MODELO MATEMÁTICO PARA ESTIMAÇÃO DO CUSTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER POR RADIOTERAPIA

SUZI WAHL[1]; GERSON FELDMANN[2]; TANÍSIA DE CARLI FOLETTO[3]

RESUMO

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

PALAVRAS-CHAVES: Crescimento de tumores, radioterapia, custo de tratamento, modelagem matemática.

[1]Faculdade Meridional – IMED; Mestre em Modelagem Matemática; szanchett@imed.edu.br
[2]Universidade Tecnológica do Paraná – *UTFPR;* gerson@utfpr.edu.br
[3]Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC; *tanisia@das.ufsc.br*

A MATHEMATICAL MODEL FOR THE ESTIMATION OF TREATMENT COST IN CANCER RADIOTHERAPY

ABSTRACT

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

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

1. INTRODUÇÃO

Apesar do expressivo avanço nas formas de tratamento e de diagnóstico, o número de incidência de câncer tem aumentado significativamente nos últimos anos,

despertando interesse de vários autores no estudo dessa doença. Dispõe-se, atualmente, de várias modalidades de tratamento, que podem ser usadas de forma isolada ou combinadas. Mesmo com vários tipos de tratamento, ainda busca-se o tratamento ideal para o problema do câncer; um mecanismo capaz de destruir as células tumorais sem prejudicar as células normais e ao mesmo tempo inibir e impedir a manifestação da agressividade da doença. Nesse trabalho, a radioterapia será a forma de tratamento abordada.

Um tratamento indicado para uma população de pacientes, geralmente não é aplicável para um paciente individual. Logo, a modelagem matemática é vista como uma poderosa ferramenta para a escolha do melhor protocolo de tratamento para um paciente, pois pode introduzir mudanças em diferentes aspectos como a dose por fração, a taxa de dose e o tempo total, bem como identificar protocolos perigosos, reduzir efeitos colaterais à radiação, otimizar resultados e diminuir custos.

No trabalho de Pillis e Raduskaya [1] foi atribuído o crescimento de tumores e a resposta imune a um modelo no qual são representadas a interação entre as células normais (*N*), tumorais (*T*) e imunológicas (I) e o tratamento por quimioterapia. Para o tratamento do câncer por radioterapia, Douglas e Fowler apresentam o modelo linear quadrático (LQ), modelo esse amplamente utilizado na literatura para descrever os efeitos biológicos da morte celular por radiações ionizantes [2]. Em Jones e Dale, apresenta-se uma metodologia baseada no conceito da probabilidade de cura do tumor (TCP), através da distribuição de Poisson, para a obtenção de um protocolo de tratamento com menor custo [3].

Nesse trabalho será aplicada a modelagem matemática do tratamento de câncer por radioterapia para obter estimativas sobre o custo de um determinado protocolo de tratamento. A evolução do tumor durante o tratamento é obtida pelo acoplamento entre o modelo da dinâmica de crescimento de tumores e o modelo linear quadrático. O custo do tratamento será calculado, através do conceito da probabilidade de cura do tumor (TCP), considerando o número células tumorais sobreviventes após cada aplicação da radiação, fornecido pelo modelo de crescimento do tumor. Com essa metodologia, podem-se comparar diversos protocolos de tratamento para qualquer tipo de câncer, para obter o protocolo com o

melhor controle do tumor a níveis abaixo dos danos letais ao organismo humano e com o menor custo de tratamento.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 EQUAÇÕES

2.1.1 Modelo de Crescimento de Tumores

O modelo em questão apresenta uma equação para descrever a dinâmica de cada tipo de células e suas interações com as demais. As células normais *(N)* e tumorais *(T)* seguem uma lei de crescimento logístico no modelo, onde as células normais e as células de tumor competem por recursos disponíveis enquanto células do sistema imunológico (*I*) e células de tumor competem de forma presa-predador, com os parâmetros *ri, bi* e c_i representando as taxas de crescimento, capacidade de sobrevivência e coeficientes de competição. O modelo de crescimento de tumores pode ser representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias, onde *i=1,2,3* identifica os parâmetros relacionados as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente.

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

As condições iniciais são constantes, podendo ser variadas de acordo com cada caso e os parâmetros foram encontrados de forma qualitativa, visando à estabilidade do sistema.

