

Simulação computacional de radioterapia hipofracionada em pacientes com câncer de mama

Computational simulation of hypofractionated radiation therapy in breast cancer patients

De Pieri, Rafaela¹, Bratti, Ana Paula², Souza Kock, Kelser³

¹Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Brasil

²Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Brasil

³Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Brasil

Resumo

O câncer de mama tem alta incidência no público feminino, além de que, nas últimas décadas, a mortalidade por essa doença vem crescendo progressivamente, tornando-se a segunda principal causa de morte entre as mulheres. A radioterapia é uma alternativa entre os tratamentos do câncer, podendo apresentar-se de maneira convencional, administrada em várias sessões ao longo de semanas, ou hipofracionada com doses maiores de radiação administradas em menos sessões, diminuindo o tempo de tratamento. A tecnologia computacional auxilia na simulação do comportamento das células cancerígenas frente a cada abordagem terapêutica, convencional e hipofracionada, em diferentes dimensões tumorais. A simulação computacional tem sido uma ferramenta útil para analisar o efeito da radioterapia convencional e hipofracionada no volume tumoral. Utilizando o software Matlab R 2016^a e o Simulink, foram criados cenários com base em estudos anteriores, considerando diferentes tamanhos iniciais do tumor. Os resultados da simulação mostraram diferenças significativas na redução do volume tumoral entre os dois métodos de radioterapia. Em todos os casos avaliados, a radioterapia hipofracionada resultou em volumes finais menores em comparação com a radioterapia convencional. Além disso, foi observado que a eficácia da radioterapia hipofracionada dependia da dose de radiação aplicada e dos valores de α/β , sendo mais eficaz em doses com α/β mais elevados. Esses resultados sugerem que a radioterapia hipofracionada é uma abordagem eficaz no tratamento do câncer de mama em diferentes dimensões tumorais.

Palavras-chave: radioterapia; câncer de mama; hipofracionamento; simulação computacional.

Abstract

Breast cancer has a high incidence among the female population, and in recent decades, mortality from this disease has been progressively increasing, becoming the second leading cause of death among women. Radiation therapy is an option for cancer treatment and can be administered conventionally, with multiple sessions over weeks, or hypofractionated, with higher doses of radiation given in fewer sessions, reducing the treatment time. Computational technology assists in simulating the behavior of cancer cells in response to each therapeutic approach, both conventional and hypofractionated, across different tumor dimensions. Computational simulation has been a useful tool for analyzing the effect of conventional and hypofractionated radiation therapy on tumor volume. Using Matlab R 2016a software and Simulink, scenarios based on previous studies were created, considering different initial tumor sizes. The simulation results showed significant differences in tumor volume reduction between the two radiation therapy methods. In all evaluated cases, hypofractionated radiation therapy resulted in smaller final volumes compared to conventional radiation therapy. Additionally, it was observed that the efficacy of hypofractionated radiation therapy depended on the applied radiation dose and α/β values, being more effective at higher α/β doses. These results suggest that hypofractionated radiation therapy is an effective approach for breast cancer treatment across different tumor dimensions. Keywords: Radiation therapy, Breast cancer, Hypofractionated, Simulation.

Keywords: radiation therapy; breast cancer; hypofractionation; computational simulation.

1. Introdução

O câncer de mama ocupa o primeiro lugar das neoplasias mais frequentes em todas as regiões brasileiras, caso não leve em consideração os tumores de pele não-melanoma. Estima-se que a taxa de novos casos seja de 74 mil por ano até 2025, demonstrando, assim, a alta incidência desta neoplasia no público feminino no Brasil em 2023 (1). Abrangendo esse aspecto a uma escala internacional, nas últimas décadas o índice de mortalidade dessa doença aumentou, tornando-se a segunda causa mais comum de mortalidade feminina no mundo por câncer, independente das condições socioeconômicas do país (2).

Os fatores de risco já estão bem estabelecidos em relação ao desenvolvimento da neoplasia maligna de mama, correlacionando-se com causas multifatoriais

como idade avançada, pela exposição prolongada a fatores endógenos e exógenos durante a vida. Dentre eles, destacam-se a hereditariedade, pela presença de mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, e histórico familiar de congêneres de primeiro grau com câncer de mama, podendo estar relacionado com câncer de ovário e também câncer de mama masculino. Em se tratando do estilo de vida, podem ser descritos o uso excessivo de álcool, alimentação não saudável, sedentarismo, influências ambientais pela exposição à radiação ionizante, vida reprodutiva da mulher em vista da menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação acima de 30 anos, nuliparidade, alta densidade do tecido mamário na pós-menopausa, terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos e não amamentação (3-5).

Dessa forma, entende-se que em consequência das diversas causas de câncer de mama, a

prevenção secundária, que reflete o rastreamento e a detecção precoce, é fundamental para o tratamento ter maior probabilidade curativa, sendo assim, um melhor prognóstico (2). O exame clínico de mama e a mamografia estão entre as formas mais eficazes de rastreamento secundário. O autoexame de mama possui um papel importante neste contexto, mas não deve ser considerado como medida isolada para detecção precoce, uma vez que não é capaz de identificar tumores de até 1 centímetro ou lesões pré-malignas (6,7).

