias secundárias de pulmão, e no segundo caso, os riscos de segundas neoplasias de pulmão e tireoide.

#### **Modelo IIP determinístico**

##### **Pulmão**

O risco de neoplasia secundária de pulmão (ERR) foi estimado para 8 pacientes, para os quais se tem informação da idade no tratamento, para os quais se tem informação da idade no tratamento, com base na análise dos dados dosimétricos individuais para os quais foram utilizados os HDV diferencial e as relações de dose-resposta, obtidas utilizando o modelo determinístico.

A inclinação inicial (ERR/Gy) foi estimada utilizando o modelo IIP estocástico, para exposições agudas. O parâmetro de morte celular considerado foi  $0,18 \text{ Gy}^{-1}$ , a razão entre as taxas de crescimento por célula,  $r = 0,96$ ; o parâmetro da taxa de repovoamento,  $\lambda T = 0,4$ , e  $N = 10^6$ .

A Figura 84 mostra os números de células-tronco normais e pré-malignas em função do tempo, durante e após a irradiação, para um número de frações igual a 14.

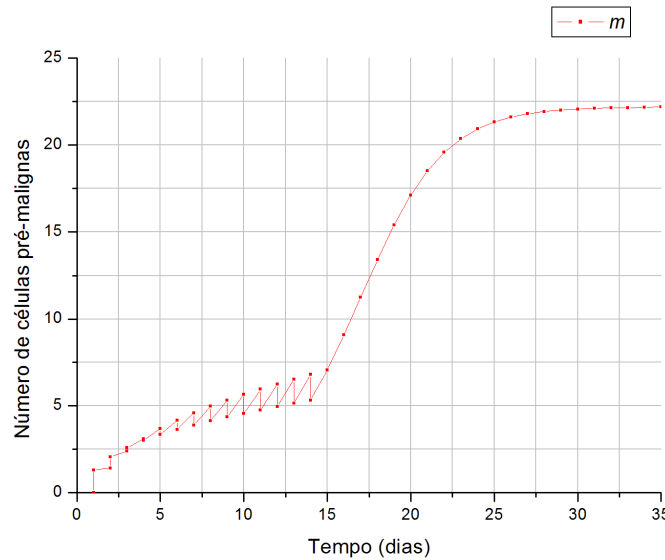
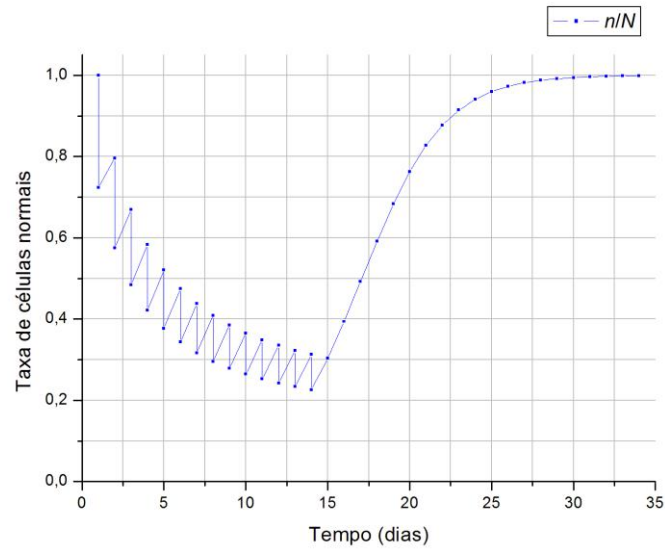


Figura 84. Números de células-tronco normais (acima) e pré-malignas (abaixo) em função do tempo durante e depois da irradiação (14 frações).

A Figura 84 mostra as previsões para o número de células-tronco normais ( $n$ ) em função do tempo, para 14 frações diárias de 1,8 Gy, com o parâmetro de morte celular a  $0,18 \text{ Gy}^{-1}$  e taxa de repovoamento,  $\lambda T = 0,4$ . Inicialmente,  $n/N = 1$ . Em cada fração de dose,  $n$  é diminuído por morte celular. O repovoamento é representado pelas linhas verticais. Após a irradiação  $n$  retorna gradualmente ao seu valor de ajuste  $N$ . Os parâmetros utilizados para estimar o número de células pré-malignas ( $m$ ) são:  $N = 10^6$ , parâmetro de iniciação,  $\gamma = 10^{-6} \text{ Gy}^{-1}$  e parâmetro de repovoamento,  $r = 0,96$ . Cada fração produz algumas novas células pré-malignas, além de matar algumas células pré-



malignas já presentes. Entre frações, há repovoamento de células pré-malignas. Após interromper a irradiação,  $m$  continua a aumentar até um valor  $M$ . As Figuras 85 e 86 mostram os números de células-tronco normais e pré-malignas em função do tempo, durante e após a irradiação, considerando o número de frações e a dose por fração, aplicada em cada caso.

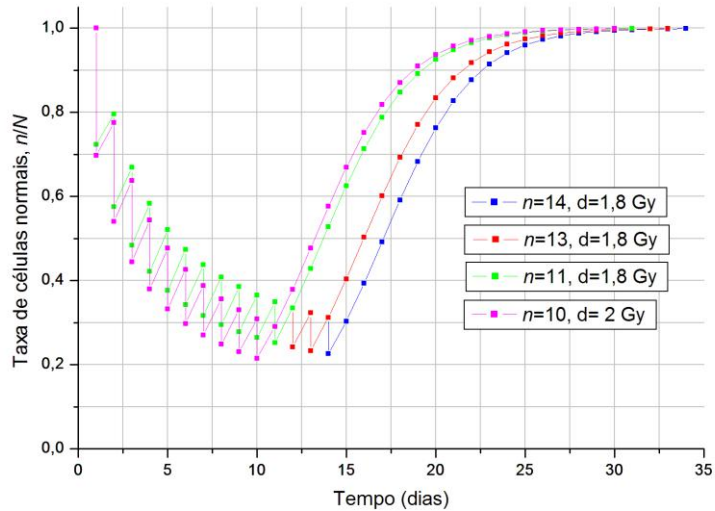


Figura 85. Números de células-tronco normais em função do tempo e segundo o número de frações, durante e após a irradiação.

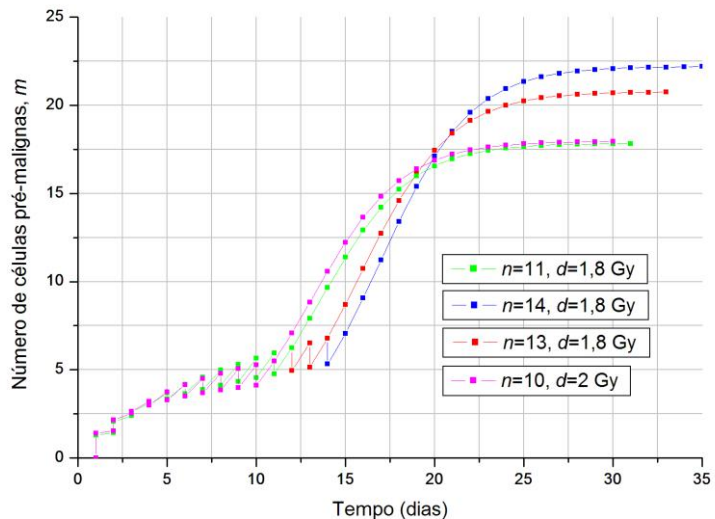


Figura 86. Números de células-tronco pré-malignas em função do tempo e segundo o número de frações, durante e após a irradiação.

Na Figura 86, o número de células pré-malignas associadas à irradiação,  $M$ , presentes no tempo subsequente, quando o número de células-tronco normais retornou ao seu estado estacionário original,  $N$  (e assim a repopulação efetivamente cessa) é de 22, 20; 20,74; 17,83 e 17,94 para 14, 13, 11 e 10 frações de dose utilizadas no tratamento, respectivamente.

A Figura 87 mostra as relações dose-resposta para o risco relativo em excesso (ERR) para a idade na exposição de 16 anos e as idades atingidas 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição, quando a o número de frações utilizadas foi igual a 14.

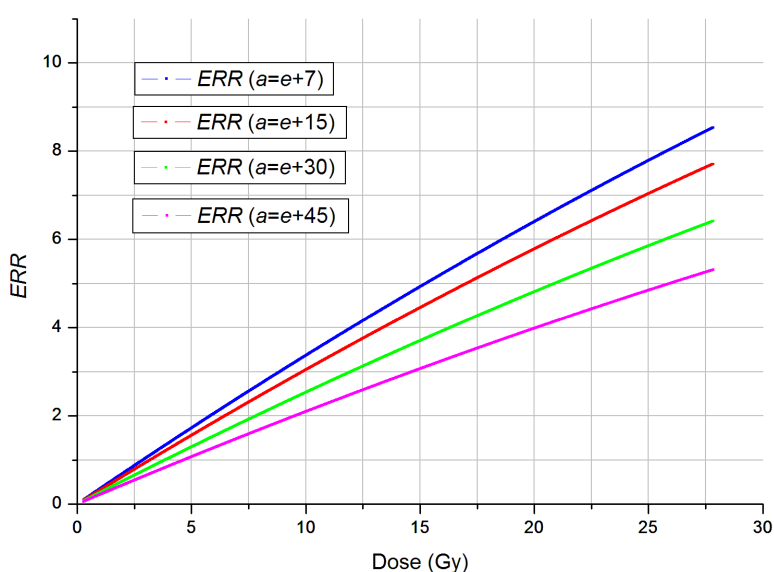


Figura 87. Relações dose-resposta para o ERR, considerando uma idade na exposição de 16 anos e idades atingidas 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição (14 frações)

A Figura 87 mostra que a inclinação inicial (ERR/Gy) para as relações dose resposta (ERR), 7, 15, 30 e 45 após o tratamento, para uma idade na exposição de 16 nos, diminui à medida que a idade atingida aumenta.

Na Tabela 22 são mostrados os resultados para a inclinação inicial (ERR/Gy) da curva dose-resposta, assim como a estimativa do risco (ERR) de desenvolver uma neoplasia secundária de pulmão, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento.

Tabela 22. Inclinação inicial (ERR/Gy) e risco relativo em excesso (ERR) de neoplasia secundária de pulmão, estimada utilizando o modelo IIP determinístico, 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento. \*Paciente sem informação sobre a idade na exposição

Paciente	<i>e</i>	ERR/Gy				ERR			
		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
		( <i>e</i> +7)	( <i>e</i> +15)	( <i>e</i> +30)	( <i>e</i> +45)	( <i>e</i> +7)	( <i>e</i> +15)	( <i>e</i> +30)	( <i>e</i> +45)
1	16	0,35	0,32	0,27	0,22	3,14	2,84	2,36	1,95
2	16	0,35	0,32	0,27	0,22	3,58	3,23	2,69	2,23
3	15	0,35	0,32	0,27	0,22	3,22	2,91	2,42	2,00
4	15	0,35	0,32	0,27	0,22	3,21	2,90	2,42	2,00
5	12	0,35	0,32	0,27	0,22	1,39	1,25	1,04	0,86
6*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	5	0,36	0,33	0,28	0,24	3,72	3,38	2,86	2,48
8	6	0,36	0,32	0,27	0,23	3,05	2,76	2,32	1,96
9	13	0,35	0,32	0,27	0,22	2,85	2,58	2,15	1,78

A inclinação inicial (ERR/Gy) e o ERR, no modelo estocástico depende das idades na exposição e atingida, diminuindo com o aumento da idade atingida. O ERR/Gy se mantém constante, com o aumento da idade na exposição. No caso do ERR, 7 anos após a exposição, varia em torno de 3, sendo maior para o paciente 7 (3,38), com idade na exposição de 7 anos, e menor para o paciente 5 (1,39), com idade na exposição de 12 anos. Para uma idade atingida 45 anos após a exposição, o ERR varia em torno de 2,0; sendo maior para o paciente 7 (2,48) e menor para o paciente 5 (0,86).

### Modelo IIP estocástico

O risco (ERR) de neoplasia secundária de pulmão e de tireoide foi estimado para 8 pacientes, para os quais se tem informação da idade no tratamento, com base na análise dos dados dosimétricos individuais, para os quais foram utilizados os HDV diferencial e as relações dose-resposta obtidas utilizando o modelo IIP estocástico.

## Pulmão

Para estimar o risco de neoplasia secundária de pulmão foram utilizados os parâmetros, replicação de nicho pré-maligno,  $b = 0,460 \text{ anos}^{-1}$ , as constantes  $X = 0,860$  e  $Y = 0,387$ , o parâmetro para a regulação homeostática do número de células-tronco pré-malignas por nicho  $\delta = 9,49 \times 10^{-3}$ ,  $\log_{10}Z = 5,61$ , as constantes de inativação por radiação de células-tronco  $\alpha = 0,25 \text{ Gy}^{-1}$  e  $\beta = 0,025 \text{ Gy}^{-2}$  e a taxa máxima de repovoamento da célula-tronco  $\lambda = 0,05 \text{ dia}^{-1}$ .

A Figura 88 mostra as relações dose-resposta para o risco relativo em excesso (ERR) para as idades atingidas 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição, e idade na exposição de 16 anos (14 frações). Observa-se que o ERR diminui a medida que a idade atingida aumenta.

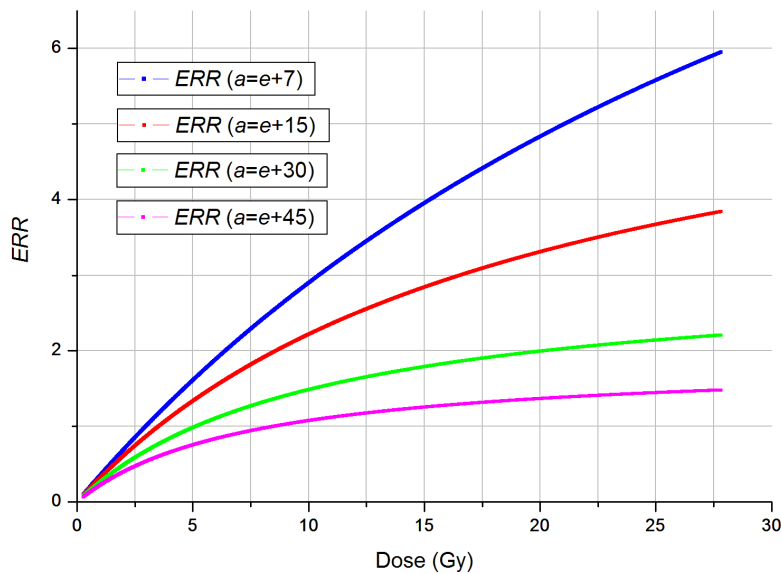


Figura 88. Relações dose-resposta para o ERR de neoplasia secundária de pulmão, para uma idade na exposição de 16 anos e idade atingida 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição e 14 frações de dose.

A Figura 88 mostra as relações dose resposta (ERR), 7, 15, 30 e 45 após o tratamento, para uma idade na exposição de 16 anos, que diminui conforme aumenta a idade atingida.

Na Tabela 23 são mostrados os resultados para a estimativa do risco (ERR) de desenvolver uma neoplasia secundária de pulmão, para 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento.

Tabela 23. Estimativa do risco (ERR) de neoplasia secundária de pulmão, para 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento. \*Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	<i>e</i>	ERR			
		<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)
1	16	2,38	1,67	1,06	0,76
2	16	2,75	1,94	1,23	0,88
3	15	2,44	1,71	1,08	0,77
4	15	2,46	1,73	1,09	0,77
5	12	1,06	0,75	0,49	0,36
6*	-	-	-	-	-
7	5	2,63	1,87	1,20	0,85
8	6	2,25	1,62	1,04	0,75
9	13	2,22	1,59	1,02	0,74

Em geral, o ERR diminui com a idade atingida e não observa-se diferença significativa com o aumento da idade na exposição para todos os pacientes, exceto para o paciente 5, que apresenta os melhores parâmetros dose-volume. Assim, sem considerar o paciente 5, o ERR estimado 7 anos após a exposição apresentou o valor de 2,44, enquanto que 45 após a exposição o ERR resultou em 0,79.

Na Figura 89 pode-se observar a contribuição ao ERR por dose recebida pelo pulmão, usando a relação dose-resposta obtida a partir do modelo IIP estocástico, em relação às idades atingidas 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição e idade atingida de 16 anos.

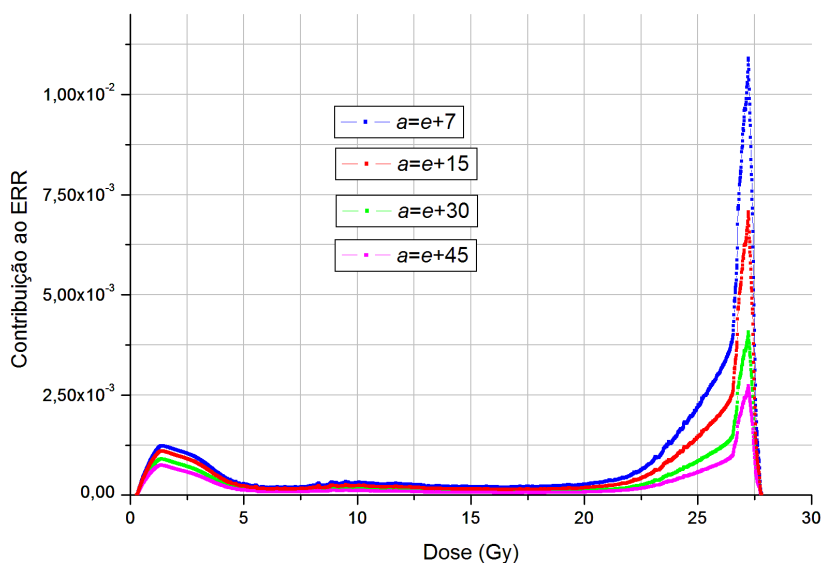


Figura 89. Contribuição ao ERR por dose recebida pelo pulmão, usando a relação dose-resposta obtida a partir do modelo IIP estocástico, em relação as idades atingidas 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição e idade atingida de 16 anos.

A Figura 89 apresenta dois picos, para a contribuição ao ERR, um pico menor na região de baixa dose e outro pico mais elevado, na região de alta dose (maior inclusive do que a dose prescrita). Também pode-se observar que a contribuição ao ERR diminui com o aumento da idade atingida.

Os resultados são consistentes com a literatura em relação ao risco de uma segunda neoplasia maligna de pulmão, enfatizando as tendências de idade no tratamento e atingida em relação ao risco.