Os pontos de equilíbrio do sistema (1), sem interação de qualquer tipo de tratamento, são classificados em “Morto”, “Coexistência” e “Livre de Tumor” [4].

Um exemplo do gráfico que caracteriza as trajetórias do sistema de crescimento de tumores (1), sem qualquer tipo de tratamento, com condições iniciais, neste caso, (0,9; 0,25; 0,15), utilizando o software Matlab baseado no Método de Runge Kutta de 4 ordem está na Figura 1.

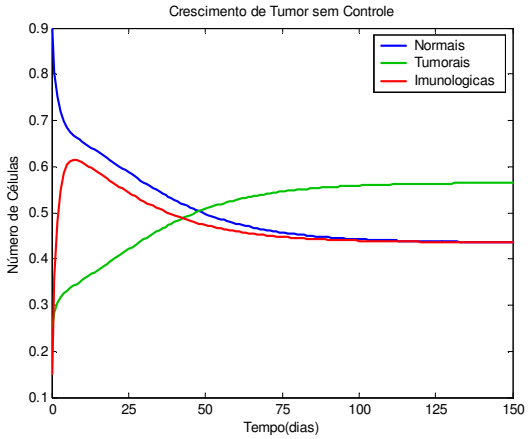


Figura 1: Trajetórias temporais do sistema de crescimento de tumor.

Pela Figura 1, pode-se verificar que a população de células tumorais subjuga o sistema em torno de *50* dias, enquanto a população de células normais diminui rapidamente para valores abaixo dos níveis de sobrevivência permitidos clinicamente de 0,44 [1].

2.1.2 Modelo Linear Quadrático

O modelo linear quadrático (LQ), proposto por Douglas e Fowler (1976), é amplamente utilizado na radioterapia, com o intuito de avaliar a fração de morte celular radio-induzida, utilizando um número mínimo de parâmetros ajustáveis [5]. Esse modelo foi desenvolvido para simular o efeito biológico de uma dose única de irradiações dadas com diferentes doses em níveis de intervalos suficientemente grandes para recuperar os danos sub-letais entre as irradiações.

O modelo LQ assume a existência de dois componentes: um linear (α), proporcional a dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado dessa dose. Com o conhecimento desses dois parâmetros e a inclusão dos mesmos em equações relacionadas à curva de sobrevivência celular, concluiu-se que as contribuições linear e quadrática para morte celular são iguais a uma dose caracterizada pelo índice α/β. O índice α/β por ser utilizado para quantificar a sensibilidade dos tecidos ao fracionamento é, às vezes, denominado “capacidade de reparo”. Nesta dose, os danos causados por ambos os componentes são [6].

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

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

em que *S* é a fração de células sobreviventes depois de uma irradiação, α é o número de células mortas por Gy na escala logarítmica da porção linear da curva e β é o número de células mortas por $(Gy)^2$ em escala logarítmica do componente quadrado. Os parâmetros α e β são parâmetros constantes que caracterizam o sistema biológico, e *D* é a dose total absorvida, a qual é expressa por uma unidade especial, o rad (Radiation Absorved Dose ou Dose Absorvida de Radiação). No sistema internacional, a unidade é J/kg a que foi dado o nome de Gray (Gy). Um gray equivale a cem rads.

Para radioterapia fracionada tem-se:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) \qquad (3)$$

Nesse modelo é assumido que a radioterapia mata todos os tipos de células, mas que a taxa de morte difere para cada tipo de células. A fração diária de células mortas *(Fi)* por dose de radiação é dada por:

$$F_i = 1 - e^{-\alpha_i d - n\beta_i d^2} \qquad (4)$$

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

2.1.3 Dose Biológica Efetiva

Dose Efetiva Biológica (BED) é um conceito muito utilizado dentro da radioterapia, pois permite fazer comparações entre os diferentes protocolos de tratamento. Ela é uma medida estabelecida para quantificar o efeito biológico esperado de diferentes protocolos com doses de radiação fracionadas [2], [7]. O desenvolvimento de cálculos mais precisos do efeito causado pela radiação permitiu

calcular a sensibilidade de tecidos específicos a radiação, definido como α/β. O conceito de BED é uma parte inerente do modelo LQ. A BED, para qualquer protocolo de radioterapia prático pode ser encontrada dividindo ambos os lados da equação (3) por α tal que:

$$BED = D\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \qquad (5)$$

Para tecidos de resposta precoce, é assumida uma razão α/β=*10Gy*, e para tecidos de resposta tardia é assumido α/β=*3Gy*, considerando os danos tardios causados aos tecidos normais pela radiação. Esses valores foram retirados de [5], os quais foram determinados através de experimentos realizados in vitro e em ratos.