Em vista disso, uma vez identificada alguma alteração mamária suspeita de câncer, é imprescindível uma investigação aprofundada. Isto posto, o Colégio Americano de Radiologia desenvolveu o sistema *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADS™) dividido em seis categorias, para auxiliar a padronização, inicialmente dos laudos mamográficos, porém hoje em dia também é utilizado em ultrassonografia e ressonância magnética (8). O BI-RADS contribui para a suspeição do tumor, bem como a conduta investigativa a ser seguida pelo médico.

O tratamento é individualizado, depende das características da paciente e do estágio da doença. As opções de tratamento incluem: tratamento sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia, terapia alvo/imunoterapia) e tratamento local (cirurgia e radioterapia) (9,10). Presentemente, a tendência de um tratamento conservador, ganhou espaço no lugar da mastectomia radical. Hoje, a conservação da mama, baseada na exérese cirúrgica do tumor, o manejo axilar, seguido de radioterapia (RT), é o tratamento padrão para a doença em estádios iniciais (11).

O esquema mais utilizado de dose e fracionamento da RT é de 4500 a 5000 cGy de dose total com 180 a 200 cGy/fração, cinco dias por semana. A partir da década de 90, foi desenvolvido um esquema de tratamento hipofracionado (RTH), que propõe um menor período de tratamento com maior dose por fração, no entanto seu uso tornou-se mais comum a partir dos anos 2000, quando ensaios clínicos randomizados e estudos retrospectivos começaram a demonstrar sua eficácia e segurança no tratamento do câncer de mama (11). Esse estudo beneficia os pacientes oncológicos, sugerindo uma maior adesão ao tratamento radioterápico além de diminuir as filas de espera para o atendimento público a saúde. Um estudo canadense randomizado submeteu pacientes a 4250 cGy em 16 frações, ou 5000 cGy em 25 frações, apresentando resultados satisfatórios do hipofracionamento muito equivalentes ao tratamento RT de dose clássica (RTC) (11,12).

Algumas metanálises e revisões sistemáticas tiveram como objetivo comparar o tratamento convencional com o hipofracionado, evidenciando que há pouca diferença entre os dois métodos no quesito de sobrevida global, recorrência e metástase a distância. Contudo, a RTH mostrou-se superior em relação aos efeitos adversos, apresentando menos toxicidade cutânea aguda, endurecimento, atrofia mamária e dor nas pacientes que foram submetidas

a esse esquema terapêutico. Em vista disso, o hipofracionamento tende a ser uma melhor opção para pacientes com câncer de mama inicial após cirurgia conservadora (13-15).

A previsão da resposta radiobiológica é expressa por um modelo linear quadrático (LQ), o qual foi validado por dados clínicos experimentais. Este modelo é capaz de prever a probabilidade de controle do tumor e de complicação do tecido normal, usando modelos logísticos. Seus principais parâmetros são representados por α e β , que retrata a radiosensibilidade intrínseca das células irradiadas. As células com maiores constantes são mais sensíveis a radiação, bem como a razão dos dois parâmetros (α/β) são menos sensíveis. O modelo LQ tem se mostrado muito útil para prever os efeitos da RTH, equiparando com a dose total equivalente de diferentes escalas de fracionamento. A estimativa do resultado e janela terapêutica dependem fortemente dos parâmetros LQ de α e β (16).

O fator α na resposta radiobiológica dos tumores representa a sensibilidade durante a fase de divisão celular, enquanto o fator β representa a sensibilidade durante a fase de repouso. Complementando, o coeficiente linear (α) mede o dano celular direto causado pela radiação, enquanto o coeficiente quadrático (β) mede o dano celular indireto, que ocorre devido à interação da radiação com o oxigênio. A razão dos dois parâmetros (α/β), é um indicador da sensibilidade das células ao fracionamento da radiação, ou seja, indica se as células são mais sensíveis à radiação quando é administrada em doses mais altas e menos frequentes (radioterapia hipofracionada) ou em doses mais baixas e mais frequentes (radioterapia convencional) (17). Células com maior α/β são consideradas mais sensíveis à radiação quando administradas em altas doses. Porém, se o α/β for baixo, as células se tornam mais sensíveis à radiação quando esta é administrada em doses mais baixas e mais frequentes. Em outras palavras, células com um alto valor de α/β são mais propensas a responder melhor à RTH, enquanto células com um baixo valor de α/β podem responder melhor à RTC. Portanto, é importante ter uma estimativa confiável dos parâmetros α , β e α/β para planejar a radioterapia e alcançar um resultado radioterapêutico efetivo (18-20). Por esse motivo, esses fatores são importantes na determinação da eficácia da radioterapia e na escolha da estratégia de tratamento adequada.

A simulação computacional na área da radioterapia é considerada uma abordagem de vanguarda no planejamento do tratamento oncológico atual. A possibilidade de analisar as consequências biológicas da radiação ionizante frente aos danos no DNA e biologia celular, permite prever a resposta do esquema terapêutico proposto (21). Nessa perspectiva, a simulação computacional tem como propósito levantar hipóteses comparativas para tratamento do câncer de mama em pacientes femininas com radioterapia convencional e hipofracionada, correlacionando o volume tumoral no início e final do tratamento.