KOH *et al.* (2007) estimaram o risco de segundas neoplasias secundárias em pacientes sobreviventes de linfoma de Hodgkin, utilizando o modelo IIP determinístico, analisando a distribuição de dose a partir de HDV para 41 pacientes que receberam 35 Gy a partir de radioterapia em campo manto, 35 Gy para radioterapia de campo envolvido (IFRT), ou 20 Gy a partir de IFRT. A idade média foi de 27 anos (14–58). Aqui, as reduções de dose resultaram em reduções correspondentes nos ERR estimados. As maiores contribuições previstas para o ERR, por dose unitária, vieram de altas doses, próximas da dose prescrita. A estimativa do ERR de neoplasia secundária de pulmão feminino 20 anos após a exposição foi de 18,4; 6,1 e 3,5, para campo manto (35 Gy),

IFRT (35 Gy) e IFRT (20 Gy), respectivamente. Enquanto que, a estimativa do ERR 30 anos após a exposição à radiação foi de 7,6; 2,5 e 1,4 para campo manto (35 Gy), IFRT (35 Gy) e IFRT (20 Gy), respectivamente. Os pacientes mais jovens foram previstos ter valores de ERRs mais elevados para neoplasias secundárias do que os pacientes mais velhos.

GILBERT *et al.* (2003) avaliaram o risco de neoplasia secundária de pulmão, induzido por radiação, num estudo internacional de pacientes sobreviventes de linfoma de Hodgkin. O ERR/Gy estimado foi de 0,15, com pouca evidência de afastamento da linearidade, embora as doses pulmonares para a maioria dos pacientes com LH tratados com radioterapia tenham excedido 30 Gy. Houve pouca evidência de modificação do ERR/Gy em função do tempo após a exposição (após um período latente mínimo de 5 anos), idade na exposição ou idade atingida. O ERR/Gy para uma idade menor que 37 anos no diagnóstico de LH foi de 0,33. Considerando o tempo após a exposição, o ERR/Gy foi de 0,006; 0,18; 0,13 e 0,07 para os intervalos de 1-5; 5-10; 10-15; 15-20 e >20 anos após a exposição, respectivamente. Para a idade no diagnóstico <51 anos de uma neoplasia secundária de pulmão, o ERR/Gy foi de 1,15.

Entre os locais de câncer avaliados em sobreviventes da bomba atômica, o câncer de pulmão mostra uma ausência de um declínio no ERR com o aumento da idade na exposição ou da idade atingida (GILBERT *et al.*, 2003). Assim, CAHOON *et al.* (2017) estudaram a relação entre exposição à radiação e incidência de cânceres respiratórios no estudo LSS (*Life Span Study*) de sobreviventes das bombas atômicas detonadas no Japão durante a Segunda Guerra Mundial. O estudo LSS inclui 120.321 sujeitos nascidos antes dos bombardeios atômicos. Neste estudo, para não-fumantes, o ERR/Gy para câncer de pulmão (aos 70 anos após uma exposição à radiação aos 30 anos) foi 0,81. O ERR/Gy foi significativamente maior para as mulheres do que para os homens. O ERR/Gy aumenta com o aumento da idade na exposição, mas diminui com o aumento da idade atingida. FURUKAWA *et al.* (2010) relataram um ERR/Gy (em média por sexo) de câncer de pulmão (aos 70 anos após a exposição à radiação aos 30 anos) ser de 0,59 (para não fumantes) no estudo LSS.

## Tireoide

Para estimar o risco de neoplasia secundária de tireoide foram utilizados os parâmetros, replicação de nicho pré-maligno,  $b = 0,0768 \text{ anos}^{-1}$ , as constantes  $X = 34,4$  e  $Y = 0,237$ , o parâmetro para a regulação homeostática do número de células-tronco pré-malignas por nicho  $\delta = 0,0156 \times 10^{-3}$ ,  $\log_{10}Z = 4,26$ , as constantes de inativação por radiação de células-tronco  $\alpha = 0,30 \text{ Gy}^{-1}$  e  $\beta = 0.030 \text{ Gy}^{-2}$  e a taxa máxima de repovoamento da célula-tronco  $\lambda = 0,05 \text{ dia}^{-1}$ .

A Figura 90 mostra as relações dose-resposta para o risco relativo em excesso (ERR) para a idade na exposição de 16 anos e idades atingidas 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição (14 frações). Observa-se que o ERR diminui a medida que a idade atingida aumenta.

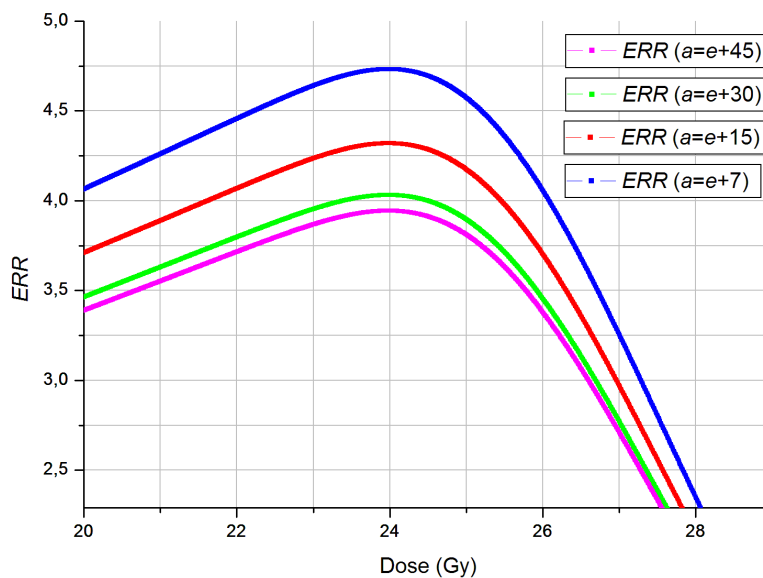


Figura 90. Relações dose-resposta para o ERR de neoplasia secundária de tireoide, considerando a idade na exposição de 16 anos e idade atingida 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição ( $n = 14$ ).

Na Figura 91 pode-se observar a contribuição ao ERR por dose recebida pela tireoide, usando a relação dose-resposta obtida a partir do modelo IIP estocástico, em relação a idades atingidas 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição e idade na exposição de 16 anos. Observa-se dois picos na região de alta dose.



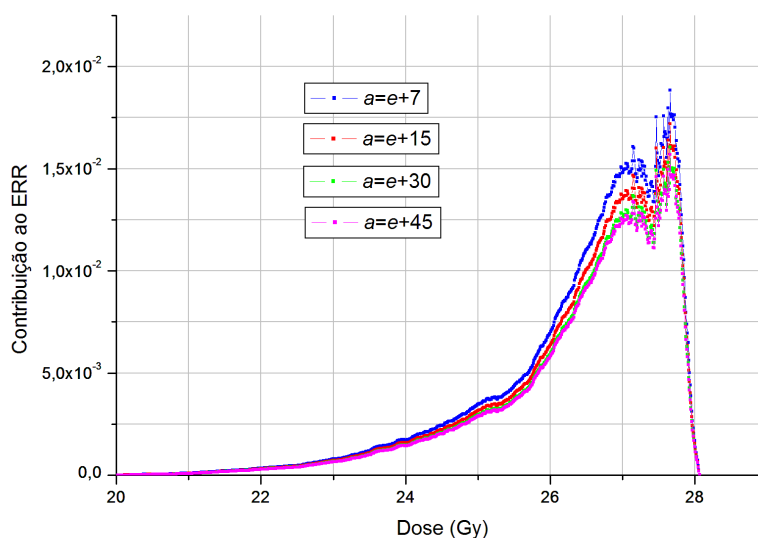


Figura 91. Contribuição ao ERR de neoplasia secundária de tireoide, para idade na exposição de 16 anos e idade atingida 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição ( $n = 14$ ).

A contribuição ao ERR no caso da tireoide apresenta um pico na região de alta dose, com menor contribuição com o aumento da idade atingida. Na Tabela 24 são mostrados os resultados para a estimativa do risco (ERR) de desenvolver uma neoplasia secundária de tireoide, para idade atingida 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento.

Tabela 24. Estimativa do ERR de neoplasia secundária de tireoide, para 7, 15, 30 e 45 anos após o tratamento. \* Paciente sem informação sobre a idade na exposição.

Paciente	$e$	ERR			
		$a (e+7)$	$a (e+15)$	$a (e+30)$	$a (e+45)$
1	16	3,40	3,10	2,90	2,83
2	16	4,31	3,93	3,67	3,59
3	15	3,79	3,43	3,18	3,11
4	15	4,17	3,78	3,50	3,42
5	12	3,83	3,36	3,05	2,96
6*	-	-	-	-	-
7	5	2,65	2,03	1,71	1,63
8	6	2,79	2,20	1,87	1,79
9	13	3,41	3,03	2,78	2,70

Em geral, o ERR diminui com o aumento da idade atingida, por exemplo, para o paciente 1 (com 16 anos de idade na exposição) apresenta os valores de 3,40 (7 anos após a exposição) e 2,83 (45 anos após a exposição). O paciente 7 apresenta os valores de ERR de 2,65 (7 anos após a exposição) e 1,63 (45 anos após a exposição). Quando considerado a idade na exposição, em geral se observa uma tendência à diminuição no ERR, no entanto o risco está influenciado pela distribuição da dose na tireoide, neste caso mostrando pouco variação.

Na literatura pode-se encontrar múltiplos estudos em relação a segunda neoplasia de tireoide após exposição à radiação, alguns dos achados são relatados a continuação.

Baseado em um modelo de dose-resposta linear sem limiar (LNT), IMAIZUMI *et al.* (2018) estimaram, nas análises separadas por idade na exposição (<20 versus  $\geq 20$  anos), que o risco de neoplasia secundária de tireoide para aqueles expostos antes dos 20 anos foi significativo, com um ERR/Gy de 1,36 (aos 60 anos, após a exposição aos 10 anos de idade), enquanto não houve resposta significativa durante todo o acompanhamento daqueles expostos após os 20 anos de idade (ERR/Gy = 0,27).

VEIGA *et al.* (2012) realizaram um estudo que incluiu em total 16.757 sobreviventes de câncer infantil. Foi observado que o gênero feminino, idade mais jovem no diagnóstico do câncer primário, maior tempo de acompanhamento desde o câncer primário, a idade atingida maior e o tratamento com radioterapia foram significativamente associados ao risco de neoplasia secundária de tireoide. A relação dose-resposta, para a tireoide, em sobreviventes de câncer pediátrico aumentou linearmente até uma dose de radiação de aproximadamente 10 Gy, estabilizada em uma dose de radiação de entre 10 e 30 Gy, e diminuiu para uma dose maior que 30 Gy. No entanto, o risco ainda permaneceu aumentado para uma dose de radiação maior que 50 Gy. O modelo ERR de melhor ajuste neste estudo foi o exponencial linear ( $ERR(d) = \beta d \exp(\gamma_1 d)$ ). O ERR/Gy aumentou significativamente com a diminuição da idade na exposição e aumentou com o tempo desde a exposição, com um pico aparente de entre 15 e 19 anos após a exposição, permanecendo elevado ainda 25 anos ou mais após esta. Gênero e número de tratamentos não modificaram a estimativa de ERR/Gy. Foi observado menor estimativas de ERR/Gy entre pacientes com linfoma de Hodgkin em comparação com outras neoplasias primárias. Em relação a estabilização e a

desaceleração do ERR em altas doses os autores concluíram que provavelmente refletem o mecanismo de morte celular.

SIGURDSON *et al.* (2005) estimaram o risco de neoplasia secundária de tireoide em um estudo de 14.054 sobreviventes, a partir de 5 anos desde o tratamento, no estudo da CCSS, diagnosticados antes dos 21 anos de idade com leucemia, tumor do SNC, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, tumor renal, neuroblastoma, sarcoma de partes moles ou câncer ósseo. O risco de neoplasia secundária de tireoide aumentou com doses de radiação de entre 20 e 29 Gy. Em doses superiores a 30 Gy, foi observada uma queda na relação dose-resposta, consistente com um efeito de morte celular. Usando o modelo linear-exponencial para ajustar os dados, a inclinação linear em baixas doses de radiação (isto é, <15 Gy), corresponde a um ERR/Gy de 1,32. A idade média no diagnóstico da neoplasia primária, para o caso do linfoma de Hodgkin foi de 12,9 anos, neste caso, para doses menores que 15 Gy, o ERR/Gy do modelo dose-resposta exponencial linear foi de 0,1 em comparação com 2,2 para todos os outros cânceres, e a estimativa de ERR/Gy para menores de 10 anos foi de 3,5 em comparação com 0,9 para aqueles diagnosticados com uma neoplasia primária aos 10 anos ou mais. O ERR/Gy para doses menores que 15 Gy foi de 1,6, para <15 anos de latência vs 1,1 para  $\geq 15$  anos de latência, e 1,6 para pacientes <25 anos vs 1,1 para aqueles  $\geq 25$  anos. O declínio na relação dose-resposta para neoplasia secundária de tireoide induzido por radiação acredita-se esteja relacionado a um efeito de morte celular.

RONCKERS *et al.* (2006) conduziram um estudo no CCSS de 14.054 sobreviventes (a partir de 5 anos de sobrevivência) de câncer infantil para avaliar a forma da relação dose-resposta e a modificação dos efeitos de radiação pelas características do paciente e do tratamento. O estudo CCSS inclui sobreviventes de leucemia, tumor do sistema nervoso central (SNC), linfoma de Hodgkin ou não-Hodgkin, tumor renal, neuroblastoma, sarcoma de partes moles ou câncer ósseo diagnosticado antes dos 21 anos de idade. Foi encontrada uma tendência linear crescente de até 20-29Gy com não-linearidade significativa em doses mais altas. Foram considerados vários tipos de modelos estatísticos para estimar o excesso de risco relativo (ERR), guiados principalmente por modelos radiobiológicos. O modelo representado pela equação linear exponencial-quadrática da forma  $\alpha[1+\beta_1D. \exp(-\beta_2D^2)]$ , onde  $\alpha$  expressa risco de fundo de câncer (background) de tireoide forneceu a

melhor descrição, com uma ERR/Gy de 1,3 em doses abaixo de 6 Gy. A magnitude da resposta à dose em doses baixas diminuiu com o aumento da idade no diagnóstico de câncer primário. Assim, foi encontrado que para baixa dose (<6 Gy) o ERR/Gy foi de 3,49 e 0,94, para idades <10 e de entre 10-20 anos no diagnóstico, respectivamente, e com um ERR/Gy em doses baixas de 1,32 para uma idade média na exposição de 10 anos. Esta estimativa é muito mais baixa do que 9,46 e 3,02 em 1 Sv para os japoneses que tinham entre 0-9 e 10-19 anos de idade, respectivamente, no momento dos bombardeios atômicos. Também, o ERR/Gy em doses menores que 6 Gy diminuiu de forma consistente com o aumento da idade no diagnóstico de câncer infantil, de 4,45 para 0-1 anos até 0,48 para 15-20 anos. Além disso, o modelo linear ( $\alpha[1+\beta_1D]$ ) estima um ERR/Gy de 0,51 para toda a gama de doses e indica que há um aumento significativo na dose-resposta para a radioterapia e risco de neoplasia subsequente de tireoide. Os autores concluíram que a não-linearidade em doses superiores a 20 Gy pode ser caracterizada como um declínio no risco, em vez de um mero platô.

INSKIP *et al.* (2016) analisaram os cânceres subsequentes do cérebro, mama, tireoide, tecido ósseo e mole, glândulas salivares e pele entre 12.268 sobreviventes (a partir de 5 anos de sobrevivência) de câncer infantil no estudo da CCSS (Childhood Cancer Survivor Study). As pessoas elegíveis para o estudo incluíam aquelas que foram originalmente diagnosticadas com leucemia, câncer do SNC, linfoma de Hodgkin (HL), linfoma não-Hodgkin (NHL), tumor de Wilms, neuroblastoma ou sarcoma de tecido mole ou ósseo antes dos 21 anos de idade. Apenas para o câncer de tireoide houve evidência estatística de desvio de uma relação dose-resposta linear, com curvatura descendente em altas doses (começando entre 15 e 20 Gy), provavelmente devido à esterilização celular induzida por radiação. Essa relação foi melhor descrita por uma relação dose-resposta linear exponencial-quadrática ( $(\beta_1D)\exp(\beta_4D^2)$ ). O câncer de tireoide mostrou a associação inversa esperada com a idade na exposição para o termo linear da dose-resposta (ERR/Gy). Neste estudo, o ERR/Gy para neoplasia secundária de tireoide foi de 1,38, ajustado para idade atingida, sexo e tipo de primeiro câncer.

BHATTI *et al.* (2010) quantificaram o risco de neoplasia secundária de tireoide associado ao tratamento com radiação em 12 547 sobreviventes de câncer infantil (com 5 anos de sobrevivência), no estudo da CCSS. O modelo ERR que melhor se ajustou aos dados foi o linear exponencial-quadrático. No modelo do ERR, o efeito de modificação

do termo linear (ERR/Gy) quando a neoplasia primária foi de linfoma de Hodgkin foi de 0.4. O ERR/Gy para as idades atingidas <20, 20-24, 25-29, 30-34,  $\geq 35$  anos foi de 1,5; 1,4; 1,1; 1,9 e 0,9; respetivamente.

### 4.3 Simulação com PRIMO

A validação do acelerador linear Varian CL2300 e a simulação do tratamento para o paciente 5, foram realizados com o computador Dell modelo Precision M6700, com processador Intel Core i7-3520 (2,90 GHz).

#### 4.3.1 Validação do Acelerador Linear Varian CL2300

O Acelerador linear CL2300, modelado no PRIMO, foi validado tendo como base os parâmetros dosimétricos do Percentual de Dose em Profundidade (PDP) e os perfis do feixe a várias profundidades e obtidos em condições de referência, isto é, para um campo quadrado de dimensões iguais a  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , uma cuba de água de dimensões igual a  $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ , considerando a distância fonte superfície igual a 100 cm e o espectro de energia dos fótons operando em 6 MV.

Primeiramente foi gerado um espaço de fase em S1, logo após do sistema de colimação primário, para o qual foram simuladas 500 milhões de histórias. Assim, em S1 foram registradas em torno de  $1,96 \times 10^{11}$  partículas, entre as quais se tem  $9,3 \times 10^5$  elétrons, em torno de  $1,86 \times 10^{11}$  fótons e  $2,4 \times 10^4$  pósitrons, tal como mostrado na Figura 92.