2.1.4. Modelo Matemático para Estimação do Custo do Tratamento do Câncer por Radioterapia

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

Jones e Dale consideram que o conceito do TCP segue uma distribuição de Poisson [8]. Então, a TCP é determinada por:

$$TCP = e^{-C.e^{-\alpha.BED}} \qquad (6)$$

em que *C* é o número de clonagens do tumor e *BED* é dada pela equação (5).

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

$$TCP = e^{-T(t)} \qquad (7)$$

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

A quantidade de células tumorais é obtida a partir do modelo da dinâmica de crescimento do tumor, dada pela equação (1). Essa quantidade de células tumorais é calculada após cada aplicação da radioterapia, dada pela equação (4), e no decorrer do tratamento.

Considera-se o sucesso completo do tratamento se a probabilidade de cura do tumor for total *(TCP=1)*, ou seja, não há nenhuma célula tumoral sobrevivente após o tratamento. Só são considerados os protocolos de fracionamento com TCP>0,85 [9].

Para Dale e Jones, inevitavelmente, todas as avaliações radiobiológicas são incompletas [8]. Limita-se, então, nesse trabalho, analisar como alterações de protocolos padrões de fracionamento podem melhorar a probabilidade de cura do tumor, e como tal melhoria pode, em princípio, ser traduzida como uma economia de custos para pacientes e clínicas de tratamento de câncer. Quando dados realísticos de custo são incorporados em modelos matemáticos, pode demonstrar que o melhor tratamento que requerer a integração aparentemente de diagnósticos e técnicas de tratamentos caros é o custo total mais barato.

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

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

$$C_{total} = C_{plan} + n.C_{frac} + (1 - TCP)C_{falha} \qquad (8)$$

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

Custos como o de planejamento e simulações diferem para cada tipo de tumor, mas não interferem na comparação entre os diferentes tipos de tratamento, já que em todos os tratamentos esses procedimentos são realizados. Desse modo, assume-se $C_{plan}=0$. O valor do custo por fração variará com a complexidade do tratamento. Cada um dos parâmetros de custo deverá refletir o capital e implicações de renda para prover um amplo serviço de radioterapia. Para demonstrar os

princípios mais amplos de funcionamento deste método, nomeia-se “unidades de custo”, em lugar de custos absolutos.

A inclusão da previsão de falha do tratamento *(C_{falha})* é necessária, pois pode haver um novo planejamento e aplicações adicionais. Em alguns tratamentos, em cada aplicação da radioterapia a fração de morte celular das células normais *(FN)* é inferior a 44% do estado inicial, quando isso acontece, considera-se a morte do paciente [1]. Desse modo, quando o número de células normais fica abaixo do número permitido, do estado considerado saudável, o custo da falha do tratamento aumenta consideravelmente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram realizadas várias simulações para diferentes protocolos de câncer. Nesse trabalho será mostrado o protocolo para o câncer de mama e o protocolo de câncer de próstata, levando em consideração o tipo de fracionamento, a dose por fração, o tempo de tratamento, a dose total, o tempo de eliminação do tumor, a probabilidade de cura do tumor, o custo de falha, o custo total do tratamento e a fração de células normais mortas por dose aplicada (*FN*) e a fração de células tumorais mortas (*FT*) por dose aplicada. As simulações foram realizadas com o objetivo de encontrar um protocolo que cause menores danos aos pacientes expostos à radiação e um menor custo do tratamento. Procura-se, então, um protocolo que apresente a menor fração de morte de células normais (*FN*), que possua o menor tempo de eliminação do tumor e ainda que ofereça uma redução no custo econômico do tratamento.

3.1 Protocolo 01: Câncer de Mama (α/β = 10 Gy)

Para esse protocolo, foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamento para o câncer de mama, variando a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e o tempo de tratamento, mas mantendo a dose total igual para todos os tipos de fracionamento. Os resultados das simulações estão representados na Tabela I.