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo simular computacionalmente o efeito da radioterapia convencional e hipofracionada de mama no volume tumoral. Com auxílio de cálculos matemáticos, pode-se criar cenários de terapêutica de um tumor hipotético, com diferentes respostas radiobiológicas, e comparar a eficácia desses métodos de intervenção com base em dados computacionais.

2. Materiais e Métodos

Foi realizada uma simulação computacional, utilizando a equação de crescimento tumoral de Gompertz (22), descrita da seguinte forma:

$$\frac{dT}{dt} = aT - bT \ln(T)$$

Onde **T** é o volume do tumor (cm³), **t** é o tempo, **ln()** é o logaritmo natural e **a** e **b** são constantes. As constantes utilizadas foram as seguintes: a=0.56 e b=0.0719. Importante comentar que esse modelo contempla, de forma indireta, a multiplicação de populações de células, contudo não descreve aspectos radiobiológicos de proliferação de células clonogênicas derivados de modelos probabilidade de controle tumoral clássicos (23). A Figura 1 demonstra o crescimento do tumor em 120 dias.

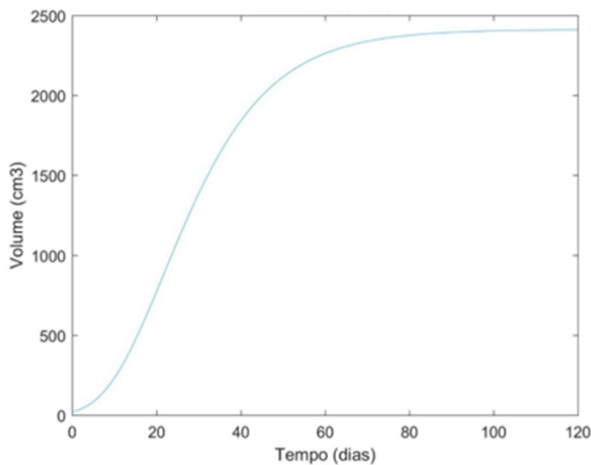


Figura 1. Crescimento tumoral em 120 dias.

Para simular a interação entre a radioterapia e o tumor, foi utilizado o modelo linear-quadrático (24, conforme demonstrado abaixo:

$$\frac{dT}{dt} = -(\alpha D + 2\beta D^2)T$$

Na qual, **T** é o volume do tumor (cm³), **t** é o tempo, **D** é a dose de radiação (Gy), **α** o componente linear e **β** o componente quadrático da resposta do tumor à radiação.

Fazendo o acoplamento das duas equações diferenciais, temos a seguinte expressão, que foi utilizada no presente estudo:

$$\frac{dT}{dt} = aT - bT \ln(T) - (\alpha D + 2\beta D^2)T$$

Para avaliação do efeito da radioterapia no volume do tumor, foram simulados cenários com a dose convencional e a dose hipofracionada (13):

Dose convencional radioterapia de mama: dose total =45Gy; número de sessões =25; dose/sessão =1,8Gy; tempo = 25 dias.

Dose hipofracionada de radioterapia de mama: dose total =45Gy; número de sessões 15; dose/sessão = 3Gy; tempo =15 dias.

Para comparação foram considerados casos em que o volume inicial (18,19) do tumor foi 20, 50, 100 e 500 cm³. Os valores de **α** e **β** utilizados foram os seguintes (17):

Tabela 1. Valores de **α** e **β** utilizados na simulação computacional

α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)	α/β (Gy)
0,04	0,008	5,0
0,06	0,015	4,07
0,08	0,022	3,6
0,14	0,043	3,3
0,2	0,064	3,1
0,22	0,09	2,4

Fonte: O autor (2023).

A simulação numérica foi realizada no software Matlab R 2016^a (Mathworks Corporation, Natick, MA, USA), por meio do Simulink. Os volumes tumorais foram comparados ao término da simulação da radioterapia em ambos os protocolos.

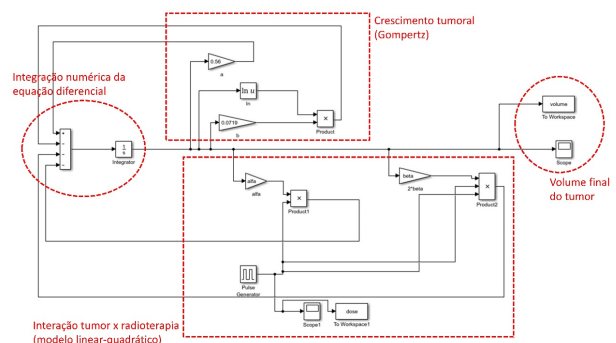


Figura 2. Modelo simulink da simulação computacional.

Os dados foram apresentados por meio de medidas de tendência central e dispersão. Para comparação do volume final do tumor foi utilizado o teste de Mann-Whitney, que compara duas amostras independentes e verifica se são estatisticamente diferentes entre si. Foi considerado intervalo de confiança de 95%, com nível de significância estatística de 5%.