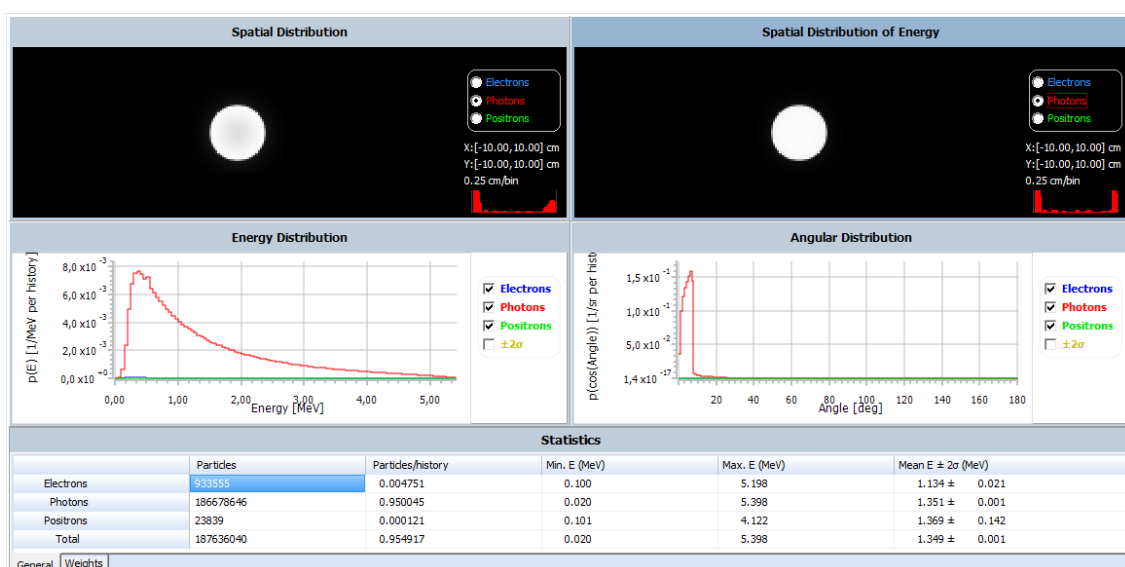


Figura 92. Parâmetros do espaço de fase gerado em S1 no PRIMO.

Utilizando como fonte o espaço de fase gerado em S1, foi simulada a seção S2, para registrar as partículas nesse espaço de fase. No espaço de fase S2, abaixo dos *Jaws*, foram registrados um total de  $3,1 \cdot 10^7$  partículas entre as quais se tem  $7,9 \cdot 10^4$  elétrons, em torno de  $3,1 \cdot 10^7$  fótons e  $2,1 \cdot 10^3$  pósitrons, tal como mostrado na Figura 93.

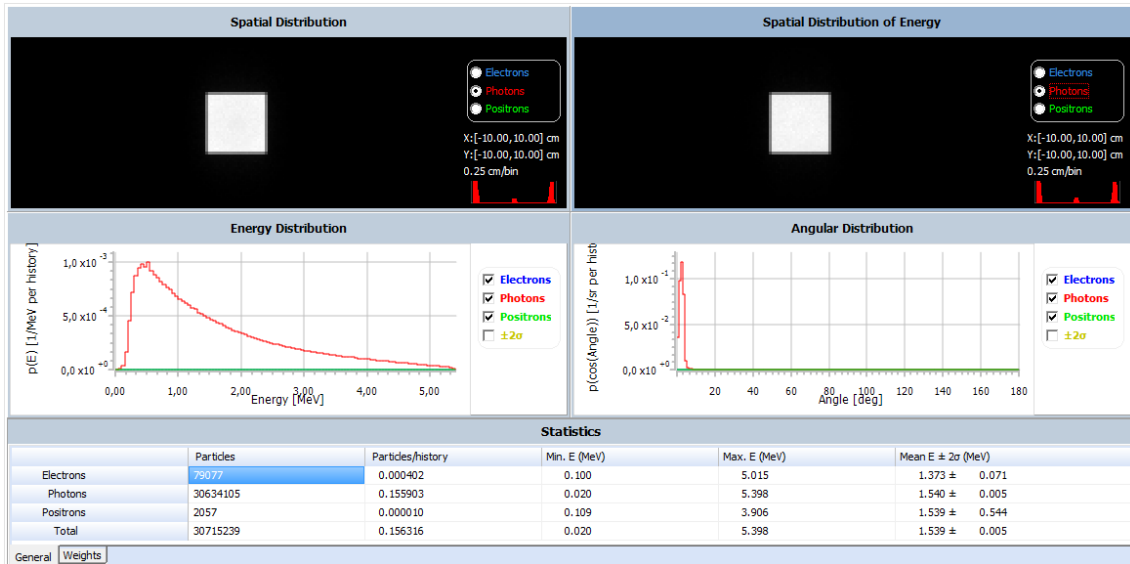


Figura 93. Parâmetros do espaço de fase gerado em S2.

Utilizando como fonte o espaço de fase gerado em S2, foi simulada a seção S3, que fornece como resultado o PDP e os perfis do feixe a  $d_{\max}$  (1,5 cm), 5 e 10 cm de profundidade (Figura 94).

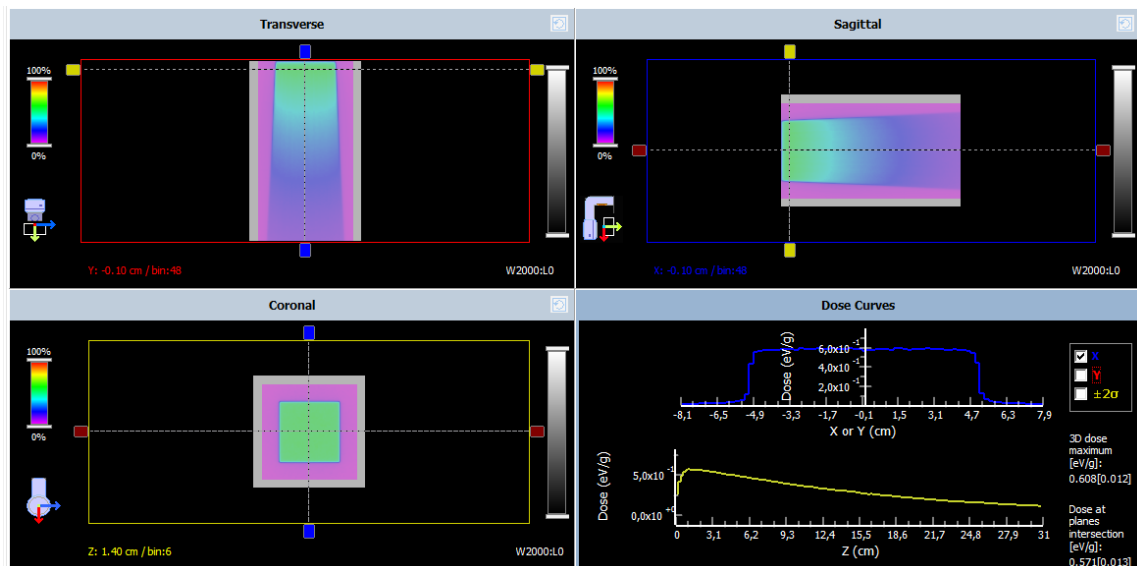


Figura 94. PDP e perfil do feixe obtidos com o PRIMO.

Estes resultados foram comparados com os valores experimentais do acelerador Varian CL2300. É possível extrair os dados simulados ou inseri-los no PRIMO, para realizar uma comparação. Na Figura 95, pode-se observar os PDP obtidos, a partir da simulação, com os valores experimentais.

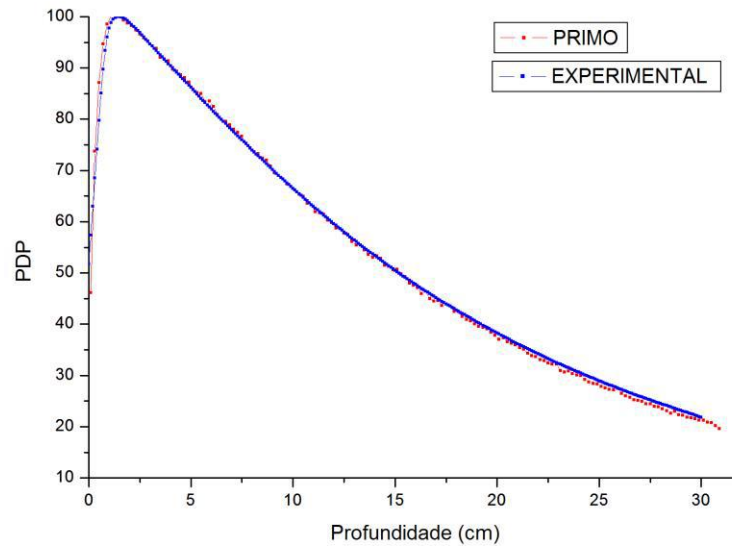


Figura 95. PDP simulado *versus* experimental para campo aberto  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ .

Foram também comparados os perfis do feixe a três profundidades,  $d_{\text{max}}$  (1,5 cm), 5 e 10 cm, tal como mostrados nas Figuras 96, 97 e 98.

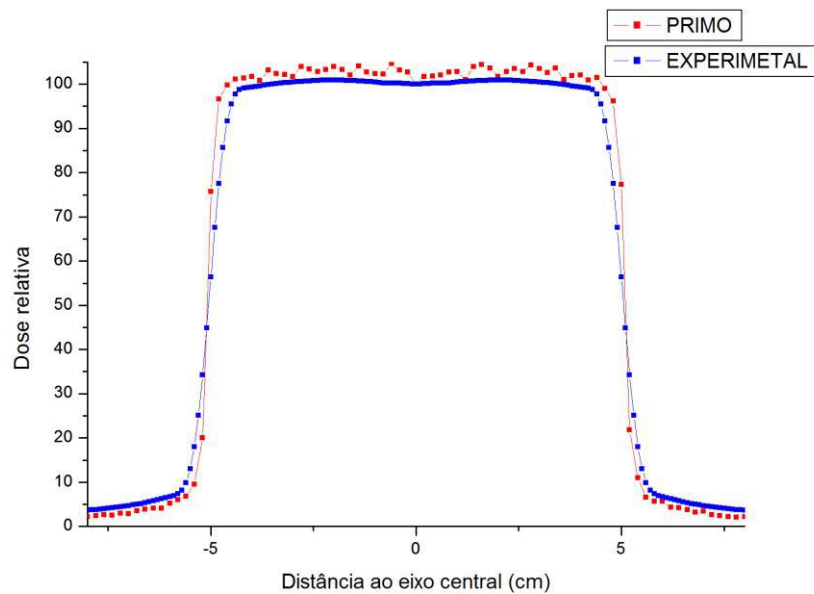


Figura 96. Perfil do feixe no  $d_{\text{max}}$ ; simulado *versus* experimental.

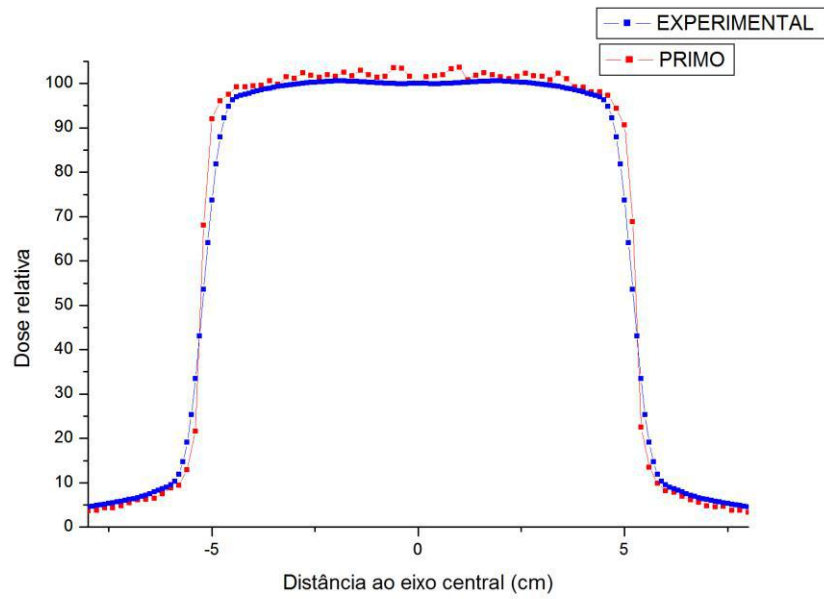


Figura 97. Perfil do feixe a 5 cm de profundidade, simulado *versus* experimental.

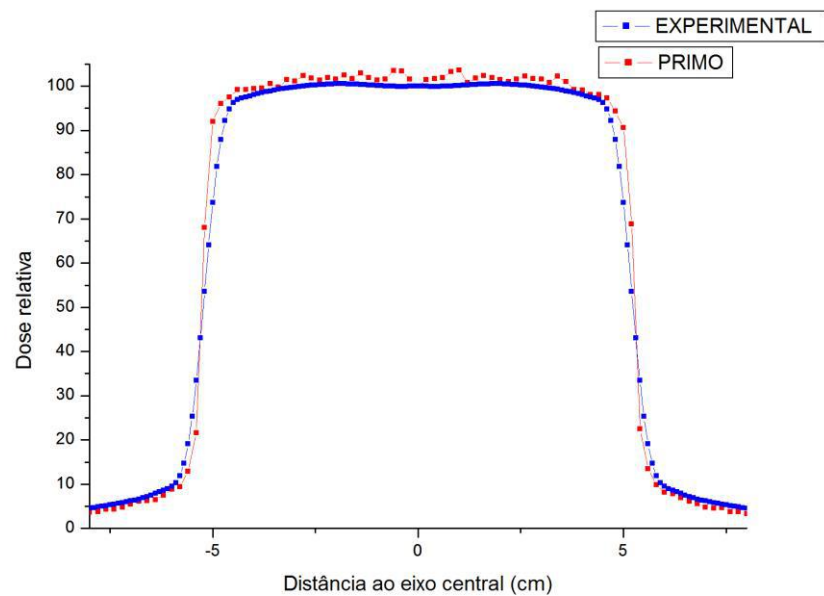


Figura 98. Perfil do feixe a 10 cm de profundidade, simulado *versus* experimental.

Quando inseridas as medidas experimentais do acelerador Varian CL2300, tanto PDP e perfis do feixe a várias profundidades no PRIMO, foi possível fazer uma avaliação quantitativa destes valores utilizando a análise gama. Nas Figuras 99, 100, 101 e 102, pode-se observar a análise gama feita utilizando o critério 3%/3mm para o PDP, e perfil do feixe em  $d_{max}$ , 5 e 10 cm, respectivamente.



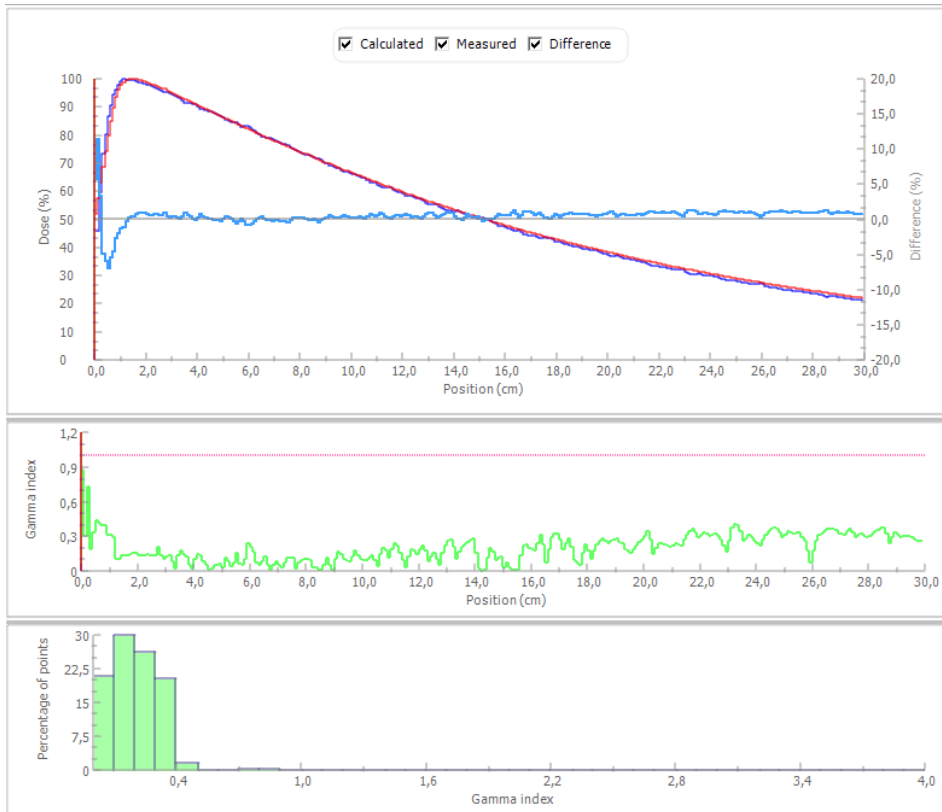


Figura 99. Análise gama do PDP utilizando o critério 3%/3mm.

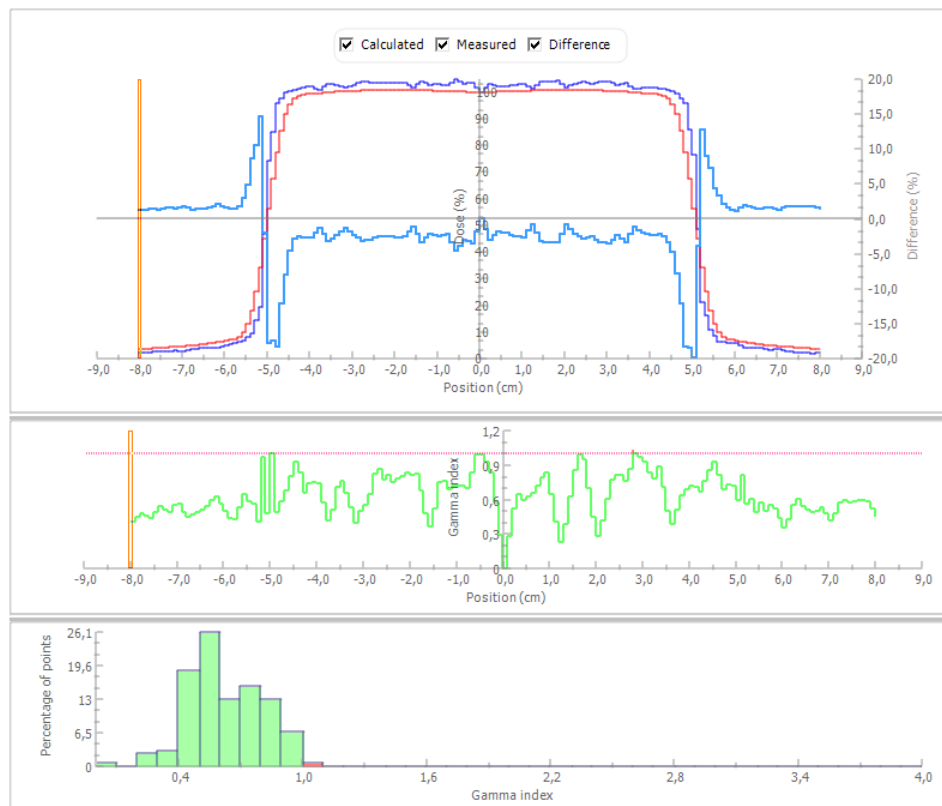


Figura 100. Análise gama do perfil do feixe em  $d_{max}$ , utilizando o critério 3%/3mm.