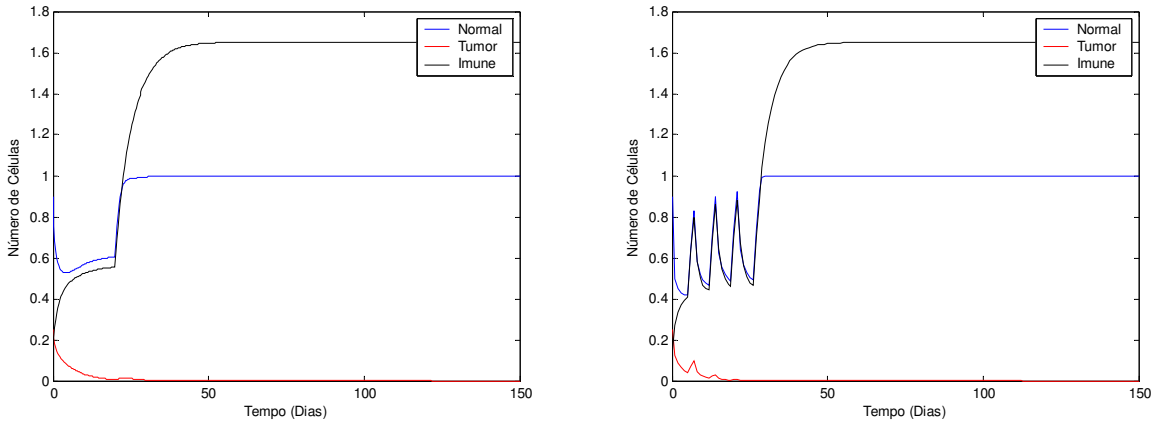
TABELA I - PROTOCOLO 01: CÂNCER DE MAMA

Tipo de Tratamento	Tempo de Eliminação*	Dose Fração (Gy)	Tempo **	FN	FT	BED
Convencional	53	30 frac de 2Gy	30	0,23	0,41	72
Hiperfrac.	48	50 frac de 1,2 Gy	25	0,14	0,25	74,4
Acelerado	36	60 frac de 1 Gy	20	0,11	0,21	78
Hiper. Acelerado	41	50 frac de 1,15 Gy	25	0,13	0,24	70
Hipofrac.***	-	20 frac de 3 Gy	20	0,35	0,58	78

*em dias; **Tempo de Tratamento. ***população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência. *FN* = Fração de células normais mortas por dose aplicada. *FT* = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

De acordo com os resultados obtidos na Tabela I, observa-se que o fracionamento acelerado apresentou os melhores resultados, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 unidades normalizadas), com a menor fração de morte celular de células normais (0,11), menor tempo de tratamento (20 dias) e menor tempo de eliminação do tumor (36 dias). Porém, o hiperfracionamento acelerado também apresentou bons resultados, sendo que a eliminação do tumor ocorreu em 41 dias, mas com uma fração de morte celular maior para as células normais, em torno de 0,13.

A Figura 2 apresenta a evolução temporal do tumor para o hipofracionamento e para o fracionamento acelerado. Pode-se observar na Figura 2(b) que o sistema progride para o ponto de equilíbrio livre de tumor, porém, em alguns momentos de aplicação existem pontos em que o nível de morte celular das células normais fica abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência exigidos. Logo, este tipo de tratamento não é recomendado para o tratamento de câncer de mama do ponto de vista clínico.



(a) (b)

FIGURA 2: (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado. (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando hipofracionamento.