2.1. Questões Éticas e Legais

Por se tratar de uma simulação computacional, o estudo em questão não foi submetido ao Conselho de Ética e Pesquisa, tendo em visto que os dados apresentados são originários de uma simulação computacional. Isto posto, cabe salientar que não serão utilizados dados de prontuários ou instituições nessa presente pesquisa. Pelo exposto, e conforme o contido na Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 510/2016 Artigo 1º, Parágrafo Único Incisos II, III e V, este projeto não se enquadra nos termos da Resolução CNS 466/2012 para registro e

análise por Comitês de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

3. Resultados

Neste estudo foram simulados cenários com a dose convencional e a dose hipofracionada para avaliação do efeito da radioterapia no volume tumoral de mama. Nos casos de tumor com volume inicial de 20cm³, o protocolo de radioterapia convencional resultou em volume final com valores máximo e mínimo de 538cm³ e 4,12cm³, em que α/β foram de 5 e 2,4, respectivamente. Já na radioterapia hipofracionada, o volume final obtido foi de máximo e mínimo de 143cm³ e 0,016cm³, com α/β de 5 e 2,4, respectivamente (Figura 3).

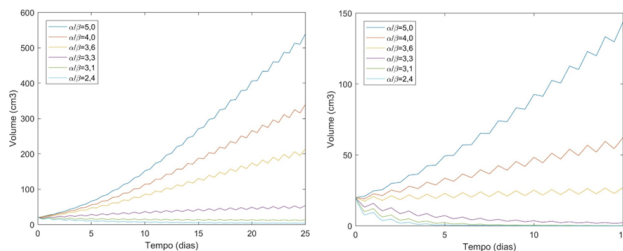


Figura 3. Simulação de radioterapia convencional e hipofracionada, respectivamente, em T0=20cm³.

Nos casos de tumor com volume inicial de 50 cm³, o protocolo de radioterapia convencional resultou em volume final com variação de 626cm³ e 4,79 cm³, em que α/β foram de 5 e 2,4, respectivamente. Já na radioterapia hipofracionada, o volume final obteve variação de 196cm³ e 0,02cm³, com α/β de 5 e 2,4, respectivamente (Figura 4).

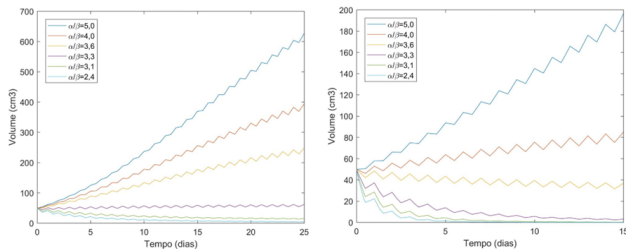


Figura 4. Simulação de radioterapia convencional e hipofracionada, respectivamente, em T0=50 cm³.

Nos casos de tumor com volume inicial de 100cm³, o protocolo de radioterapia convencional resultou em volume final com variação de 703cm³ e 5,3cm³, em que α/β foram de 5 e 2,4, respectivamente. Já na radioterapia hipofracionada, o volume final obteve variação de 248cm³ e 0,028cm³, com α/β de 5 e 2,4, respectivamente (Figura 5).

Nos casos de tumor com volume inicial de 500cm³, o protocolo de radioterapia convencional resultou em volume final com variação de 917cm³ e 7cm³, em que α/β foram de 5 e 2,4, respectivamente. Já na radioterapia hipofracionada, o volume final obteve variação de 429cm³ e 0,04cm³, com alfa/beta de 5 e 2,4, respectivamente (Figura 6).

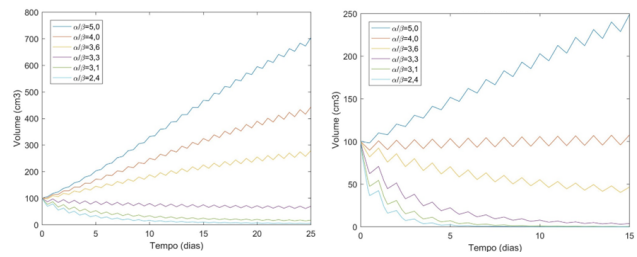


Figura 5. Simulação de radioterapia convencional e hipofracionada, respectivamente, em T0=100cm³.

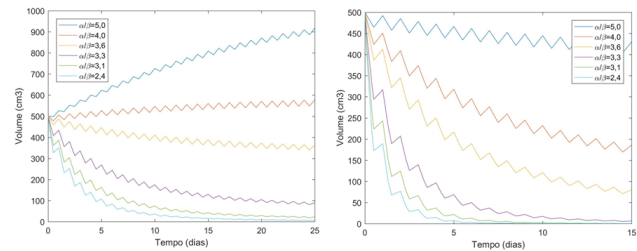


Figura 6. Simulação de radioterapia convencional e hipofracionada, respectivamente, em T0=500cm³.

Ao comparar os volumes finais dos tumores nos cenários simulados, não foi observada diferença estatística significativa entre a RTC e a RTH. Na situação em que T0=20 cm³, a mediana (p25-p75) do grupo RTC foi de 133,06 (10,93 - 388,68) cm³, enquanto na RTH foi 14,54 (0,14 - 82,62) cm³. No cenário T0=50cm³, a mediana do grupo RTC foi de 154,88 (12,72 - 452,4) cm³, já na RTH o valor representado por 19,85 (0,18 - 112,83) cm³. Os resultados da mediana de T0=100 cm³, a mediana da RTC seguiu-se 173,73 (14,27 - 507,48) cm³. Na RTH, 25,13 (0,25 - 142,83) cm³. Sucessivamente, a mediana de T0=500 cm³ na RTC foi de 226,83 (18,63 - 662,59) cm³. Verificou-se, na RTH, o valor de 43,45 (0,4 - 245,92) cm³ (Figura 7).