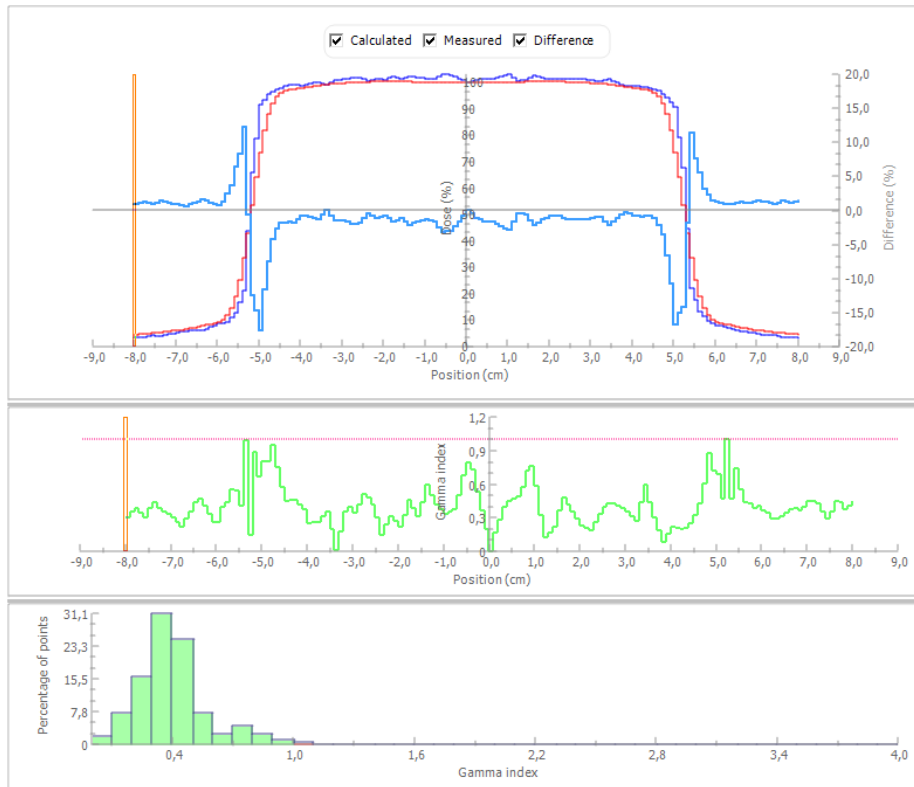


Figura 101. Análise gama perfil do feixe a 5 cm de profundidade, utilizando o critério 3%/3mm.

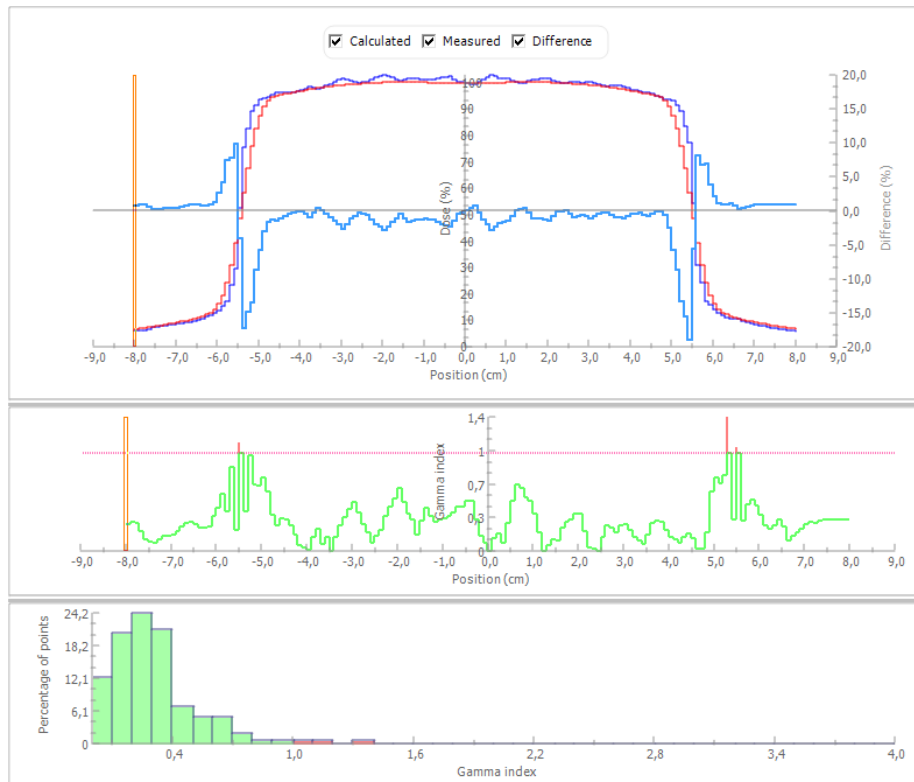


Figura 102. Análise gama do perfil do feixe a 10 cm de profundidade, utilizando o critério 3%/3mm.

Na Tabela 25, são apresentados os resultados da análise gama, para o PDP e perfil, utilizando os parâmetros 1%/1mm, 2%/2mm e 3%/3mm. Observa-se que, entre os dados experimentais (referência) e a simulação se satisfaz um critério gama de 3%/3mm, com 100; 99,39; 99,38 e 98,14% de pontos que passam pelo critério, para o PDP,  $d_{\max}$ , 5 e 10cm de profundidade, respectivamente.

Tabela 25. Análise gama para o PDP e perfil utilizando os parâmetros 1%/1mm, 2%/2mm e 3%/3mm.

<b>Análise Gama</b>		<b>Pontos que passam o critério (%)</b>		
Critério	PDP	Perfil do feixe		
		$d_{\max}$	5 cm	10 cm
1%/1mm	88,333	3,11	34,78	69,57
2%/2 mm	99,33	60,25	90,06	92,55
3%/3 mm	100	99,38	99,38	98,14

A discrepância entre os PDP calculados e medidos aumenta com a profundidade. Embora uma precisão de 1%/1mm seja desejável, a obtenção deste valor é muito difícil.

### **Simulação do tratamento**

O tratamento realizado para o paciente 5 foi simulado utilizando a versão 0.3.1.1626 do PRIMO. Em primeiro lugar, foi gerado um espaço de fase em S1, com 5 bilhões de histórias. O espaço de fase em S1 tem registrado o valor total de  $1,8 \times 10^9$  partículas, dos quais  $1,8 \times 10^9$  são fótons,  $9,5 \times 10^6$  elétrons e  $3,9 \times 10^5$  pósitrons. A Figura 103 mostra a distribuição de energia nesse espaço de fase.

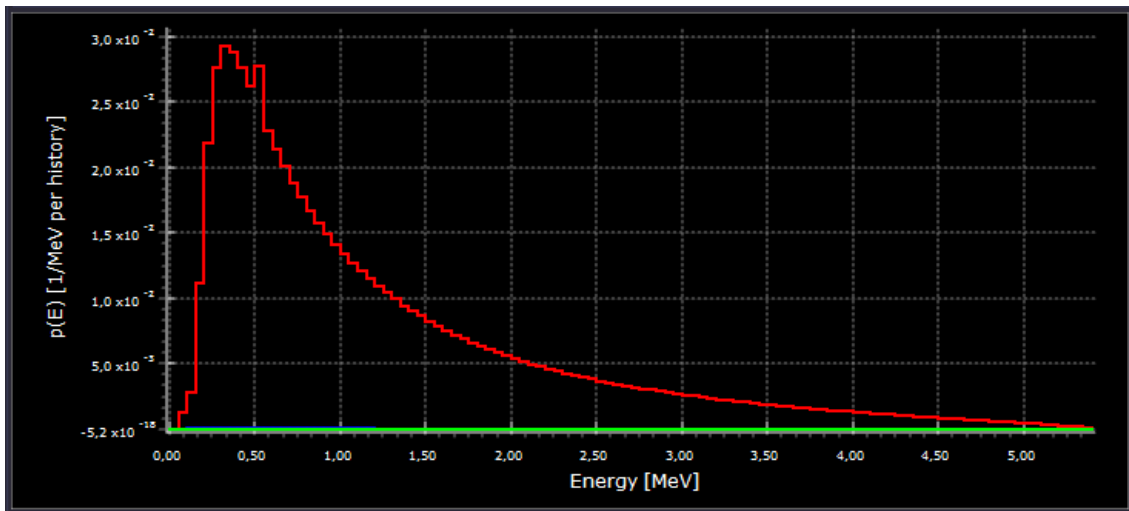


Figura 103. Distribuição de energia (MeV) no espaço de fase gerado em S1.

Posteriormente, a simulação dos segmentos S2 e S3 (em conjunto) foi realizada utilizando DPM, que utiliza todas as partículas registradas no espaço de fase em S1. Na Figura 104 pode-se observar a plataforma de trabalho para a simulação do paciente 5.

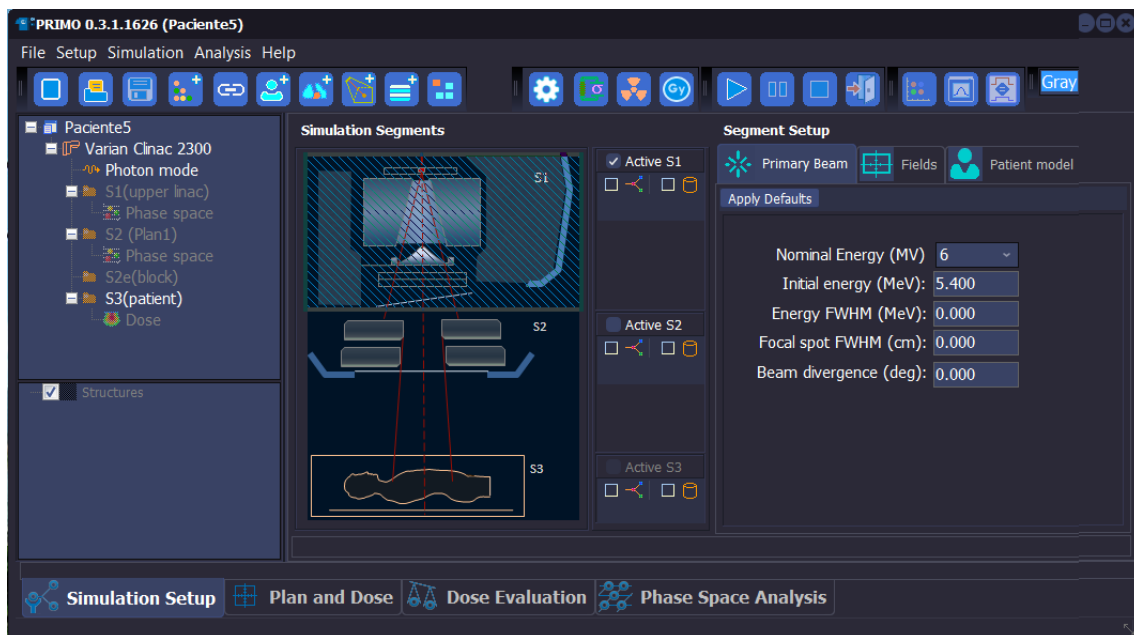


Figura 104. Plataforma de trabalho de configuração da simulação.

A fim de expressar a distribuição de dose obtida a partir da simulação em unidades de Gy, é estabelecido o fator de calibração de dose de 0,538 eV/g, tal como mostrado na Figura 105.

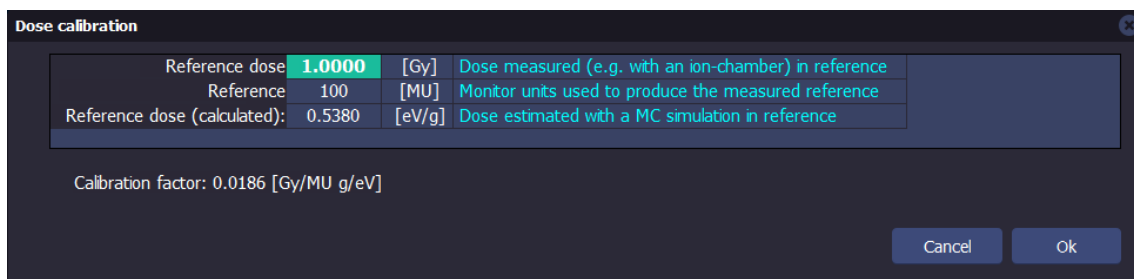


Figura 105. Caixa de diálogo de calibração de dose.

Este fator de calibração é obtido a partir da validação do acelerador linear CL2300, em condições de referência, na profundidade de  $d_{max}$ . Na Figura 106 pode-se observar a distribuição de dose obtidas pela simulação nos planos axial, sagital e coronal, localizados no isocentro do tratamento.

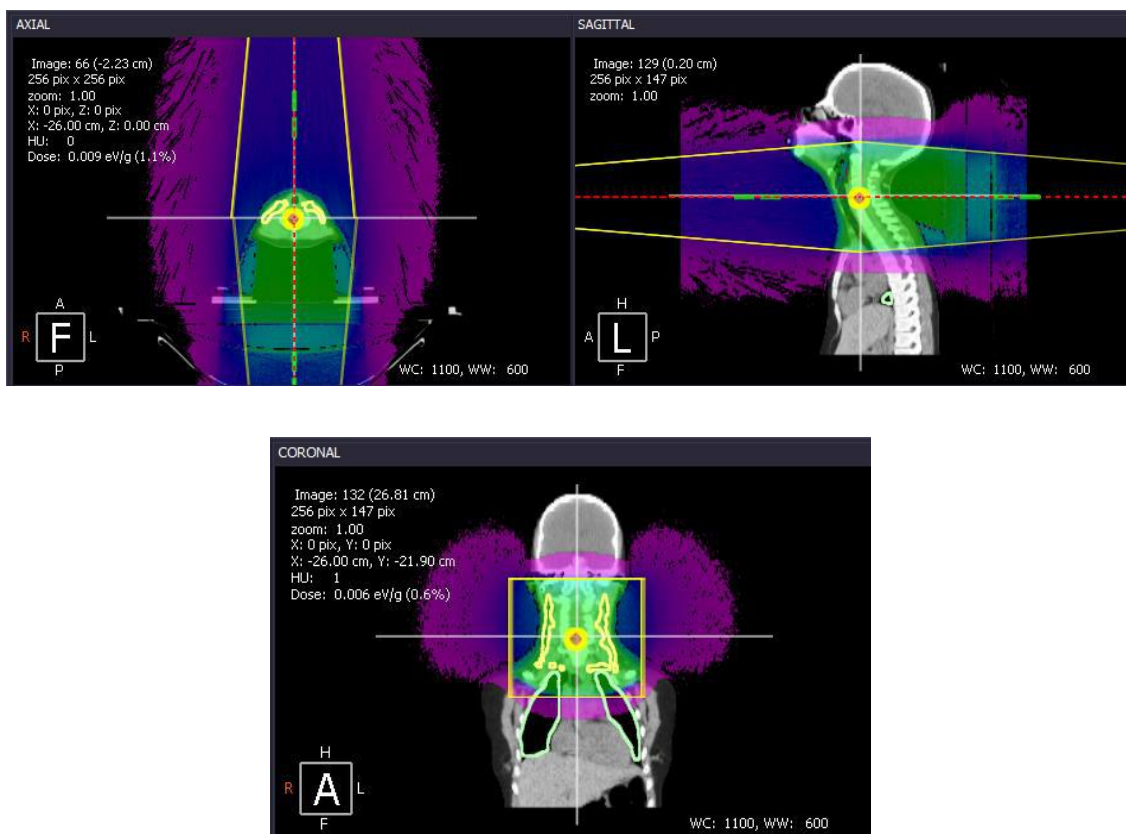


Figura 106. Vista da distribuição de dose nos planos axial, sagital e coronal, no isocentro.

No PRIMO pode ser feita a comparação de duas distribuições de doses, realizando um análise gama. Para nosso estudo, a comparação é feita a partir das distribuições de dose estimadas usando DPM como o mecanismo de simulação *versus* a

obtida do sistema de planejamento, importando o objeto DICOM RT DOSE, tal como mostrado na Figura 107.

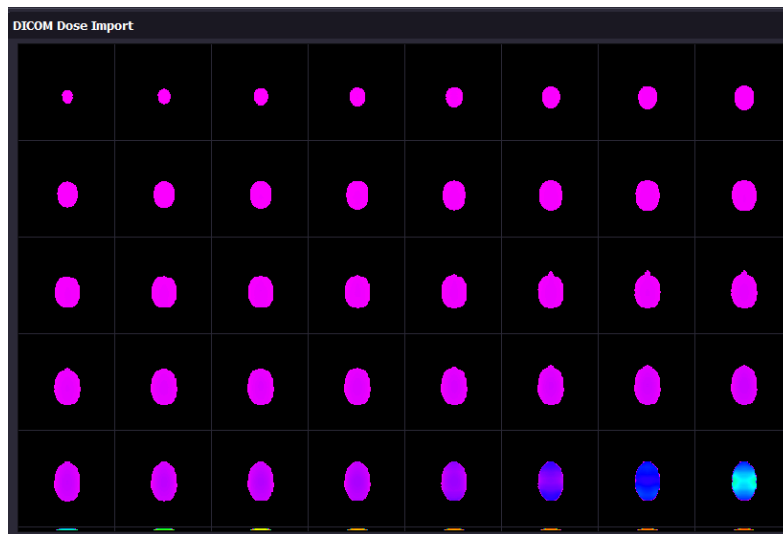


Figura 107. Importação da distribuição de dose calculada pelo sistema de planejamento de tratamento para o paciente 5.

Na Figura 108 podem-se observar os HDV cumulativos no PRIMO para o PTV (linfonodos), pulmões e tireoide (thyroid), obtidos a partir da simulação e do sistema de planejamento (linhas tracejadas) e o respectivo análise gama.

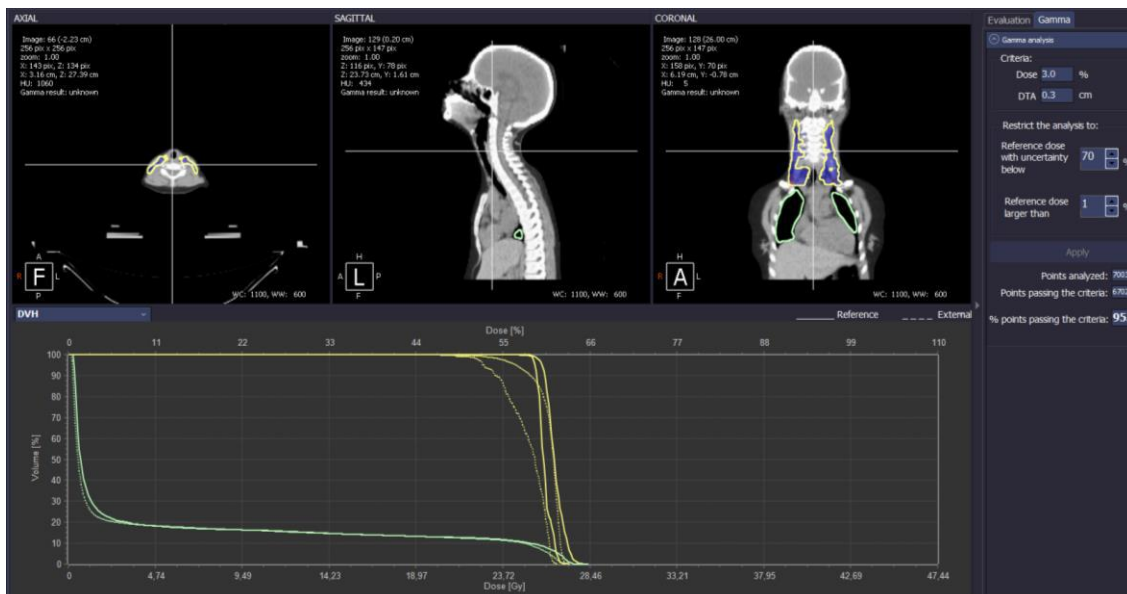


Figura 108. Avaliação dos HDV cumulativos obtidos a partir da simulação e do sistema de planejamento (linhas tracejadas) e a respectiva análise gama (3%/0,3cm) para o PTV.