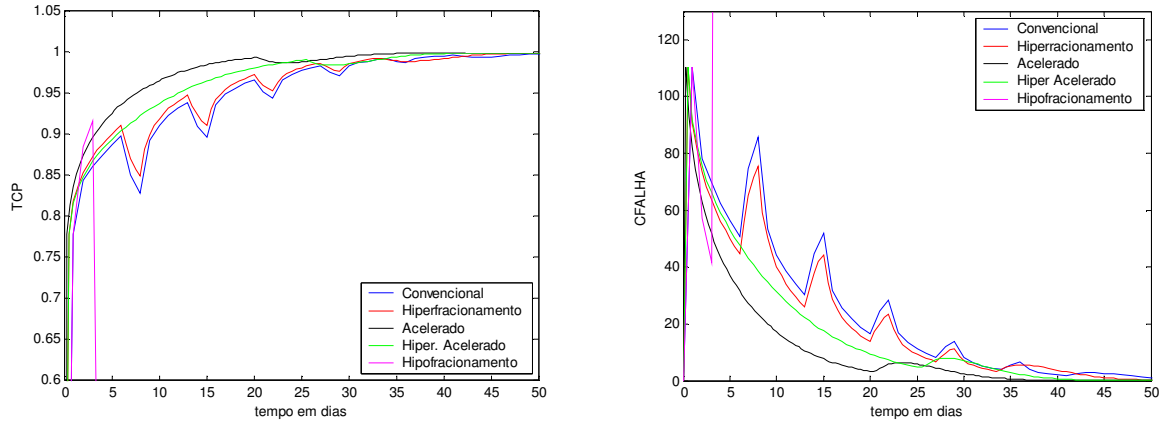
O modelo de avaliação do custo do tratamento apresentado nesse trabalho foi aplicado para os tipos de tratamentos anteriores. Pode-se observar na Tabela II o custo total do tratamento, que é calculado em relação ao custo de falha e o (TCP).

TABELA II - CÁLCULO DO CUSTO DE FALHA DO TRATAMENTO E CUSTO TOTAL PARA PROTOCOLO 01

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

Entre os tratamentos analisados anteriormente, pode-se observar na Tabela II que o tratamento convencional é o tratamento que apresenta o menor custo total (4812,91), porém ele não é melhor tratamento para o câncer de mama, já que a fração de morte celular é alta comparada com os outros tratamentos. Os tratamentos que melhor se adaptaram a esse câncer foi o fracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado. Quanto ao custo do tratamento, pode-se perceber que não há uma diferença significativa do custo total entre esses tratamentos. O fracionamento acelerado apresenta um custo total de *5307,92* unidades e o hiperfracionamento acelerado é de *5139,06* unidades. Então, do ponto de vista

matemático o fracionamento acelerado é o tratamento com o melhor custo beneficio entre os tratamentos simulados para o câncer de mama.



(a) (b)

Fiigura 3: Simulação de tratamento por radioterapia. Protocolo 01: Câncer de mama. (a) Gráfico do TCP. (b) Gráfico do (CFALHA)

Pode-se observar na Figura 3(a) que a TCP pelo hipofracionamento tenderá a zero logo no início do tratamento, pois, neste tipo de fracionamento, o número de células normais fica abaixo dos níveis clínicos de sobrevivência. Conseqüentemente, o custo de falha do tratamento é muito alto, conforme observado na Figura 3(a), onde a curva correspondente a esse protocolo sai da escala da figura. Também se pode observar que o fracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado apresentam um custo de falha de tratamento semelhante, mas a probabilidade de cura do tumor é mais significativa no fracionamento acelerado.

3.2 Protocolo 02: Câncer de Próstata (α/β = 3 Gy)

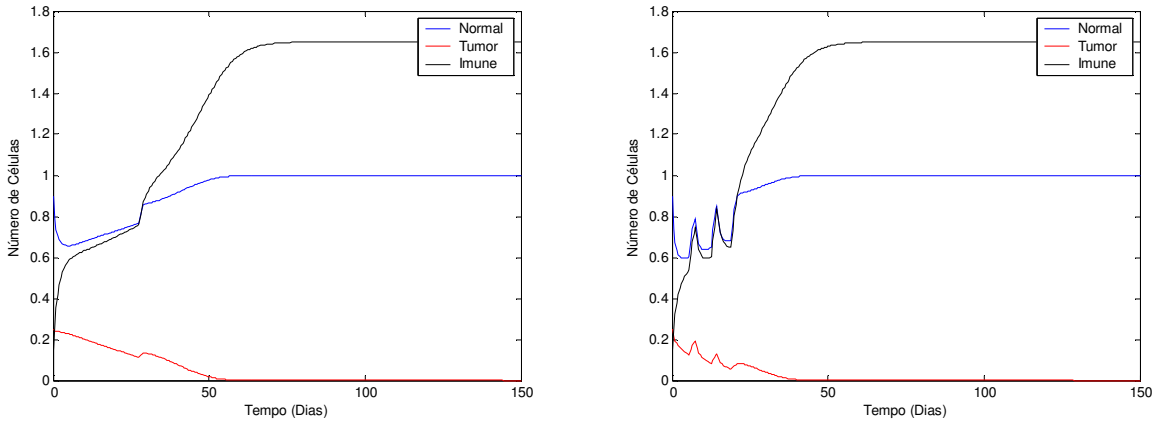
No protocolo 02, com *(α/β = 3Gy*), foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamento para o câncer de próstata. Os resultados estão apresentados na Tabela III.