4. Discussão

4.1. Artigo Original

A presente pesquisa permitiu levantar a comparação de dois métodos de tratamento para o câncer de mama, contribuindo para a elucidação do manejo dos pacientes oncológicos. Assim, possibilita uma melhor análise dos métodos contemporâneos de abordagens da radioterapia, trazendo uma nova perspectiva de conduta aos pacientes.

Dentre os principais achados, observou-se que não houve diferença significativa no volume final do tumor entre os dois protocolos de radioterapia, apesar dos maiores volumes finais serem encontrados na radioterapia convencional. Pode-se especular que o tamanho da amostra pode ter sido insuficiente para detectar diferenças significativas entre os grupos, ou que as doses de radiação utilizadas foram insuficientes para causar uma diferença no volume tumoral. Outras limitações potenciais do estudo, como a falta de consideração de outras variáveis que podem afetar o volume tumoral, também podem ter

contribuído para a falta de diferença estatisticamente significativa observada.

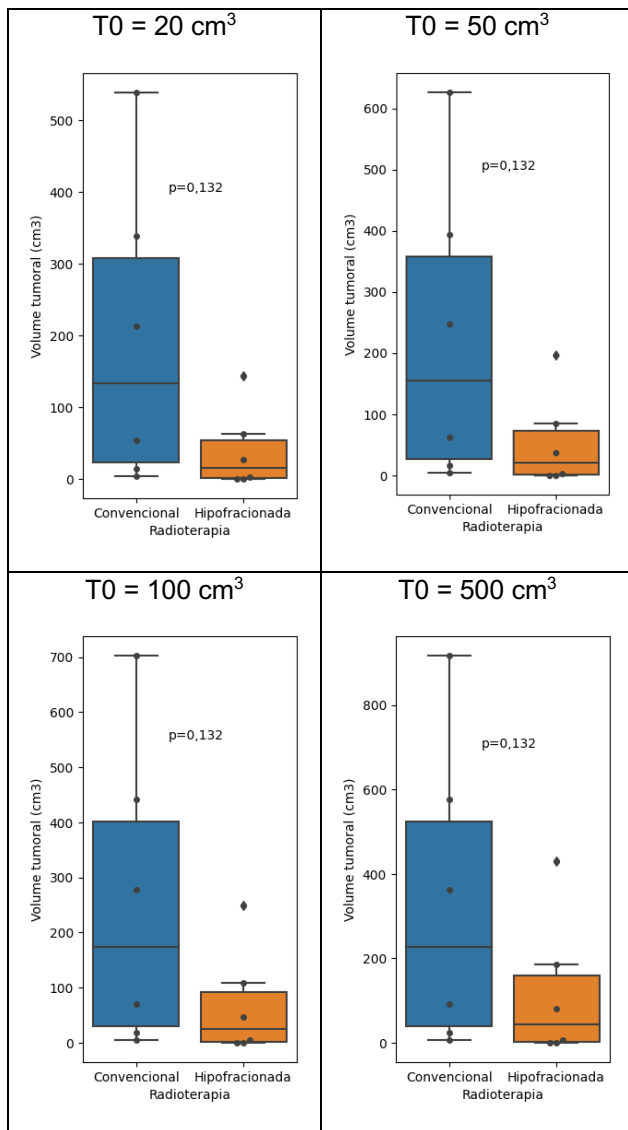


Figura 7. Volumes tumorais finais nos esquemas de fracionamento simulados.

É importante aprofundar os conceitos de α , β e a resposta radiobiológica, sendo essa, um grande desafio para a radioterapia. Existe uma discussão controversa em torno do valor do fator α/β , que se dá pelo fato de que diferentes tipos de tumores podem apresentar valores distintos desses parâmetros. Por exemplo, tumores de próstata e mama geralmente possuem valores de α/β baixos, enquanto tumores de cabeça e pescoço apresentam valores mais altos. Então, estudos questionam sobre a exatidão dos valores, se são baixos, moderados ou altos (25,26).

Em relação ao câncer de mama, os tumores mais agressivos tendem a ter um fator α alto e β baixo, o que significa que são mais sensíveis a radioterapia durante a fase de divisão celular. Por outro lado, tumores menos agressivos tendem a ter um fator β alto e α baixo, assim, são mais sensíveis durante a fase de repouso (27,28). Portanto, é possível determinar o esquema de radioterapia mais adequado para cada paciente, considerando a

agressividade do tumor e fornecendo um planejamento individualizado. O hipofracionamento é uma opção para câncer de mama de baixo risco, pois pode fornecer a mesma eficácia com menos frações de RT, logo, apresenta menos efeitos colaterais.