A análise gama foi realizada considerando o critério de 3% para a dose e para o DTA de 0,3 cm (3%/0,3cm). As porcentagens de pontos que passam pelo critério são de 95,70; 86,53 e 99,88 % para o PTV, tireoide e pulmões, respectivamente. Na Figura 109 são mostrados os HDV cumulativos para o PTV, obtidos a partir do PRIMO e do sistema de planejamento (TPS).

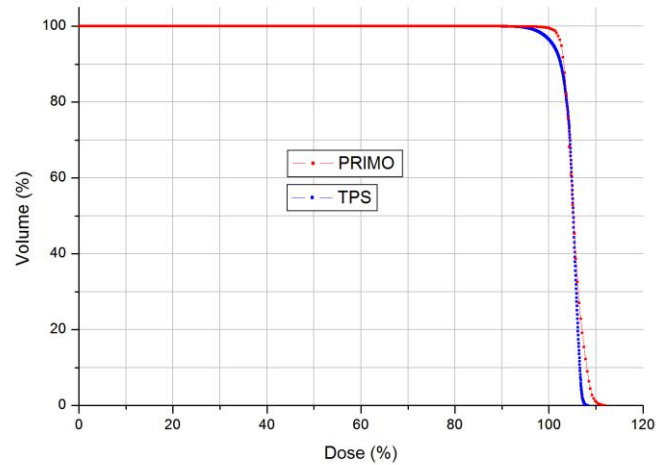


Figura 109. HDV cumulativo para o PTV, obtidos a partir do PRIMO e do sistema de planejamento (TPS).

Nas Figuras 110 e 111 são mostrados os HDV cumulativo e diferencial para o pulmão, obtidas a partir do PRIMO e do sistema de planejamento (TPS).

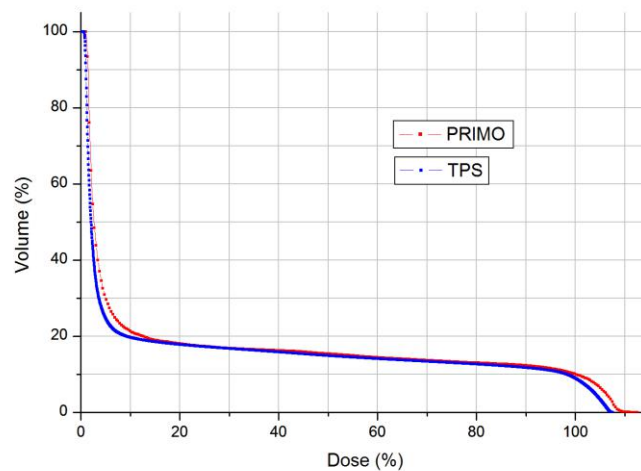


Figura 110. HDV cumulativo para os pulmões, obtidos a partir do PRIMO e sistema de planejamento (TPS)

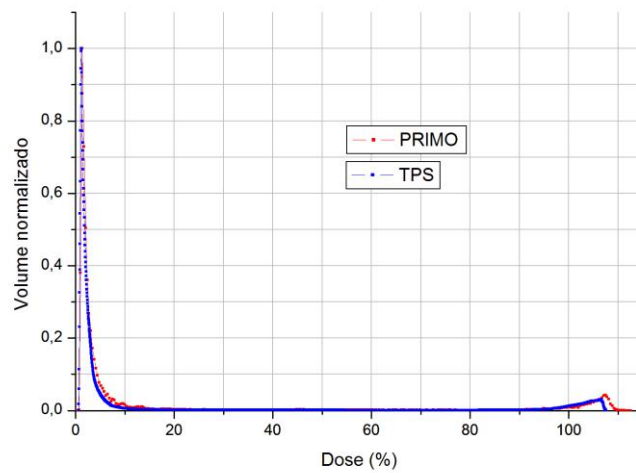


Figura 111. HDV diferencial para os pulmões, obtidos a partir do PRIMO e sistema de planejamento (TPS).

Observa-se que uma porcentagem de volume de pulmão recebe uma dose maior, no caso do PRIMO em relação ao TPS, na região  $< 10\%$  da dose prescrita. O mesmo acontece na região de alta dose, acima de  $100\%$  da dose prescrita.

Nas Figuras 112 e 113 são mostrados os HDV cumulativo e diferencial para a tireoide, obtidas a partir do PRIMO e do sistema de planejamento (TPS).

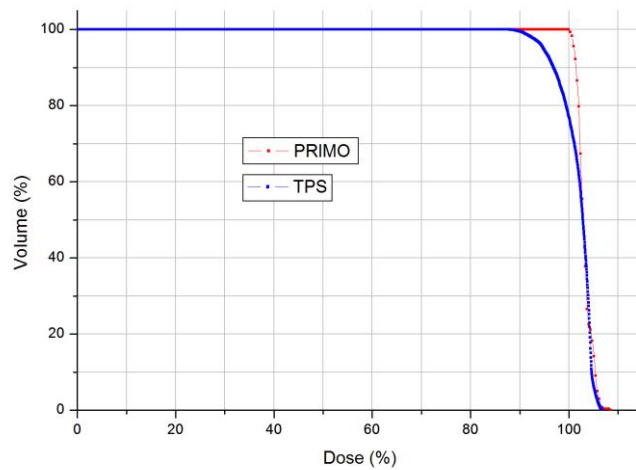


Figura 112. HDV cumulativo para a tireoide, obtidos a partir do PRIMO e sistema de planejamento (TPS)



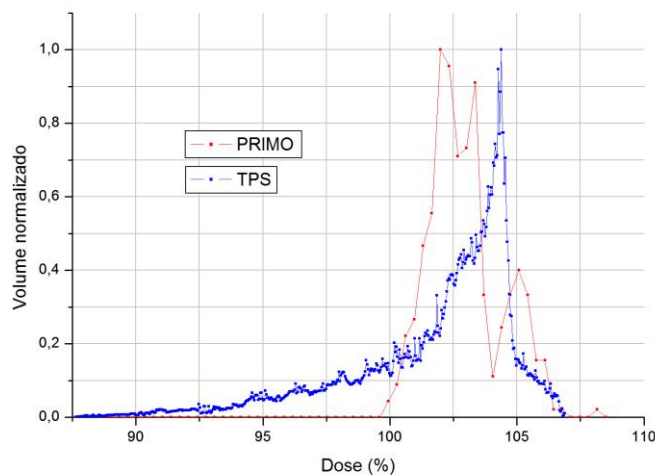


Figura 113. HDV diferencial para a tireoide, obtidos a partir do PRIMO e sistema de planejamento (TPS).

No caso da tireoide, a dose recebida se encontra mais localizada na região de 100 até 105 % da dose prescrita, quando comparam-se os resultados do PRIMO com o TPS. No entanto, é importante mencionar que os intervalos de dose considerados para gerar o HDV são muito menores para TPS do que PRIMO. Para uma melhor comparação, é necessário que ambos considerem os mesmos intervalos de dose.

### **Estimativa do risco de neoplasias secundárias**

A estimativa do risco de neoplasias secundárias de pulmão e tireoide é calculada utilizando os modelos de competição, mecanicista e IIP, determinístico e estocástico, utilizando as distribuições de dose obtidas a partir do PRIMO e do sistema de planejamento.

### **Modelo de competição**

#### **Pulmão**

O risco de neoplasia secundária de pulmão, baseado no modelo de competição a partir do HDV diferencial obtido da simulação com o PRIMO, foi de 1,96 %. O obtido a partir do HDV diferencial, extraído do TPS, foi de 1,84 %, sendo essa uma diferença não significativa. Na Figura 114 pode-se observar a contribuição ao risco considerando estas duas distribuições de dose.

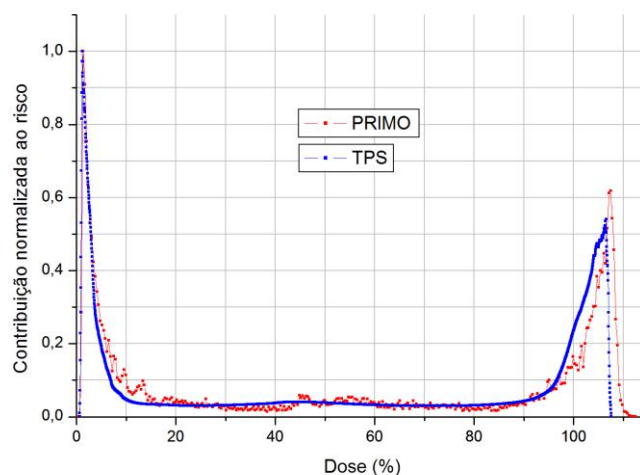


Figura 114. Contribuição ao risco de neoplasia secundária de pulmão segundo o modelo de competição.

### Excesso de risco relativo (ERR)

O Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão foi estimado utilizando os resultados do modelo de competição, 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição, os resultados são mostrados na Tabela 26.

Tabela 26. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão estimado utilizando as distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS).

Paciente	<i>ERR/Gy</i>				<i>Dados</i>	<i>ERR</i>			
	<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)		<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)
5	0,35	0,32	0,27	0,22	TPS	0,54	0,49	0,41	0,22
					PRIMO	0,63	0,58	0,52	0,43

O ERR/Gy é o mesmo, em ambos casos, e o ERR é determinado a partir de ambas distribuições de dose, sendo do maior no caso do PRIMO quando comparado com o TPS.

## Tireoide

O risco de neoplasia secundária de tireoide baseado no modelo de competição a partir do HDV diferencial obtido da simulação com o PRIMO, foi de 6,06 %. O obtido a partir do HDV diferencial extraído do TPS foi de 6,08 %, sendo esta diferença não significativa.

Na Figura 115 pode-se observar a contribuição ao risco considerando estas duas distribuições de dose.

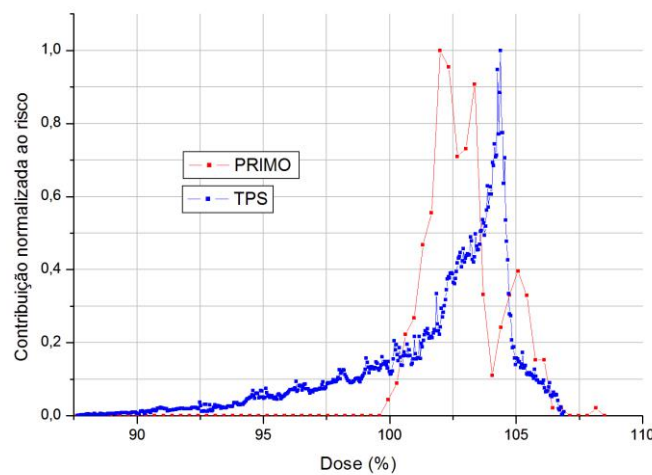


Figura 115. Contribuição ao risco de neoplasia secundária de tireoide segundo o modelo de competição.

## Excesso de risco relativo (ERR)

O Excesso de Risco Relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide foi estimado utilizando os resultados do modelo de competição, 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição, os resultados são mostrados na Tabela 27.

Tabela 27. Excesso de Risco Relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide estimado utilizando as distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS).

Paciente	<i>ERR/Gy</i>				<i>Dados</i>	<i>ERR</i>			
	<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)		<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)
5	0,29	0,29	0,29	0,29	TPS	3,53	3,53	3,53	3,53
					PRIMO	3,53	3,53	3,53	3,53

Neste caso, o ERR/Gy e ERR apresentam os mesmos valores. As distribuições de doses obtidas pelo PRIMO e TPS, não apresentam uma diferença tal que se manifeste no risco de uma segunda neoplasia de tireoide.

### Modelo mecanicista

#### Pulmão

O risco de neoplasia secundária de pulmão (*EAR*) foi estimado a partir dos HDV diferenciais obtidos da simulação com o PRIMO e o TPS, para os modelos completo, em forma de sino e platô; para o paciente 5, com idade na exposição de 12 anos e idades atingidas de 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição, são mostrados na Tabela 28.

Tabela 28. *OED* e *EAR* (por 10<sup>4</sup> pessoas-ano) para neoplasia secundária de pulmão obtidas a partir do PRIMO e TPS, para os modelos completo, em forma de sino e platô.

Modelo	Dados	<i>OED</i>	<i>EAR</i>			
			<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)
Completo	TPS	2,16	0,07	0,29	1,92	7,00
	PRIMO	2,29	0,07	0,31	2,03	7,40
Sino	TPS	2,23	0,07	0,31	1,98	7,22
	PRIMO	2,36	0,07	0,32	2,09	7,62
Platô	TPS	2,16	0,07	0,29	1,92	6,98
	PRIMO	2,28	0,07	0,31	2,03	7,39

O OED foi maior no caso do PRIMO, quando comparado com o TPS. O EAR estimado para as distribuições de dose obtidas com o PRIMO e a partir do TPS, não se diferenciam de maneira significativa, especialmente 7 anos após a exposição. Uma ligeira diferença se observa aos 45 anos após a exposição.

Na Figura 116 é mostrada a contribuição ao OED considerando o modelo completo.

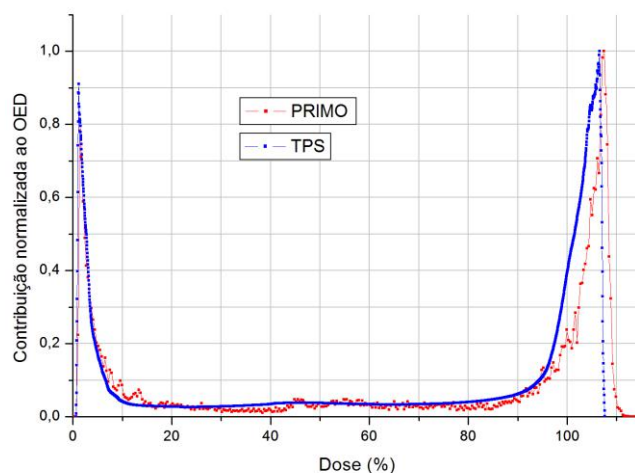


Figura 116. Contribuição normalizada ao OED, considerando o modelo completo.

## Tireoide

O risco de neoplasia secundária de tireoide (*EAR*) foi estimado a partir dos HDV diferenciais obtidos da simulação com o PRIMO e o TPS, para o modelo em forma de sino; para o paciente 5 com idade na exposição de 12 anos e as idades atingidas de 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição, são mostrados na Tabela 29.

Tabela 29. *OED* e *EAR* (casos por  $10^4$  pessoas-ano) para neoplasia secundária de tireoide obtidas a partir do PRIMO e TPS, para o modelo em forma de sino.

Modelo	Dados	<i>OED</i>	<i>EAR</i>			
			<i>a(e+7)</i>	<i>a(e+15)</i>	<i>a(e+30)</i>	<i>a(e+45)</i>
Sino	TPS	6,56	2,74	3,39	4,42	5,31
	PRIMO	6,49	2,72	3,36	4,38	5,26

O OED foi maior no caso do TPS quando comparado com o PRIMO, isto se reflete no calculo do EAR para todas as idades atingidas. Na Figura 117 é mostrada a contribuição ao OED considerando o modelo em forma de sino.

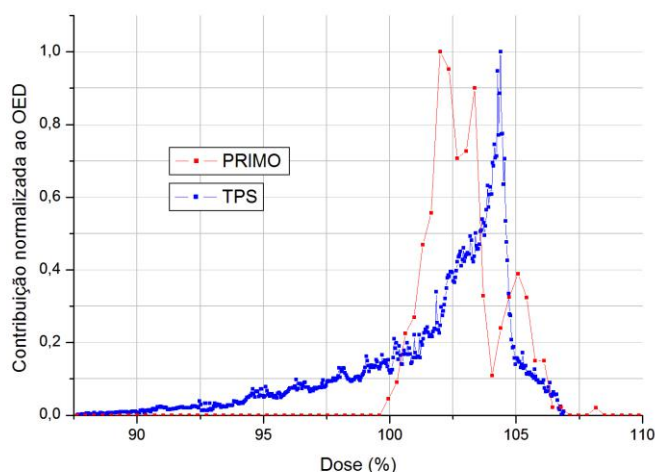


Figura 117. Contribuição normalizada ao OED para o modelo em forma de sino.

## Modelo IIP

### IIP determinístico

O modelo IIP determinístico foi utilizado somente na estimativa do risco de neoplasia secundária de pulmão. Na Tabela 30, são mostrados os ERR estimados para o paciente 5, para as distribuições de dose obtidas com o PRIMO e do sistema de planejamento (TPS), para 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição.

Tabela 30. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão para o paciente 5, a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS), para 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição.

Paciente	<i>ERR/Gy</i>				<i>Dados</i>	<i>ERR</i>			
	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
	( <i>e</i> +7)	( <i>e</i> +15)	( <i>e</i> +30)	( <i>e</i> +45)		( <i>e</i> +7)	( <i>e</i> +15)	( <i>e</i> +30)	( <i>e</i> +45)
5	0,35	0,32	0,27	0,22	TPS	1,39	1,25	1,04	0,86
					PRIMO	1,46	1,32	1,10	0,91

O ERR/Gy é o mesmo em ambos casos, e no caso do ERR, foi maior para o PRIMO em relação ao TPS, para todas as idades atingidas.

Na Figura 118 é mostrada a contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição, para o paciente 5.

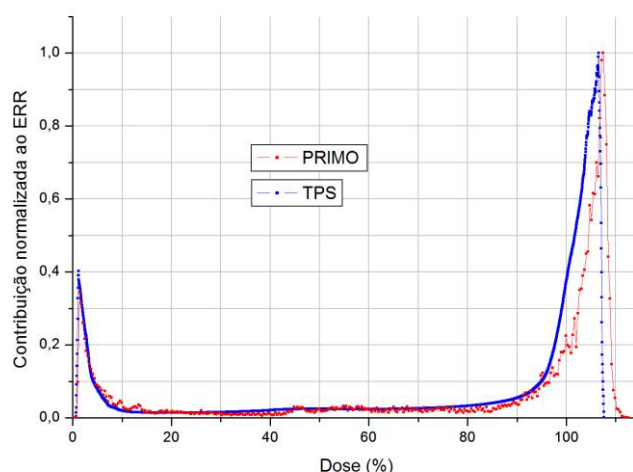


Figura 118. Contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão para o paciente 5, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição.