TABELA III - PROTOCOLO DE CÂNCER DE PRÓSTATA

Tipo de Tratamento	Tempo de Eliminação*	Dose Fração**	Tempo ***	FN	FT	BED
Convencional	70	35 frac de 1,8 Gy	37	0,09	0,17	106
Hiperfrac	77	60 frac de 1,1 Gy	30	0,04	0,09	114
Acelerado	61	75 frac de 0,88 Gy	25	0,03	0,07	124
Hiper. Acelerado	61	55 frac de 1,2 Gy	28	0,05	0,10	120
Hipofrac	47	20 frac de 3,3 Gy	20	0,18	0,36	138

*em dias; ** Gy; ***Tempo de Tratamento. *FN* = Fração de células normais mortas por dose aplicada. *FT* = Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

De acordo com os resultados da Tabela 3, verifica-se que o hipofracionamento apresenta uma significativa redução no tempo de eliminação do tumor, porém é o protocolo que tem a maior fração de morte celular. O fracionamento acelerado apresenta a menor fração de morte celular, mas o tempo de eliminação do tumor é bem superior ao do hipofracionamento; Ainda assim, do ponto de vista matemático, o fracionamento acelerado é o protocolo mais satisfatório. O hiperfracionamento acelerado apresenta o mesmo tempo de eliminação do tumor que o fracionamento acelerado, mas como uma pequena diferença na fração de morte celular. A evolução tumoral para o hiperfracionamento acelerado e para o hipofracionamento pode ser vista na Figura 4(a) e 4(b).



(a) (b)

Figura 4: (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento acelerado (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento.

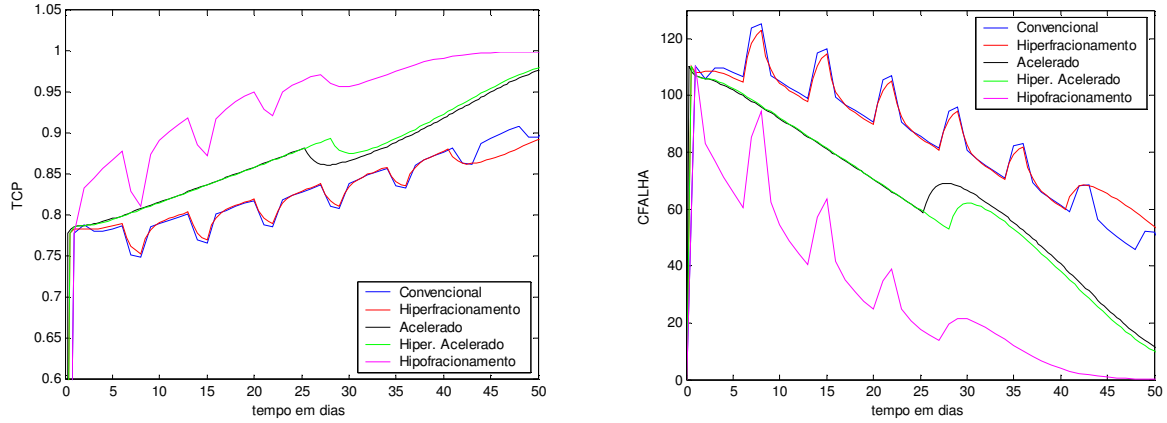
Alguns autores, como [10] e [4], defendem que o hipofracionamento é a melhor forma de tratamento para o câncer de próstata. Experimentos realizados em [10] mostram que o hipofracionamento é o protocolo mais eficiente para esse tipo de tumor, mas ainda há muitos fatores a serem analisados.