Como apresentado nos resultados da presente pesquisa, o efeito da RTH em valores de α/β mais elevados, mostrou-se mais eficaz, corroborando com outros estudos (20,25,29). Em um tumor de 20cm³, o protocolo da RTC com $\alpha/\beta=5$, resultou em um volume final de 538cm³, sendo evidente a pouca eficácia desse método em valores de α/β mais elevados. Também foi observado o mesmo seguimento em alternativas de volume tumoral, com esse mesmo valor de α/β . A título de ilustração, em um tumor de 50 cm³ o valor final foi de 626 cm³. Em um tumor de 100 cm³, o valor final foi de 703 cm³. E por fim, em um tumor de 500 cm³, o valor final foi de 917 cm³. Em todas as alternativas geradas nessa simulação, o volume final na RTC em altos valores de α/β , não apresentou êxito. As células cancerígenas continuaram a se desenvolver de maneira desenfreada, indicando que o tumor foi capaz de se desenvolver mais rapidamente em seu estágio inicial de crescimento.

Já na abordagem da RTH, os valores de $\alpha/\beta=5$ mostraram resultados mais satisfatórios, porém não resolutive. Trazendo os valores para simplificar, em um tumor de 20 cm³ o volume final ficou em 143 cm³. No tumor de 50 cm³, o volume final foi de 196 cm³. No tumor de 100 cm³, o volume final foi de 248 cm³ e por último, em um tumor de 500 cm³, o volume final foi 429 cm³. Mesmo não obtendo resultados conclusivos para a resolução da eliminação tumoral, a RTH mostrou-se mais eficaz em comparativo com a RTC. Dessa forma, indica que o fracionamento da dose de radiação pode ser uma abordagem mais interessante frente a células cancerígenas com parâmetros α/β maiores, uma vez que é mais sensível a radiação.

O estudo conduzido por Cante D. (30), teve como propósito avaliar a eficácia e segurança da RTH em pacientes com câncer de mama em estágios iniciais. Os resultados mostraram que a RTH foi tão eficaz quanto a RTC em termos de controle local da doença e sobrevida. Assim, é constatado pela primeira amostra de valor tumoral ($T_0=20$ cm³), em que a mediana repercutiu no menor resultado dentre as simulações. Isso pode indicar que a RTH é particularmente eficaz no tratamento de tumores menores.

Dando continuidade nos resultados, observou-se que o fator $\alpha/\beta=2,4$ teve ótimos resultados tanto na RTC quanto na RTH. Na terapêutica convencional, em um volume tumoral de 20cm³, o volume final foi de 4,12cm³. Já no tumor de 50cm³, o volume final resultou em 4,79cm³. Nos volumes de 100cm³ e 500cm³, os volumes finais foram de 5,3cm³ e 7cm³ respectivamente. À vista disso, a utilização de $\alpha/\beta=2,4$ na RTC pode ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de pacientes com câncer de mama em estágios iniciais, apresentando bons resultados nos volumes finais do tumor.

Quando é apresentado o cenário da RTH com $\alpha/\beta=2,4$ os valores diminuem consideravelmente. Tendo como resultado de $0,016\text{cm}^3$ em um tumor de 20cm^3 , $0,02\text{cm}^3$ no tumor de 50cm^3 ; $0,028\text{cm}^3$ no tumor de 100cm^3 e $0,04\text{cm}^3$ em um tumor de 500cm^3 . Nesse sentido, ocorreu uma redução notável tanto em estágios iniciais do tumor quanto em tumores maiores. Sendo assim, a RTH é tão eficaz quanto a RTC, principalmente em estágios iniciais. Janssen S. (31) concluiu que a RTH pode ser uma opção útil e segura para pacientes com câncer de mama em estágios iniciais que foram submetidas a cirurgia conservadora da mama, reduzindo significativamente o risco de recorrência local na presença de margens negativas.

Alguns autores realizaram estudos randomizados, comparando a RTC com a RTH em mulheres com câncer de mama de baixo risco (26), intermediário (31) e alto risco (32). Resultaram, então, na reafirmação da eficácia da RTH, quando comparada com a RTC, apresentando a hipofração como não inferior a terapia convencional em relação ao controle local e sobrevida livre da doença. Além disso, a RTH apresentou menor toxicidade aguda na pele e no tecido mamário, trazendo melhor qualidade de vida para as pacientes em relação a RTC.

Apesar dos resultados positivos da RTH e sua segurança (32), ainda existem dúvidas a seu respeito, principalmente da questão a longo prazo em pacientes com câncer de mama em estágio avançado, pacientes mais jovens ou que foram submetidos a quimioterapia antes da radioterapia. Também há preocupações sobre a possibilidade de toxicidade aguda em pacientes submetidos à RTH, como fadiga, dor na mama e dermatite. No entanto, estudos têm mostrado que a toxicidade aguda geralmente é tolerável e de curta duração (33). Em geral, concluiu-se que a RTH é uma opção segura e eficaz para o tratamento do câncer de mama, com resultados comparáveis à RTC em termos de controle local da doença e sobrevida. Além disso, a hipofração foi associada a uma menor incidência de efeitos colaterais agudos e uma qualidade de vida semelhante ou melhor do que a convencional (32).

O hipofracionamento tem como grande vantagem o tempo de tratamento. Ao aumentar a quantidade de radiação utilizada em cada sessão, foi possível reduzir o tempo de tratamento, ao mesmo tempo em que foi alcançada a mesma dose total de 45Gy da terapia convencional. Esse fato proporcionou um aumento na adesão de tratamento, além de economizar nos custos dessa terapêutica (34,35). Dessa forma, pode-se afirmar que, pela menor duração do tratamento e menor custo, as filas de espera diminuíam, viabilizando uma terapêutica mais abrangente para um maior número de pacientes. Assim, é possível oferecer uma conduta otimizada, principalmente nas pacientes com câncer de mama em estágios iniciais.