## IIP estocástico

### Pulmão

O modelo IIP estocástico foi utilizado na estimativa do risco de neoplasia secundária de pulmão. Na Tabela 31 são mostrados os ERR estimados para o paciente 5, para as distribuições de dose obtidas com o PRIMO e do sistema de planejamento (TPS), para 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição,

Tabela 31. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão para o paciente 5, a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS), para 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição.

Paciente	<i>e</i>	ERR				
		Dados	<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)
5	12	TPS	1,06	0,75	0,49	0,36
		PRIMO	1,12	0,80	0,52	0,38

O ERR foi maior para o PRIMO em relação ao TPS, para todas as idades atingidas.

Na Figura 119 é mostrada a contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão para o paciente 5, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição.

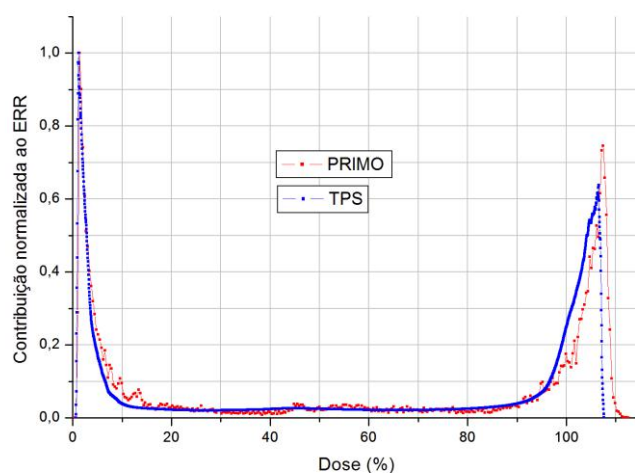


Figura 119. Contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de pulmão para o paciente 5, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição.



## Tireoide

O modelo IIP estocástico foi também utilizado na estimativa do risco de neoplasia secundária de tireoide. Na Tabela 32 são mostrados os ERR estimados para o paciente 5, para as distribuições de dose obtidas com o PRIMO e do sistema de planejamento (TPS), para 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição.

Tabela 32. Excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide para o paciente 5, a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e sistema de planejamento (TPS) para 7, 15, 30 e 45 anos após a exposição.

Paciente	<i>e</i>	ERR				
		Dados	<i>a</i> ( <i>e</i> +7)	<i>a</i> ( <i>e</i> +15)	<i>a</i> ( <i>e</i> +30)	<i>a</i> ( <i>e</i> +45)
5	12	TPS	3,83	3,36	3,05	2,96
		PRIMO	3,75	3,29	2,99	2,90

O ERR, neste caso, foi maior para o TPS em relação ao PRIMO, para todas as idades atingidas.

Na Figura 120 é mostrada a contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide para o paciente 5, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição.

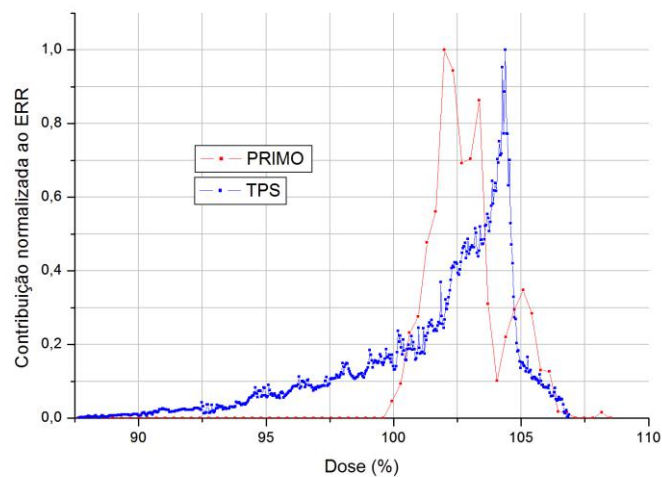


Figura 120. Contribuição ao excesso de risco relativo (ERR) de neoplasia secundária de tireoide para o paciente 5, em função da dose, estimado a partir das distribuições de dose obtidas com o PRIMO e o sistema de planejamento (TPS), para uma idade atingida 45 anos após a exposição.

## CAPÍTULO 5

### CONCLUSÕES

Um potencial efeito colateral da radioterapia é a indução de uma neoplasia maligna secundária, isto é, um novo câncer resultante do tratamento. Este efeito colateral está surgindo com cada vez mais relevância, principalmente no caso de pacientes pediátricos, devido ao aumento do número de indivíduos mais jovens submetidos à radioterapia e à melhora do tempo de sobrevivência após o tratamento. Portanto, estimar a probabilidade de indução dessas neoplasias secundárias em pacientes pediátricos tratados com radioterapia é de suma importância.

Neste estudo foram utilizados os modelos de competição, mecanicista e de iniciação, inativação e proliferação/repovoamento (IIP), que expressam o risco de neoplasias malignas secundárias em pacientes tratados com radioterapia, seja na forma de excesso de risco absoluto (EAR) e o excesso de risco relativo (ERR).

No caso dos pacientes pediátricos tratados com radioterapia conformacional 3D, dois órgãos de risco para o desenvolvimento de uma neoplasia maligna secundária são o pulmão e a tireoide. A análise dosimétrica mostra a importância do planejamento do tratamento. Assim, uma inadequada cobertura e falta de conformidade do volume alvo de tratamento reflete em elevados valores dos parâmetros dose-volume (especialmente no caso do pulmão) e finalmente no risco estimado. O pulmão e a tireoide apresentam diferentes distribuições de dose características em cada caso, como observado nos HDV diferenciais. No caso do pulmão, apresenta volumes recebendo doses baixas, para regiões fora do campo de tratamento, e altas, para regiões dentro do campo de tratamento, enquanto que no caso da tireoide, recebe doses elevadas, acima da dose prescrita, devido a que se encontra dentro do volume irradiado. A forma dessas distribuições influencia diretamente a contribuição ao risco por dose recebida.

O excesso de risco absoluto (EAR), que estima o número em excesso de neoplasias malignas secundárias, além daquelas taxas esperadas na população em geral, é considerado o indicador de risco mais adequado, porque o excesso de risco relativo (ERR) é afetado por taxas de incidência de câncer subjacente (de fundo), que crescem com o aumento da idade. Neste estudo, no entanto, no caso do cálculo do EAR de neoplasia maligna secundária de pulmão, o efeito do processo de repovoamento celular

não foi determinante na estimativa do risco para as doses utilizadas em pacientes pediátricos, devido a que a influencia deste efeito nas relações dose-resposta é observado a partir 30 Gy. As estimativas do ERR com os modelos de competição, IIP determinístico e IIP estocástico, para neoplasia maligna secundária de pulmão e tireoide, mostram diferenças significativas para as idades na exposição e atingidas estudadas (especialmente quando incorporado o processo de repovoamento celular). O ERR estimado de neoplasia secundária de tireoide é maior que de pulmão utilizando o modelo IIP estocástico, no caso do EAR, o risco é maior no caso da tireoide, 7 anos após a exposição, logo o risco é consideravelmente maior no caso do pulmão, para as demais idades atingidas.

Os modelos utilizados permitem avaliar o risco em relação a distribuições de dose e, além disso, de fatores demográficos como a idade na exposição e idade atingida. Assim, a obtenção de uma melhor distribuição de dose, decorrente do planejamento permitirá diminuir esse risco. O EAR como o ERR variam de maneira característica em relação à idade na exposição e idade atingida. Desta maneira é fundamental o desenvolvimento de técnicas modernas de radioterapia que permitam uma melhor conformação do volume alvo de tratamento e diminuição da dose em órgãos de risco, assim como a implementação de estudos epidemiológicos para realizar o seguimento de essas populações em risco de desenvolver neoplasias malignas secundárias, como mostrado, inclusive 45 anos após o tratamento.

Embora a tireoide apresente uma menor radiosensibilidade em comparação ao pulmão, é também um órgão de risco importante em radioterapia. Assim, esse órgão, como todos os demais órgãos em risco, deve ser considerado no processo de planejamento do tratamento, permitindo avaliar a dose recebida mediante os parâmetros dose-volume, indicadores de possíveis efeitos colaterais e o risco de desenvolvimento de neoplasia maligna secundária.

A simulação do tratamento utilizando o programa PRIMO, visando obter uma distribuição de dose mais representativa, uma vez que se considera que a dose depositada tenha uma contribuição da dose espalhada, não mostrou diferença significativa na estimativa do risco de neoplasias secundárias, devido ao fato dos órgãos estudados estarem próximos ou na região de tratamento. Assim, se faz necessário simular tratamentos de técnicas de radioterapia nas quais o volume alvo é reduzido e

tendo por tanto uma melhor cobertura deste volume, reduzindo assim a dose nos órgãos de risco. Embora foi analisado o caso do paciente 5, que apresenta o menor volume de PTV, melhores parâmetros dose-volume e como consequência disso a menor estimativa de risco considerando os modelos estudados, os planejamentos para os demais pacientes também devem ser considerados, já que apresentam volumes de PTV consideráveis e portanto uma maior abertura dos elementos colimadores (multifolhas), podendo contribuir desta maneira em maior medida a dose espalhada recebida pelos órgãos em risco. Esta contribuição adicional de dose pode ficar mais evidente a partir das distribuições de dose obtidas de simulações Monte Carlo desses planejamentos e na estimativa do risco.

Os modelos utilizados na estimativa do risco de neoplasia secundária maligna são representações bastante simplificadas de processos biológicos complexos e compreendidas incompletamente e, além disso, não consideram muitos outros fatores de risco na incidência desta doença após radioterapia. Assim, as diferentes relações dose-resposta utilizadas para a modelagem do risco devem ser aplicadas com conhecimento de suas limitações e sensibilidades, a fim de obter resultados significativos.

A estimativa da incidência de neoplasias secundárias exige décadas de acompanhamento porque o período de latência para os tumores sólidos induzidos por radiação é longo. Já os modelos de estudos utilizados permitem estimar o risco devido a tratamentos radioterápicos, sem ter que esperar por décadas para ter conhecimento do risco real.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTS, B; JOHNSON, A; LEWIS, J; RAFF, M; ROBERTS, K; WALTER, P; *Molecular Biology of the Cell*, New York: Garland Science, 6th Edition, 2015.
- BAK, J; CHOI, J. H; KIM, J. S; PARK, S. W; *Modified dose difference method for comparing dose distributions*. J Appl Clin Med Phys, 2012.
- BANAEE, N; NEDAIE, H; ESMATI, E; NOSRATI, H; JAMALI, M; *Dose measurement outside of radiotherapy treatment field (peripheral dose) using thermoluminescent dosimeters*. IJRR, 2014.
- BARKER, H. E; PAGET, J. T; KHAN, A. A; HARRINGTON, K. J; *The tumor microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence*. Nat Rev Cancer, 2015.
- BARNETT, G. C; WEST, C. M; DUNNING, A. M; ELLIOTT, R. M; COLES, C. E; PHAROAH, P. D. P; BURNET, N. G; *Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype*. Nat Rev Cancer, 2009.
- BASKAR, R; LEE, K. A; YEO, R; YEOH, K; *Cancer and radiation therapy: current advances and future directions*. Int J Med Sci, 2012.
- BENTZEN, S. M; *Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology*. Nat Rev Cancer, 2006.
- BERKEY, F. J.; *Managing the adverse effects of radiation therapy*. Am Fam Physician, 2010.
- BHATIA, S; RAMSAY, N. K; BANTLE, J. P; MERTENS, A; ROBISON, L. L; *Thyroid Abnormalities after Therapy for Hodgkin's Disease in Childhood*. Oncologist, 1996.
- BHATIA, S; SKLAR, C; *Second cancers in survivors of childhood cancer*. Nat Rev Cancer, 2002.
- BHATIA, S; YASUI, Y; ROBISON, L. L; BIRCH, J. M; BOGUE, M. K; DILLER, L; DELAAT, C; FOSSATI-BELLANI, F; MORGAN, E; OBERLIN, O; REAMAN, G; RUYMANN, F. B; TERSAK, J; MEADOWS, A. T; *High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood*

- hodgkin's disease: report from the late effects study group.* J Clin Oncol, 2003.
- BHATTI, P; VEIGA, L. H; RONCKERS, C. M; SIGURDSON, A. J; STOVALL, M; SMITH, A. S; WEATHERS, R; LEISENRING, W; MERTENS, A. C; HAMMOND, S; FRIEDMAN, D. L; NEGLIA, J. P; MEADOWS, A. T; DONALDSON, S. S; SKLAR, C. A; ROBISON, L. L; INSKIP P. D; Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. Radiat Res. 2010.
- BIOCH. Portal do Department Biochemistry University of Oxford. Disponível em: <http://www.bioch.ox.ac.uk/aspsite/index.asp?pageid=892>. Acessado 6 de março, 2015.
- BIOLOGYNOTESHELP. Portal Biologynoteshelp.Com. Disponível em: <http://www.biologynoteshelp.com/cell-cycle-checkpoint/>. Acessado 8 de maio, 2015.
- BORJA, M. C; Validation of the simulation code PRIMO for external radiotherapy. Projecte Final d'Estudis MÀSTER EM ENGINYERIA BIOMÈDICA. Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Espanya, 2014.
- BOYLE, P; LEVIN, B; World cancer report 2008. International Agency for research on Cancer, 2008.
- BRENNER, D. J; DOLL, R; GOODHEAD D. T; HALL, E. J; LAND, C, E; LITTLE, J. B; LUBIN, J. H; PRESTON, D. L; PRESTON, R. J; PUSKI, J. S; RON, E; SACHS, R. K; SAMET, J. M; SETLOW, R. B; ZAIDER, M; *Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know.* PNAS, 2003.
- BRUALLA, L; RODRIGUEZ, M; SEMP AU, J; PRIMO USER'S MANUAL SOFTWARE VERSION 0.1.5.1300, 2015.
- BRUALLA, L; RODRIGUEZ, M; SEMP AU, J; PRIMO USER'S MANUAL SOFTWARE VERSION 0.3.1.1600, 2018.
- CAHOON, E. K; PRESTON, D. L; PIERCE, D. A; GRANT, E; BRENNER, A, V; MABUCHI, K; UTADA, M; OZASA, K; *Lung, Laryngeal and Other*

*Respiratory Cancer Incidence among Japanese Atomic Bomb Survivors: An Updated Analysis from 1958 through 2009.* Radiat Res, 2017.

CAMARGO, B; OLIVEIRA, M; SOUTO, M; SOUZA, R; FERMAN, S; POMPEAINO, C; POMBO, M; *Cancer incidence among children and adolescent in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries.* Int J Cancer, 2010.

CARVALHO, V. A; PEREIRA, M. H; KOVÁCS, M. J; PASCHOALUCCI, R; MASCIEIRA, R. C; VEIT, M. T; BENITES, M. J; HOLTZ, L; *Temas em psico-oncologia.* Summus Editorial, 2008.

CE4RT. *Understanding Ionizing Radiation and Protection*, 2nd Edition, 2016.

CELLA, L; CONSON, M; PRESSELLO, M. C; MOLINELLI, S; SCHNEIDER, U; DONATO, V; ORECCHIA, R; SALVATORE, M; PACELLI, R; *Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms.* Radiat Oncol, 2013.

DALE, R. G; JONES, B; *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology.* BIR, The British Institute of Radiology, 2007.

DAŞU, A; TOMA-DAŞU, I; *Dose-effect models for risk-relationship to cell survival parameters.* Acta Oncol, 2005b.

DAŞU, A; TOMA-DAŞU, I; OLOFSSON, J; KARLSSON, M; *The use of risk estimation models for the induction of secondary cancers following radiotherapy.* Acta Oncol, 2005a.

de VATHAIRE, F; HADDY, N; ALLODJI, R. S; HAWKINS, M; GUIBOUT, C; EL-FAYECH, C; TEINTURIER, C; OBERLIN, O; PACQUEMENT, H; DIOP, F; KALHOUCHE, A; BENADJAUD, M; WINTER, D; JACKSON, A; BEZIN MAI-QUYNH G; BENABDENNEBI, A; LLANAS, D; VERES, C; MUNZER, M; NGUYEN, T. D; BONDIAU, P. Y; BERCHERY, D; LAPRIE, A; DEUTSCH, E; LEFKOPOULOS, D; SCHLUMBERGER, M; DIALLO, I; RUBINO, C; *Thyroid Radiation Dose and Other Risk Factors of Thyroid Carcinoma Following Childhood Cancer.* J Clin Endocrinol Metab, 2015.



- DEASY, J. O; BLANCO, A. I; CLARK, V. H; *CERR: a computational environment for radiotherapy research*. Med Phys, 2003.
- DECHERNEY, A. H; NATHAN, L; LAUFER, N; ROMAN, A. S; *CURRENT Diagnóstico e Tratamento: Ginecologia e Onstetrícia*. AMGH Editora, 11<sup>a</sup> Edição, 2014.
- DESOUKY, O; DING, N; ZHOU, G; *Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation*. Journal of Radiation Research and Applied Sciences, 2015.
- DIALLO, I; HADDY, N; ADJADJ, E; SAMAND, A; QUINIOU, E; CHAUAUDRA, J; ALZIAR, I; PERRET, N; GUÉRIN, S; LEFKOPOULOS, D; de VATHAIRE, F; *Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009.
- DIDEM, K; AYDIN, C; SULE, K; EBRU, K; NURI, T; ESRA, S. K; NEZIH, O. T; AHMET, K; *Critical Normal Structures Doses for Non Small Cell Lung Cancer using 3-D Conformal radiotherapy*. J Nucl Med Radiat Ther, 2012.
- DORES, G. M; METAYER, C; CURTIS, R. E; LYNCH, C. F; CLARKE, EA; GLIMELIUS, B; STORM, H; PUKKALA, E; van LEEUWEN, F. E; HOLOWATY, E. J; ANDERSSON, M; WIKLUND, T; JOENSUU, T; van't VEER, M. B; STOVALL, M; GOSPODAROWICZ, M; TRAVIS, L. B; *Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years*. J Clin Oncol, 2002.
- DÖRFFEL, W; RIEPENHAUSEN, M; LÜDERS, H; BRÄMSWIG, J; SCHELLONG, G; *Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence, A Cohort Study With More Than 30 Years' Follow-up*. Dtsch Arztebl Int, 2015.
- ERIKSSON, D; STIGBRAND, T; *Radiation-induced cell death mechanisms*. Tumour Biol, 2010.
- FRIEDMAN, D. L; WHITTON, J; LEISENRING, W; MERTENS, A. C; HAMMOND, S; STOVALL, M; DONALDSON, S. S; MEADOWS, A. T; ROBISON, L. L; NEGLIA, J. P; *Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study*. J Natl Cancer Inst, 2010.