O modelo de avaliação do custo do tratamento apresentado neste trabalho foi aplicado para os protocolos anteriores. Os resultados podem ser observados na Tabela IV.

TABELA IV - CÁLCULO DO CUSTO DE FALHA DO TRATAMENTO E CUSTO TOTAL PARA PROTOCOLO 02

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

Pode-se observar na Tabela IV que o hipofracionamento é o protocolo de tratamento que apresenta o menor custo total. A diferença entre o custo total do hipofracionamento com os outros protocolos é significativa. Essa diferença pode ser verificada na Figura 5 (b), onde há uma comparação de todos os protocolos simulados. Entre os protocolos que se mostram mais satisfatórios, o hiperfracionamento acelerado é o que apresentou o menor custo.



(a) (b)

Figura 5: (a) Gráfico da TCP. (b) Gráfico do CFALHA

Observa-se na Figura. 5 (a), que o hipofracionamento é o tipo de fracionamento com maior probabilidade de cura do tumor para o câncer de próstata.

4. CONCLUSÕES

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

Nesse trabalho apresentamos o acoplamento do modelo de crescimento de tumores e do modelo linear quadrático, onde pôde-se calcular a fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência do tratamento por radioterapia na dinâmica de crescimentos de tumores. Os parâmetros desse modelo podem ser relacionados a diversos fatores biológicos, tais como: a agressividade do tumor, competição entre os diferentes tipos de células e a resposta imunológica.

O custo do tratamento foi calculado através do conceito de probabilidade de cura do tumor (TCP), considerando o número de células tumorais sobreviventes após cada aplicação da radiação. Verificou-se que qualquer modificação no método de fracionamento pode ser traduzida como uma economia de custo para o paciente.

Atualmente, o fracionamento convencional é a forma de tratamento utilizada para todos os tipos de câncer. Observou-se nesse trabalho que o fracionamento convencional não é a melhor modalidade de tratamento. Muitas alterações no programa convencional são possíveis. Em qualquer situação dada, deve se ter uma combinação da dose total, dose por fração, taxa de dose, intervalo de tempo entre as frações e maior probabilidade de controle 9do tumor com menor probabilidade de dano de tecido normal.

De acordo com os resultados obtidos, o hiperfracionamento foi o tratamento que mais se adaptou a metodologia proposta. Para o câncer de mama, o fracionamento acelerado e hiperfracionamento acelerado foram os tipos de tratamento com o melhor ajuste. Para o câncer de próstata o hiperfracionamento acelerado foi o tratamento mais adequado, porém, para o câncer de próstata o protocolo de hipofracionamento mostrou uma significativa diferença no custo total do

tratamento, mas a fração de morte celular foi maior do que os outros protocolos, o que do ponto de vista clínico não é satisfatório.

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

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

[2] J. F. Fowler, "The Linear Quadratic Formula and Progress in Fractionated radiotherapy ", *The British journal of Radiology,* vol. 62, pp. 679-694, 1989.

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

[4] Silveira, J.C.; Weber, E.C.; Feldmann, G.; Rafikov, M.; Optimization of the tumor treatment based in mathematical modelling, *BIOMAT 2006 – Mathematical and Computational Biology*, World Scientific Co. Pte. Ltd., 2007.

[5] Hall, E. J. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins; 4th edition, Philadelphia, 2000.

[6] Cury, F.L.B; Souhami L. Hipofracionamento no câncer de próstata. Departamento de Oncologia, Divisão de Radioterapia. McGill University, Montreal, Canadá. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.50, n. 3, p. 239-249, 2004.

[7] Jones, B.; Dale, R. Radiobiolgical modeling and clinical trials. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. v.48, n.1, p. 259-265, 2000.

[8] Dale, R. G.; Jones, B. Radiobiologically based assessments of the net costs of Fractionated Radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, v. 36, n 3, p. 739 – 746, 1996.

[9] Jones, B.; Dale, R. Mathematical models of tumor and normal tissue response, *Acta Oncologica*. v. 38, n. 7, p. 883-893, 1999.

[10] Fowler, J.F.; Ritter, M. A; Chappel, R. J.; Brenner, D. J.What hypofracionted protocols should be tested for prostate cancer*? Int. J. Radiant Oncol Biol Phys*., v. 56 n. 4, p. 1093-1104, 2003