O principal benefício da radioterapia convencional em relação à hipofracionada é a sua longa história de uso e estudos de longo prazo que mostram sua eficácia e segurança. Ademais, quando se trata de

tumores localizados próximos a tecidos saudáveis sensíveis à radiação, como a medula espinhal, a RTC pode ser preferível para garantir que a dose seja entregue de maneira mais precisa (36). No entanto, em muitos casos de câncer de mama em estágio inicial, a RTH mostrou resultados tão bons quanto a RTC em termos de controle do câncer e segurança a longo prazo, enquanto também oferece a vantagem de um tempo de tratamento mais curto.

É de grande relevância destacar que os resultados da simulação podem ser influenciados por diversos fatores, como o tipo e localização do tumor, a dose total de radioterapia administrada ou a distribuição espacial da dose. Em vista disso, é necessário considerar os resultados da simulação como uma indicação preliminar e realizar estudos clínicos para confirmar a eficácia da RTH em diferentes situações clínicas. Diante disso, a escolha da melhor opção terapêutica deve ser baseada em uma avaliação individualizada de cada caso.

Dentre as limitações de uma simulação computacional, deve-se destacar a dificuldade em validar o estudo. Uma vez que as condições reais podem variar significativamente, abrangendo um contexto clínico, que em um modelo computacional não é abordado de maneira precisa, visto que são dados computacionais.

Por outro lado, a utilização de um método de simulação é vantajosa referente a redução de custos quando comparado a estudos clínicos em humanos, que muitas vezes exigem altos investimento financeiros. Igualmente, a segurança e a flexibilidade da metodologia permitem que sejam testadas diferentes hipóteses e cenários sem a necessidade de intervenção em pacientes reais, permitindo uma maior adaptabilidade as mudanças de protocolos de tratamento.

Ademais, o tratamento do câncer de mama geralmente envolve uma abordagem multidisciplinar, que pode incluir terapias locais e sistêmicas. Dependendo das características do tumor e do estágio da doença. A escolha do tratamento mais adequado deve ser discutida com o médico responsável, levando em consideração os benefícios e possíveis efeitos colaterais de cada opção terapêutica.

5. Conclusões

Em suma, este estudo proporciona insights importantes na comparação das abordagens de radioterapia convencional (RTC) e hipofracionada (RTH) em pacientes com câncer de mama. Por meio desse estudo, foi possível simular o efeito de dois esquemas de fracionamento em relação a um volume tumoral padrão, o que resultou em uma variedade de volumes tumorais finais. Essas descobertas contribuem para a compreensão das estratégias terapêuticas e evolução tumoral do câncer de mama.

Os resultados desse estudo revelaram uma disparidade significativa entre as duas abordagens. Conforme esperado e de acordo com vários estudos na área, a RTH demonstrou resultados positivos em tumores de diferentes tamanhos, incluindo

dimensões maiores. Embora o volume tumoral final obtido com a RTH, utilizando altos valores do coeficiente α/β , não tenha sido determinante para a erradicação do tumor, observou-se uma resposta satisfatória das células cancerígenas em comparação com a abordagem da RTC.

Com base nas informações obtidas por meio da simulação computacional e nos diversos ensaios clínicos apresentados nesta pesquisa, é relevante afirmar que a RTH possui um desfecho promissor em relação a RTC. No entanto, deve-se ressaltar a importância da RTC, que oferece uma maior segurança em relação ao tempo de utilização dessa abordagem, bem como uma ampla gama de estudos já publicados sobre o tema.

Esses achados destacam a necessidade de considerar os benefícios e as limitações de cada abordagem de radioterapia no contexto específico do paciente, levando em conta fatores como o tamanho do tumor, a resposta celular e a segurança do tratamento.