- FURUKAWA, K; PRESTON, D. L; LÖNN, S; FUNAMOTO, S; YONEHARA, S; MATSUO, T; EGAWA, H; TOKUOKA, S; OZASA, K; KASAGI, F; KODAMA, K; MABUCHI, K; *Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors*. Radiat Res, 2010.
- GEENEN, M. M; CARDOUS-UBBINK M. C; KREMER L. C; VAN DEN BOS, C; VAN DER PAL, H. J; HEINEN, R. C; JASPERS, M. W; KONING, C. C; OLDENBURGER, F; LANGEVELD, N. E; HART, A. A; BAKKER, P. J; CARON, H. N; VAN LEEUWEN, F. E; *Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer*. JAMA, 2007.
- GILBERT, E. S; *Ionizing Radiation and Cancer Risks: What Have We Learned From Epidemiology*. Int J Radiat Biol, 2009.
- GILBERT, E. S; STOVALL, M; GOSPODAROWICZ, M; van LEEUWEN, F. E; ANDERSSON, M; GLIMELIUS, B; JOENSUU, T; LYNCH, C. F; CURTIS, R. E; HOLOWATY, E; STORM, H; PUKKALA, E; van't VEER, M. B; FRAUMENI, J. F; BOICE, J. D. Jr; CLARKE, E. A; TRAVIS, L. B; *Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects*. Radiat Res. 2003.
- GOTTI, M; FIACCADORI, V; BONO, E; LANDINI, B; VARETTONI, M; ARCAINI, L; BONFICHI, M; *Therapy-Related Late Adverse Events in Hodgkin's Lymphoma*. Lymphoma, 2013.
- GRAY, L. H; Radiation biology and cancer. In: Cellular radiation biology: A symposium considering radiation effects in the cell and possible implications for cancer therapy. Baltimore: William & Wilkins: 1965.
- GUPTA, R. C; Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. Academic Press, 2nd Edition , 2015.
- HALG, R. A; *Assessment of therapeutic, scatter, and imaging doses in radiation oncology and implications for cancer risk*. A dissertation submitted to ETH Zurich, 2012.
- HALL, E. J; GIACCIA, A. J; *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, 6th Edition, 2006a.

- HALL, E. J; *Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006b.
- HALL, E. J; GIACCIA, A. J; *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, 7th Edition, 2012.
- HALPERIN, E. C; PEREZ, C. A; BRADY, L. W; *Perez and Brady's principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Williams, Fifth Edition, 2008.
- HARBON, R. W; *Cancer risks from low dose exposure to ionising radiation e Is the linear no-threshold model still relevant?* Radiography, 2012.
- HENDRY, J. H; JEREMIC, B; ZUBIZARRETA, E. H; *Normal tissue complications after radiation therapy*, Rev Panam Salud Pulica, 20 (2/3), 151-160, 2006.
- HEWITT, M; WEINER, S. L; SIMONE, J. V; *Childhood cancer survivorship: Improving care and quality of life*. National Academies Press, 2003.
- HOBBIE, R. K; *Intermediate Physics for Medicine and Biology*. Wiley, 2nd Edition, 1988
- HODGSON, D. C; *Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011.
- HOPPE, R. T; ADVANI, R. H; AI, W. Z; AMBINDER, R. F; BELLO, C. M; BIERMAN, P. J; BLUM, K. A; DABAJA, B; DURON, Y; FORERO, A; GORDON, L. I; HERNANDEZ-ILIZALITURRI, F. J; HOCHBERG, E. P; MALONEY, D. G; MANSUR, D; MAUCH, P. M; METZGER, M; MOORE, J. O; MORGAN, D; MOSKOWITZ, C. H; POPPE, M; PRO, B; WEISS, L; WINTER, J. N; YAHALOM, J; *Hodgkin lymphoma*. J Natl Compr Cancer Natw, 2011.
- HOWELL, R. M; SCARBORO, S. B; KRY, S. F; YALDO, D. Z; *Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system*. Phys Med Biol, 2010.
- ICRP, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1-3), 1991.

- ICRP, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4). ICRP, 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Ann. ICRP 24 (1-3), 2007.
- IMAIZUMI, M; FURUKAWA, K; OHISHI, W; HIDA, A; *Thyroid diseases among atomic bomb survivors*. Radiat Prot Dosimetry, 2018.
- INCA. A situação do câncer no Brasil. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao\\_cancer\\_brasil.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf). Acessado 2 de setembro, 2016.
- INCA. Ações de Enfermagem para o controle do Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/enfermagem/>. Acessado 4 de novembro, 2017.
- INCA. Linfoma de Hodgkin. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma\\_hodgkin](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin). Acessado 6 de dezembro, 2015.
- INCA; Estimativa 2018, *Incidência de Câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2018.
- INSKIP, P. D; SIGURDSON, A. J; VEIGA, L; BHATTI, P; RONCKERS, C; RAJARAMAN, P; BOUKHERIS, H; STOVALL, M; SMITH S6, HAMMOND, S; HENDERSON, T. O; WATT, T. C; MERTENS, A. C; LEISENRING, W; STRATTON, K; WHITTON, J; DONALDSON, S. S; ARMSTRONG, G. T; ROBISON, L. L; NEGLIA, J. P; *Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016.
- JABBARI, K; *Review of Fast Monte Carlo Codes for Dose Calculation in Radiation Therapy Treatment Planning*. J Med Signals Sens, 2011.
- JACKSON, S. P; BARTEK, J; *The DNA-damage response in human biology and disease*. Nature, 2009.
- JOHANSEN, S; DANIELSEN, T; OLSEN, D. R; *Estimated risk for secondary cancer in the contra-lateral breast following radiation therapy of breast cancer*. Acta

- Oncol, 2008.
- JOINER, M; van der KOGEL, A; *Basic Clinical radiobiology*. CRC Press, Fourth Edition, 2009.
- KIM, J. J; TANNOCK, I.F; *Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure*. Nat Rev Cancer, 2005.
- KOH, E; TU HUAN TRAN, T, H; HEYDARIAN, M; SACHS, R. K; TSANG, R. W; BRENNER, D. J; PINTILIE, M; XU, T; CHUNG, J; PAUL, N; HODGSON, D. C; *A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk*. Radiat Oncol, 2007.
- KUMAR, S; *Second Malignant Neoplasms Following Radiotherapy*. Int J Environ Res Public Health, 2012
- LAW, M. Y. Y; LIU, B; *DICOM-RT and Its Utilization in Radiation Therapy*, RadioGraphics, 2009.
- LEVITT, S. H; PURDY, J. A; PEREZ, C. A; POORTMANS, P; *Technical Basis of Radiation Therapy*. Springer, 5th Edition, 2012.
- LEWIS, G. D; AGRUSA, J. E; TEH B. S; GRAMATGES, M. M; KOTHARI, V; ALLEN, C. E; PAULINO, A. C; *Radiation pneumonitis in pediatric Hodgkin lymphoma patients receiving radiation therapy to the chest*. Pract Radiat Oncol, 2018.
- LIN, H. M; TEITELL, M. A; *Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease*. J Pediatr Hematol Oncol, 2005.
- LITTLE, J. B; *Radiation carcinogenesis*. Carcinogenesis, 2000.
- LIU, Y; YIN, T; FENG, Y; CONA, M. M; HUANG, G; LIU, J; SONG, S; JIANG, Y; XIA, Q; SWINNEN, J. V; BORMANS, G; HIMMELREICH, U; OYEN, R; NI, Y; *Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research*. Quant Imaging Med Surg, 2015.

- LOPES, J. S; LEIDENS, M; RAZERA, R. A. Z; ESTÁCIO, D. R; STRECK, E. E; SILVA, A. M. M; *Avaliação da homogeneidade e conformidade de dose em planejamentos de IMRT de próstata em radioterapia*. Revista Brasileira de Física Médica, 2015.
- LORIGAN, P; RADFORD, J; HOWELL, A; THATCHER, N; *Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review*. Lancet Oncol, 2005.
- LOW, D. A; HARMS, W. B; MUTIC, S; PURDY, J. A; *A technique for the quantitative evaluation of dose distributions*. Med Phys, 1998.
- MARKS, L. B; BENTZEN, S. M; DEASY, J. O; KONG, F. M; BRADLEY, J. D; VOGELIUS, I. S; EL NAQA, I; HUBBS, J. L; LEBESQUE, J. V; TIMMERMAN, R. D; MARTEL M. K; JACKSON, A; *Radiation dose-volume effects in the lung*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010.
- MAULE, M; SCÉLO, G; PASTORE, G; BRENNAN, P; HEMMINKI, K; TRACEY, E; SANKILA, R; WEIDERPASS, E; OLSEN, J. H; McBRIDE, M. L; BREWSTER, D. H; POMPE-KIRN, V; KLIEWER, E. V; CHIA, K. S; TONITA, J. M; MARTOS, C; JONASSON, J. G; MERLETTI, F; BOFFETTA, P; *Risk of Second Malignant Neoplasms After Childhood Leukemia and Lymphoma: An International Study*. J Natl Cancer Inst, 2007.
- McKINNEL, R. G; PARCHMENT, R. E; PERANTONI, A. O; PIERCE, BARRY; *The Biological Basis of Cancer*. Cambridge University Press, 2nd Edition, 1998.
- MEADOWS, A. T; FRIEDMAN, D. L; NEGLIA, J. P; MERTENS, A. C; DONALDSON, S. S; STOVALL, M; HAMMOND, S; YASUI, Y; INSKIP, P. D; *Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort*. J Clin Oncol. 2009.
- METAYER, C; LYNCH, C. F; CLARKE, E. A; GLIMELIUS, B; STORM, H; PUKKALA, E; JOENSUU, T; van LEEUWEN, F. E; van't VEER, M. B; CURTIS, R. E; HOLOWATY, E. J; ANDERSSON, M; WIKLUND, T; GOSPODAROWICZ, M; TRAVIS, L. B; *Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence*. J Clin Oncol, 2000.

- MINAFRA, L; BRAVATÀ, V; *Cell and molecular response to IORT treatment*. Transl Cancer Res, 2014.
- MURIEL, V. P; *The biological basis of fractionation in radiotherapy*. Rev Oncol, 2002.
- NADER, G; *Radiobiologia: princípios aplicados à prática clínica*. Diagn tratamento, 2014.
- NAQA, E; PATER, P; SEUNTJENS, J; *Monte Carlo role in radiobiological modelling of radiotherapy outcomes*. Phys Med Biol, 2012.
- NARDONE, A; RELLA, L; MILELLA, A; PASCALI, A; TAMBORRA, P; TELEGRAFO, M; LIOCE, M; *Paediatric Hodgkin Lymphoma and Radiation Therapy: 3DCRT vs VMAT. A Case Report*. Clin Med Rev Case Rep, 2015.
- NIH. Portal da National Institutes of Health. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/lung-cancer>. Acessado 1 de agosto, 2016.
- NIH. Portal da National Institutes of Health. Disponível em: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=10062>. Acessado 3 de outubro, 2016.
- NIWA, O; Stem cells, radiation response, tissue kinetics and carcinogenesis. Disponível em: <http://www.helmholtz-muenchen.de/fileadmin/ISS/PDF/Risikoanalyse/Georgetown/Niwa.pdf>. Acessado 5 de fevereiro, 2015.
- NSW. Portal da NSW Government. Disponível em: <https://www.nslhd.health.nsw.gov.au/Services/Cancer/radiationoncology/TreatmentInformation/Pages/Planning.aspx>. Acessado 4 de novembro, 2016.
- PAGANETTI, H; *Assessment of the risk for developing a second malignancy from scattered and secondary radiation in radiation therapy*. Health Phys, 2012.
- PIANOSCHI, T, A; Avaliação do código de simulação Monte Carlo PENELOPE para aplicações em geometrias delgadas e feixes de radiodiagnóstico. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, 2008.
- PODGORZAK, E. B; *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teacher and*

- Students*. International Atomic Energy Agency, Viena, 2005.
- PRESTON, D. L; RON, E; TOKUOKA, S; FUNAMOTO, S; NISHI, N; SODA, M; MABUCHI K; KODAMA K; *Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998*. Radiat Res, 2007.
- R&D Systems. Portal do R&D Systems. Disponível em: <https://www.rndsystems.com/resources/articles/dna-damage-response>. Acessado 7 de abril, 2015.
- REASSING, M; BLETTNER, M; KLUG, S. J; *Data analysis of epidemiological studies*. Dtsch Arztebl Int, 2010.
- RICHARD, R. R; *DNA Structure and Function*. Academic Press, London, 1st Edition 1994.
- ROBINSON, L.L; HUDSON, M. M; *Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities*. Nat Rev Cancer, 2014.
- RODRIGUES, G; VELKER, V; BEST, L; *Radiation Oncology Primer and Review: Essential Concepts and Protocols*. New York, Demos Medical Publishing, 2013.
- RODRIGUEZ, M; SEMPAU, J; BRAULLA, L; *PRIMO: a graphical environment for the Monte Carlo simulation of Varian and Elekta linacs*. Strahlenther Onkol, 2013.
- RONCKERS; C. M; SIGURDSON; A. J; STOVALL, M; SMITH S. A; MERTENS, A. C; LIU, Y; HAMMOND, S; LAND, C. E; NEGLIA, J. P, DONALDSON, S. S; MEADOWS, A. T; SKLAR, C. A; ROBISON, L. L; INSKIP, P. D; Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers, Radiat Res. 2006.
- ROSS, W. P; KAINA, B; *DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis*. Cancer Lett, 2013.
- RUBIN, P; CONSTINE, L. S; MARKS, L. B; ALERT – Adverse Late Effects of Cancer Treatment, Volime 1: General Concepts and Specific Precepts. Springer, 2014.



- SACHS, R. K; BRENNER, D. J; *Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005.
- SALVAT, F; FERNANDEZ-VAREA, J. M; SEMPAU, J; “PENELOPE 2011: A code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport”. ” OECD/NEA Data Bank, Issy-lesMoulineaux, France, 2011.
- SCHNEIDER, U; *Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula*. Med Phys, 2009.
- SCHNEIDER, U; STIPPER, A; BESSERER, J; *Dose-response relationship for lung cancer induction at radiotherapy dose*. Z Med Phys. 2010.
- SCHNEIDER, U; SUMILA, M; ROBOTKA, J; *Site-specific dose-response relationships for cancer induction from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy*. Theor Biol Med Model, 2011.
- SCHNEIDER, ZWAHLEN, D; ROSS, D; KASER-HOTZ, B; *Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: Concept of organ equivalent dose*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005.
- SEER. Cancer statistics review 2009-2013. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/>. Acessado 5 de novembro, 2017.
- SEMPAU, J; WILDERMAN, S. J; BIELAJEW, A. F; *DPM, a fast, accurate Monte Carlo code optimized for photon and electron radiotherapy treatment planning dose calculations*. Phys Med Biol, 2000.
- SHRIEVE, D. C; LOEFFLER, J. S; *Human Radiation Injury*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1st Edition, 2011.
- SHURYAK, I; HAHNFELDT, P, HLATKY, L; SACHS R. K; BRENNER D. J; *A new view of radiation-induced cancer: integrating short- and long-term processes. Part II: second cancer risk estimation*. Radiat Environ Biophys, 2009b.
- SHURYAK, I; HAHNFELDT. P; HLATKY, L; SACHS, R. K; BRENNER, D. J; *A new view of radiation-induced cancer: integrating short- and long-term processes. Part I: Approach*. Radiat Environ Biophys, 2009a.

- SHURYAK, I; SACHS, R. K; BRENNER, D. J; *A new view of radiation-induced cancer*. RADIAT PROT DOSIMETRY, 2011.
- SIESWERDA, E; MULDER, R. L; VAN DIJK, I. W; VAN DALEN E. C; KNIJNENBURG, S. L; VAN DER PAL, H. J; MUD, M. S; HEINEN, R. C; CARON, H. N; KREMER, L. C; *The EKZ/AMC childhood cancer survivor cohort: methodology, clinical characteristics, and data availability*. J Cancer Surviv, 2013.
- SIGURDSON, A. J; RONCKERS, C. M; MERTEN, A. C; STOVALL, M; SMITH, S. A; LIU, Y; BERKOW, R. L; HAMMOND, S; NEGLIA, J. P; MEADOWS, A. T; SKLAR, C. A; ROBISON, L. L; INSKIP, P. D; *Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study*. Lancet, 2005.
- SINNOTT, B; RON, E; SCHNEIDER, A. B; *Exposing the thyroid to radiation: A Review of its current extent, risks, and implications*. Endocr Rev, 2010.
- SLOAN, F. A., GELBAND, H. Cancer opportunities in low- and middle- income countries. National Research Council, 2007.
- SPECHT, L; YAHALOM, J; Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma. Springer, 2011.
- STERIALOVA-FOUCHER, E; STILLER, C; LACOUR, B; KAATSCH, P; *International Classification of Childhood Cancer*. Cancer, third edition, 2005.
- STEWART, B. W. *World Cancer Report 2014*, International Agency for Research on Cancer, 2014.
- TAKAGI, R; KOMIYA, Y; SUTHERLAND, K. L; SHIRATO, H; DATE, H; MIZUTA, M. *Comparison of the average surviving fraction model with the integral biologically effective dose model for an optimal irradiation scheme*. J Radiat Res. 2018.
- TAKAM, R; BEZAK, E; YEOH, E. E; *Risk of second primary cancer following prostate cancer radiotherapy: DVH analysis using the competitive risk model*. Phys Med Biol, 2009.
- TERESE WINSLOW LLC. Lymphatic-system. Disponível em: <https://www.teresewinslow.com/>. Acessado 1 de janeiro, 2015.