Referências

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2023.
- Azamjah N, Soltan-Zadé Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Jul 1;20(7):2015-2020. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2015. PMID: 31350959; PMCID: PMC6745227.
- Oliveira ALR, Michelini FS, Spada FC, Pires KG, Costa LO, Figueiredo SB. Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. RISK FACTORS AND PREVENTION OF BREAST CANCER. *J Bras Mastol*. 2020; 30(3):e20200022. doi: 10.29289/259446942020v30s1.076en.
- Costa LS, Carmo ALO, Firmiano GGD, Monteiro JSS, Faria LB, Gomides LF. Fatores de risco relacionados ao câncer de mama e a importância da detecção precoce para a saúde da mulher. *Revista Saúde e Ciência Online*. 2021; 10(1):112-125.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- Gonçalves CV, et al. O conhecimento das mulheres sobre a prevenção do câncer de mama. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2017; 22(12): 4073-4081.
- Sociedade Brasileira de Mastologia. Câncer de Mama. Documento científico - Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí, 2017.
- American College of Radiology. Atlas BI-RADS do ACR: sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama. 2ª ed. São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia; 2016.
- Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482506/>
- Instituto Nacional de Câncer. Tratamento para o Câncer de Mama. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
- Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JLF, Carvalho HA. Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2018; 64(1): 68-76.
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002; 94(15): 1143-1150.
- Marta GN, Riera R, Pacheco RL, Cabrera Martimbianco AL, Meattini I, Kaidar-Person O, et al. Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Breast [Internet]*. 2022 Apr 1;62:84–92. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096097762200025X>
- Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, et al. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiation Oncology (London, England) [Internet]*. 2020 Jan 17;15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969477/>
- Poortmans P, Aznar MC, Bartelink H, Bliss JM, Bultijnck R, Chua B, et al. Comparing Hypofractionated With Conventional Fractionated Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 20;36(18):1945–53.
- Joiner M, Van der Kogel A. The alpha and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol Investig*. 1999;7(4):222–30.
- van Leeuwen, C.M., Oei, A.L., Crezee, J. et al. The alpha and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol* 13, 96 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1040-z>
- Kubat M, Karabulut Z. Comparison of Tumor Volume Dependent Mean Diameter with the Longest Diameter and Tumor Volume in Assessing Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020 Jun;30(6):595-600. doi: 10.29271/jcsp.2020.06.595. PMID: 32703343.
- Mao X, Zhou M, Fan C, Chen B, Jin F. Timescale of tumor volume of a young breast cancer patient with luminal B subtype: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(43):e17659. doi: 10.1097/MD.00000000000017659. PMID: 31651890; PMCID: PMC6824670.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1086-1094. doi: 10.1016/S1473-2045(13)70386-3. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055415.
- Liu R, Higley KA, Swat MH, Chaplain MAJ, Powathil GG, Glazier JA. Development of a coupled simulation toolkit for computational radiation biology based on Geant4 and CompuCell3D. *Phys Med Biol*. 2021;66(4):045026.
- Silva DJ. Gompertz model: resolution and analysis for tumors. *J Math Modell Appl*. 2012;1:70–77.
- Vaghi C, Rodallec A, Fanciullino R, Ciccolini J, Mochel JP, Matri M, Poignard C, Ebos JML, Benzekry S. Population modeling of tumor growth curves and the reduced Gompertz model improve prediction of the age of experimental tumors. *PLoS Comput Biol*. 2020 Feb 25;16(2):e1007178. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007178. PMID: 32097421; PMCID: PMC7059968.
- Mizuta M, Takao S, Date H, Kishimoto N, Sutherland KL, Onimaru R, Shirato H. A mathematical study to select fractionation regimen based on physical dose distribution and the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):829-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.004. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22417807.–
- Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol*. 2010 Jul;83(991):554-68. doi: 10.1259/bjr/31372149. PMID: 20603408; PMCID: PMC3473681.
- Joiner MC, van der Kogel AJ. *Basic Clinical Radiobiology*. 5th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2018
- Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiation Oncol*. 2011 Aug;100(2):282-8. doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.010. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21367477.
- Bentzen SM. The α/β ratio in Conventional and Hypofractionated Radiotherapy: What Is It, How Is It Used, and What Does It Mean? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019 Feb;31(2):85-88. doi: 10.1016/j.clon.2018.11.008. PMID: 30594431.
- Ritter M. Rationale, conduct, and outcome using hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):249-56. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.007. PMID: 18725112; PMCID: PMC2674313.

30. Cante D, Franco P, Sciacero P, et al. Hypofractionated Whole-Breast Radiotherapy and Concomitant Boost after Breast Conservation in Elderly Patients. *Tumori Journal*. 2016;102(2):196-202. doi:10.5301/tj.5000402
31. Janssen S, Glanzmann C, Lang S, Verlaan S, Streller T, Wisler D, Linsenmeier C, Studer G. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer acceleration of the START A treatment regime: intermediate tolerance and efficacy. *Radiat Oncol*. 2014 Jul 24;9:165. doi: 10.1186/1748-717X-9-165. PMID: 25059887; PMCID: PMC4112649.
32. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260. PMID: 20147717.
33. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1086-1094. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055415.
34. Arsenault J, Parpia S, Goldberg M, Rakovitch E, Reiter H, Doherty M, Lukka H, Sussman J, Wright J, Julian J, Whelan T. Acute Toxicity and Quality of Life of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Aug 1;107(5):943-948. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.049. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32334033.
35. Irabor OC, Swanson W, Shaukat F, Wirtz J, Mallum AA, Ngoma T, Elzawawy A, Nguyen P, Incrocci L, Ngwa W. Can the Adoption of Hypofractionation Guidelines Expand Global Radiotherapy Access? An Analysis for Breast and Prostate Radiotherapy. *JCO Glob Oncol*. 2020 Apr;6:667-678. doi: 10.1200/JGO.19.00261. PMID: 32343628; PMCID: PMC7193821.
36. Kovarik J, Kelly C, Cunnell M, Jamil F, Iqbal MS. Hypofractionated (2.75 Gy per fraction) versus Conventionally Fractionated Primary Radiotherapy for T2N0M0 Carcinoma of the Glottis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Jul 11;27(1):e16-e23. doi: 10.1055/s-0042-1745855. PMID: 36714891; PMCID: PMC9879650.

Contato:

Rafaela de Pieri
Universidade do Sul de Santa Catarina
Av. José Acácio Moreira, 787 – Tubarão, Santa
Catarina
rafaelapieri@gmail.com