- THOMPSON, R. F; *RadOnc: An R Package for Analysis of Dose-Volume Histogram and Three-Dimensional Structural Data*. J Radiat Oncol Inform, 2014.
- TRAVIS, L. B; GOSPODAROWICZ, M; CURTIS, R. E; CLARKE, E. A; ANDERSSON, M; GLIMELIUS, B; JOENSUU, T; LYNCH, C. F; van LEEUWEN, F. E; HOLOWATY, E; STORM, H; GLIMELIUS, I; PUKKALA, E; STOVALL, M; FRAUMENI, J. F. Jr, BOICE, J. D. Jr; GILBERT, E; *Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease*. J Natl Cancer Inst, 2002.
- TROG. Guidelines for exporting treatment plan data for clinical trial QA reviews. Version 8, March 2015.
- TUCKER, M. A; MORRIS JONES, P. H; BOICE, J. D; ROBISON, L. L; STONE, B. J; STOVALL, M; JENKIN, R. D. T; LUBIN, J. H; BAUM, E. S; SIEGEL, S. E; MEADOWS, A. T; HOOVER, R. N; FRAUMENI, J. F; *Therapeutic Radiation at a Young Age Is Linked to Secondary Thyroid Cancer*. Cancer Research, 1991.
- van LEEUWEN, F. E; NG, AK; *Late sequelae in Hodgkin lymphoma survivors*. Hematol Oncol, 2017.
- VEIGA, L. H. S; LUBIN, J. H; ANDERSON, H; de VATHAIRE, F; TUCKER, M; BHATTI, P; SCHNEIDER, A; JOHANSSON, R; INSKIP, P; KLEINERMAN, R; SHORE, R; POTTERN, L; HOLMBERG, E; HAWKINS, M. M; ADAMS, M. J; SADETZKI, S; LUNDELL, M; SAKATA, R; DAMBER, L; NETA, G; RON, E; *A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer*. Radiat Res, 2012.
- WITKOWSKA, M; MAJCHRZAK, A; SMOLEWSKI, P; *The Role of Radiotherapy in Hodgkin's Lymphoma: What Has Been Achieved during the Last 50 Years?* BioMed Research International, 2015.
- YASUI, Y; LIU, Y; NEGLIA, J. P; FRIEDMAN, D. L; BHATIA, S; MEADOWS, A. T; DILLER, L. R; MERTENS, A. C; WHITTON, J; ROBISON, L. L; *A methodological issue in the analysis of second-primary cancer incidence in long-term survivors of childhood cancers*. Am J Epidemiol, 2003.
- YODEN, E; SOEJIMA, T; MARUTA, T; DEMIZU, Y; NISHIMURA, H; EJIMA, Y;

SASAKI, R; YAMADA, K; SUGIMURA, K; *Hypothyroidism after radiotherapy to the neck*. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 2004.

ZHU, J; REN, Z; CHEN, Y; HU, B; The biological effects induced by high-charged and energy particles and its application in cancer therapy. *International Journal of Radiation Research*, 2016.

## ANEXO

### Carcinogênese por radiação

Os principais efeitos prejudiciais das radiações ionizantes resultam da sua capacidade de ionizar, ou expulsar elétrons, de moléculas nas células. Estes elétrons expulsos por sua vez causam danos biológicos ao causar ionizações em moléculas com as quais colidem (JOINER, 2009).

As moléculas ionizadas são altamente reativas e sofrem uma rápida cascata de mudanças, o que pode levar à quebra de ligações químicas. Isso pode perturbar a estrutura das macromoléculas, tal como o DNA, levando-as a graves consequências se não for reparado adequadamente. No caso do DNA, a consequência dos danos pode, portanto, ser grave e muitas vezes letal para a célula (JOINER, 2009).

### Dano ao DNA

A radiação pode induzir um amplo espectro de lesões ao DNA, incluindo danos às bases nucleotídicas, ligações cruzadas e quebras de fita simples ou de dupla fita (DSBs - *double-strand breaks*) (JOINER, 2009). Estes danos ao DNA são ilustrados na Figura 121.

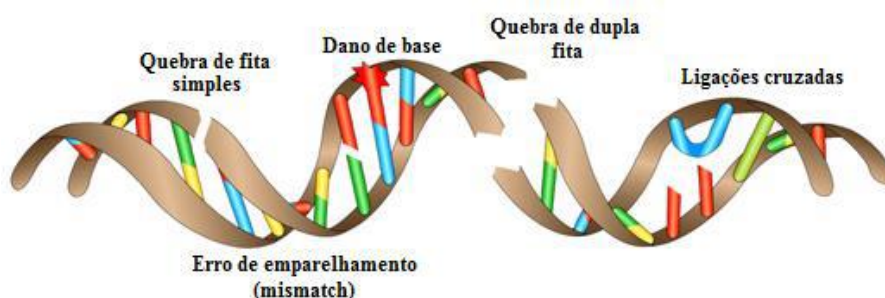


Figura 121. Tipos de danos induzidos no DNA (BIOCH, 2015).

Se bem certos tipos de dano nas bases do DNA têm uma importância biológica significativa, os dados disponíveis sugerem que tal dano provavelmente desempenha um papel menor no mecanismo de mutagênese por radiação (JOINER, 2009). No entanto, no caso dos DSBs, existem evidências moleculares da sua importância nos efeitos biológicos da radiação, assim é geralmente aceito que estes tipos de danos são as lesões citotóxicas mais importantes induzidos por radiação ionizante (ROSS, 2013).

## Resposta ao dano

As células desenvolveram mecanismos, coletivamente denominados como resposta ao dano do DNA (DDR - *DNA damage response*), para detectar danos, sinalizar sua presença e promover o mecanismo de resposta (JACKSON, 2009). Este é um sistema altamente complexo e coordenado que determina o resultado celular do dano do DNA causado pela radiação. O DDR efetivamente concentra a atenção da célula sobre o dano, interrompendo outros processos, como a transcrição e a progressão do ciclo celular (JOINER, 2009).

Este sistema pode ser dividido em duas partes, os sensores de dano e os efetores da resposta. Os sensores, conformado por um grupo de proteínas, são as responsáveis de detectar os danos, pesquisando ativamente pela presença destes. O sistema de sensores reconhece o dano e retransmite o sinal para as vias efetoras, que são as que determinam finalmente o destino da célula. Essas vias efetoras incluem: vias de morte celular programadas, que matam células danificadas, vias de reparo, que reparam fisicamente quebras no DNA e vias que causam bloqueios temporários (ou permanentes) no progresso das células através do ciclo celular, os chamados pontos de controle ou checagem de danos. Em resposta à ativação do ponto de checagem, é ativado um programa de transcrição que promove a parada do ciclo celular, a senescência ou a apoptose (JOINER, 2009; ROSS, 2013). Na Figura 122 são mostradas as vias efetoras do Sistema DDR.

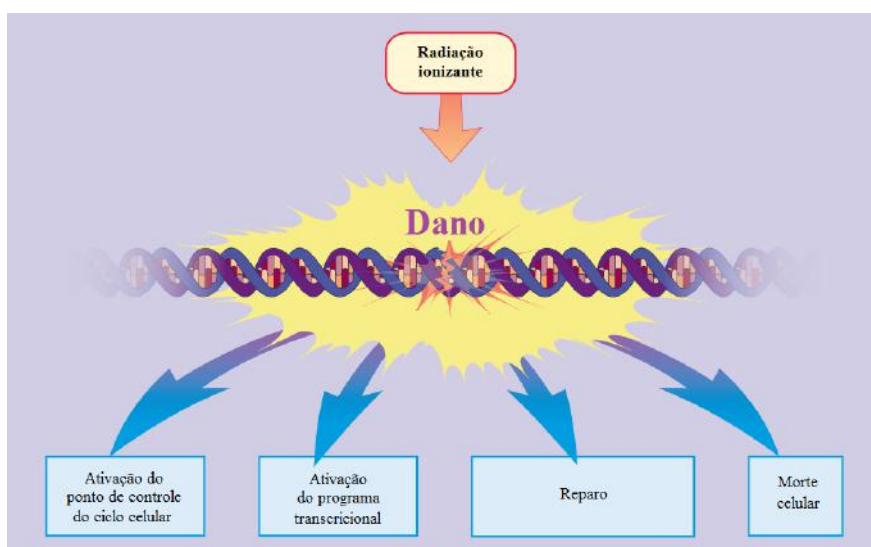


Figura 122. Resposta ao dano do DNA (R&D Systems, 2015).

## Reparo do dano

Devido à importância do DNA, células e organismos desenvolveram uma série complexa de processos e caminhos para garantir que o DNA permaneça intacto e inalterado diante do ataque contínuo (JOINER, 2009).

Assim, evoluíram sistemas de reparo especializados tais como o reparo por excisão de base (BER - *base excision repair*) para reparar danos nas bases, o reparo de quebra de fita simples (SSBR - *single-strand break repair*), enquanto que para os DSBs, existem dois principais caminhos de reparo, a recombinação homóloga (HR - *Homologous Recombination*) e a ligação de extremidades não homólogas (NHEJ - *non-homologous end-joining*) (JOINER, 2009), tal como ilustrado na Figura 123.

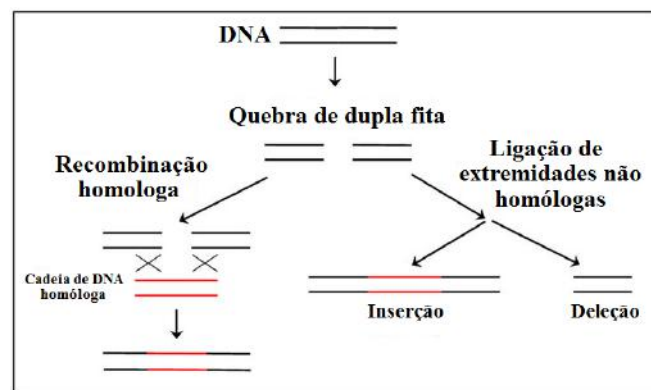


Figura 123. Reparo da quebra de dupla fita (DSBs) por recombinação homóloga ou ligação de extremidades não homólogas (NHEJ).

A recombinação homóloga (HR) é um processo complexo de reparo, usa DNA homólogo (sequência de DNA idêntica), sem danos, como modelo para reparar o DNA danificado. Este processo requer de um sistema adicional, além do reconhecimento de danos, que localiza a cadeia de DNA homóloga intacta, a transporta para a lesão, desnatura parcialmente o DNA (a dupla cadeia se desenrola e separa parcialmente), inicia e executa a síntese do DNA, separa as cadeias e restaura o DNA não danificado e intacto (LITTLE, 2000; ROSS, 2013). No entanto, este mecanismo é aparentemente bastante incomum em células de mamíferos (LITTLE, 2000). A maioria dos DSBs são reparados principalmente por um processo de ligação de extremidades não homóloga (NHEJ), este processo junta dos terminais de DSBs sem exigir sequências de DNA homólogas. Este é um processo mais rápido do que o HR, mas menos preciso, já que

está propenso a erros, muitas vezes com pequenas deleções ou inserções no site da quebra reparada e, portanto, provavelmente é responsável por muitas das lesões de DNA potencialmente mutagênicas induzidas por radiação. O NHEJ permite que a célula sobreviva, embora isso possa levar a mutações (JOINER, 2009).

Como o dano do DNA pode levar a mutações perigosas, pode ser mais benéfico para o organismo eliminar a célula em vez de tentar o reparo (JOINER, 2009).

### **Morte celular**

As consequências biológicas da irradiação, incluindo a morte celular, são altamente influenciadas por as vias do sistema de resposta ao dano (DDR). O DDR determina não apenas a sensibilidade das células a morrer após a irradiação, mas também o tipo de morte celular e o momento de esta acontecer (JOINER, 2009). O tipo de morte celular é determinado pelo tipo de radiação, a dose à qual as células estão expostas e o perfil molecular destas (ERIKSSON, 2010).

Dano extensivo ao DNA, mais grave ou difícil de reparar pode levar a morte celular (BASKAR *et al.*, 2012). Por exemplo, células defeituosas na reparação de DSBs por HR ou NHEJ são sensíveis à morte celular (ROSS, 2013). As DSBs são mais responsáveis do que a quebra da fita simples, para a maioria de morte celular das células cancerosas, assim como nas células normais circundantes (BASKAR *et al.*, 2012).

As células podem morrer por muitos mecanismos diferentes após a irradiação. Um destes mecanismos é uma forma geneticamente "programada" de morte celular conhecida como apoptose. Esta forma de morte celular resulta na destruição e remoção rápida e normalmente completa da célula e é considerada como uma "escolha" feita pela própria célula, como consequência dos danos (JOINER, 2009). Os mecanismos pelos quais as modificações iniciam a apoptose diferem com base na química da lesão e na forma como a célula processa ou detecta a modificação do DNA (ROSS, 2013). Em algumas células, a ativação do DDR pode levar à indução rápida da morte celular através de apoptose (JOINER, 2009).

Desde a descoberta da apoptose, foram identificadas várias outras vias sob controle genético que podem contribuir para a perda de capacidade reprodutiva após a irradiação, incluindo autofagia, senescência e até mesmo necrose. Além desses



programas geneticamente controlados, um contribuinte muito reconhecido à morte celular após a irradiação é a catástrofe mitótica (JOINER, 2009). Estes mecanismos de morte celular são ilustrados na Figura 124.

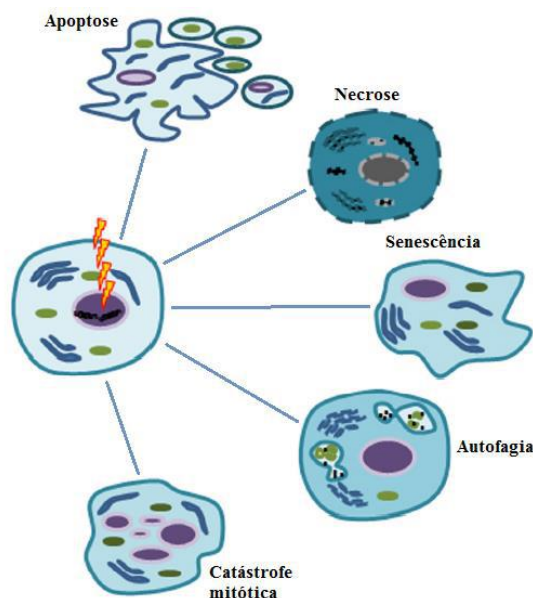


Figura 124. Mecanismos de morte celular induzidos por radiação (MINAFRA, 2014).

A catástrofe mitótica é um termo que abrange o tipo de morte celular que resulta ou segue uma mitose aberrante, isto acontece quando as células passam pela mitose de maneira inadequada, ou seja, com dano no DNA não reparado ou mal reparado. Este é frequentemente o caso após a irradiação, em que muitas vezes as células exibem uma série de diferentes tipos de aberrações cromossômicas (alterações estruturais, tais como, perda de pedaços ou inversões, ou alterações numéricas de cromossomos) quando entram na mitose (JOINER, 2009; LITTLE, 2000).

A apoptose que é uma parte essencial e normal de muitos processos fisiológicos é também uma importante defesa celular contra o desenvolvimento do câncer, tanto assim, que a perda de sensibilidade apoptótica é reconhecida como uma característica essencial do câncer. Um fato que explica a perda de sensibilidade apoptótica é que muitos dos genes que regulam a apoptose estão frequentemente alterados no câncer (JOINER, 2009). Assim, a apoptose desempenha um papel modesto na resposta ao tratamento, já que a maioria dos tumores perde seus mecanismos pró-apoptóticos durante a progressão. Hoje, está estabelecido que a catástrofe mitótica é o principal tipo de morte celular após a irradiação, isto devido a que um número importante de tumores

tem comprometido os pontos de checagem do ciclo celular e as vias de sinalização apoptóticas, como consequência do dano do DNA (LITTLE, 2000).

### Pontos de controle

A segunda principal via efetora do DDR é a ativação de paradas transitórias, no movimento das células, em pontos específicos do ciclo celular em que a progressão da célula para a próxima fase pode ser bloqueada ou diminuída, estas paradas são chamadas de pontos de controle, e tem a finalidade de promover a sobrevivência celular e a reparação de danos no DNA (JOINER, 2009; ERIKSSON, 2010).

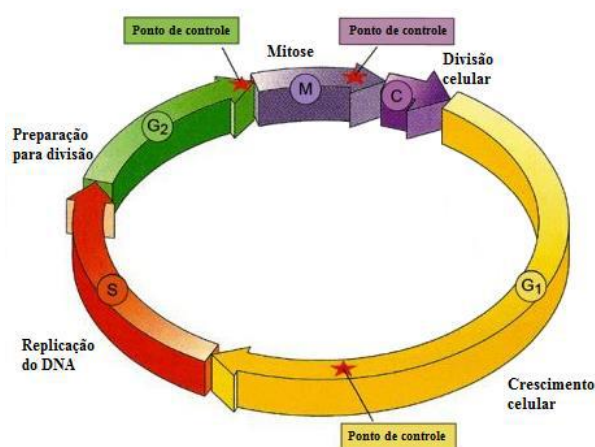


Figura 125. Pontos de controle do ciclo celular (BIOLOGYNOTESHELP, 2015).

O DDR detecta danos no DNA e transmite uma cascata de amplificação de sinal que ativa os pontos de controle. A incapacidade de ativar com precisão esses pontos pode causar morte celular por catástrofe mitótica (JOINER, 2009; ERIKSSON, 2010).

### Efeitos não direcionados

É sabido que eventos genéticos iniciais induzidos pela radiação nas células ocorrem como resultado direto de danos no DNA que não foram corretamente restaurados por processos de reparo. Como consequência, mutações genéticas e cromossômicas surgiram na célula irradiada no local do dano. No entanto, há evidências crescentes de que a exposição de populações de células a radiações ionizantes também pode produzir efeitos não direcionados (*non-targeted*); isto é,

consequências genéticas importantes da radiação podem surgir em células que, em si, não receberam exposição direta (LITTLE, 2000).

### **Instabilidade genômica**

Evidências mostraram um evento raro que envolve a transformação da progênie de células irradiadas após muitas rodadas de divisão celular. Com base nestes evidências, foi hipotetizado que a radiação induziu um tipo de instabilidade genética transmissível em uma fração de células; sendo que essa instabilidade teve o efeito de aumentar a taxa em que as transformações surgiram espontaneamente na população da progênie. Este evento possui as características de um evento mutagênico (LITTLE, 2000).

Foi hipotetizado que diversos processos celulares cuidadosamente regulados podem ser interrompidos pela radiação, que leva a um estado de caos, que perturba as vias normais de regulação e sinalização, interrompendo assim a homeostase celular, um estado da qual a célula nunca se recupera completamente (LITTLE, 2000).

### **Indução de mutações por irradiação citoplasmática**

O núcleo foi considerado historicamente como o alvo da radiação para os efeitos biológicos importantes e que as conseqüentes alterações genéticas resultam do dano causado no DNA. No entanto, estudos realizados mostraram que a irradiação citoplasmática pode induzir uma frequência significativa de mutações nas células, no entanto, esta teve pouco efeito sobre a sobrevivência celular (LITTLE, 2000).

O espectro de mudanças estruturais moleculares difere marcadamente entre as irradiações nucleares e citoplasmáticas. A irradiação nuclear produz principalmente mudanças em grande escala, como por exemplo, deleções parciais ou completas do gene, enquanto a irradiação citoplasmática produz principalmente mutações pontuais com o espectro semelhante ao das mutações que surgiram espontaneamente. Assim, a irradiação nuclear direta não é necessária para a produção de importantes efeitos genéticos (LITTLE, 2000).

## **Efeito espectador em populações de células irradiadas**

O efeito espectador (*bystander effect*) em populações de células irradiadas implica que alterações genéticas podem ocorrer em células que não recebem exposição direta à radiação. Em vez disso, os sinais de dano são transmitidos a partir de células irradiadas vizinhas, envolvendo a comunicação célula-célula. Assim, os efeitos biológicos nas populações celulares não podem ser restritos à resposta das células individuais ao dano que elas recebem (LITTLE, 2000). No geral, vias de resposta de danos no DNA são induzidas nas células espectadoras, bem como nas células irradiadas.