

Esquemas alternativos para o tratamento do cancro da próstata permitindo otimização de recursos e manutenção da qualidade do tratamento

S M Oliveira

E-mail: susana.alegre@mercuriushealth.pt

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Campo Mártires da Pátria,
130, 1169-056 Lisboa, Portugal
Mercurius Health, Rua Braamcamp, 12, 3ºE, 1250-050 Lisboa, Portugal

N Teixeira

E-mail: nunogteixeira.estesl@gmail.com

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Av. D.
João II, lote 4.69.01, 1900-096 Lisboa, Portugal

L Fernandes

E-mail: lisete.fernandes@estesl.ipl.pt

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Av. D.
Biosystems & Integrative Sciences Institute (BiolSI), Faculdade de Ciências, Universidade
de Lisboa, Lisboa, Portugal
Instituto Gulbenkian de Ciência, Rua da Quinta Grande, 6, 2780-156 Oeiras, Portugal

Resumo:

Este trabalho tem como objetivos determinar esquemas alternativos para o tratamento do cancro da próstata com Radioterapia Externa (EBRT) e Braquiterapia de Baixa Taxa de Dose (LDRBT) e avaliar a sensibilidade a diferentes conjuntos de parâmetros radiobiológicos.

Utilizou-se a dose biológica efetiva (BED) para determinar equivalências entre esquemas de tratamento. Recorreu-se a dois conjuntos de parâmetros considerando que i) ocorre repopulação acelerada das células tumorais durante o tratamento; ii) não ocorre repopulação.

Os esquemas hipofracionados de EBRT aumentam a probabilidade de controlo tumoral, relativamente aos regimes convencionais para os mesmos níveis de efeitos tardios retais. Na relação entre a dose total de LDRBT (TD_{LDRBT}) e a BED de EBRT, mantendo-se a BED do regime convencional (110Gy LDRBT + 46Gy EBRT), considerando-se a repopulação, prevêem-se valores mais baixos da BED. Para determinadas quantidades de TD_{LDRBT} adicionadas a doses normalizadas de

EBRT, os parâmetros com repopulação resultam em curvas com declives mais acentuados.

A modelação mostra a viabilidade da utilização de esquemas alternativos para o tratamento do cancro da próstata, tornando possível uma otimização clínica do tratamento sem detrimento da sua qualidade. Deve ser tomada precaução na escolha dos parâmetros radiobiológicos utilizados, dado que podem levar a resultados consideravelmente distintos nos novos esquemas de fracionamento.

Palavras-chave: Cancro da Próstata, Esquemas Alternativos, Radiobiologia, Tratamento por Radiação

Abstract:

The purpose of this work is to determinate alternative regimens for the prostate cancer treatment using External Beam Radiotherapy (EBRT) and Low Dose-Rate Brachytherapy (LDRBT) and to evaluate the sensitivity of these regimens to different sets of radiobiological parameters.

The concept of biological effective dose (BED) was used to determinate equivalences between different treatment schedules. Two sets of parameters were used considering whether i) accelerated repopulation of the clonogens occurs during treatment; ii) or not.

The use of hypofractionated EBRT schedules increases the tumor control probability, relatively to conventional regimens, for the same levels of rectal late complications. In the relation of the total dose of LDRBT (TD_{LDRBT}) and the EBRT BED assuring the same BED as the conventional regimen (110Gy LDRBT + 46Gy EBRT), lower BED values are predicted when considering repopulation. The addition of certain amounts of TD_{LDRBT} to normalized total dose of EBRT, parameters with repopulation yield steeper dose response curves.

Simple radiobiology modeling shows the viability of the use of alternative schemes for the treatment of prostate cancer, allowing for a clinical optimization without detriment of its quality. Nonetheless, caution should be taken when choosing the model parameters, as they can lead to considerable different results.

Keywords: Alternative Schemes, Prostate Cancer, Radiation Treatment, Radiobiology

1.Introdução

O tratamento do cancro da próstata com radioterapia (RT) pode ser administrado através de radioterapia de feixe externo (EBRT) (convencional, 3D-conformacional ou radioterapia de intensidade modulada) ou braquiterapia, quer com implantes de baixa taxa de dose (LDRBT), quer de alta taxa. Estas modalidades podem ser administradas como monoterapia ou combinadas. As principais vantagens da LDRBT são o seu curto tempo de hospitalização, com bons resultados em termos de controlo local e com relativamente baixa morbidade. Diversos estudos têm vindo a relacionar a dose de tratamento administrada com o controlo local quer de EBRT (Brabbins *et al.*, 2005, Dearnaley *et al.*, 2005, Hanks *et al.*, 1996, 1997, 1998, Pollack *et al.*, 2000, 2002, Valicenti, 2000, Zelefsky *et al.*, 1998), quer de LDRBT com implantes permanentes de sementes de I-125 (Fucks *et al.*, 1991, Hilaris *et al.*, 1974, Kollmeier *et al.*, 2003, Potters *et al.* 2001, Stock *et al.*, 1998, 2000, Stone *et al.*, 2005, Wallner *et al.*, 2003). As mais recentes recomendações da National Comprehensive Cancer Network (NCCN, versão 2.2013), sugerem a utilização de doses de 75,6 - 79,2 Gy em frações convencionais de 1,8 - 2 Gy em doentes de baixo risco e até 81 Gy em doentes de risco intermédio ou alto de EBRT administrada como monoterapia. Doses de 145 Gy são recomendadas para LDRBT com implantes permanentes de I-125 como monoterapia em doentes de baixo risco. Para doentes de risco intermédio ou alto, pode-se optar por uma terapêutica combinada de 40 - 50 Gy de EBRT e um *boost* de 110 Gy com sementes de I-125. Apesar dos avanços nas tecnologias de tratamento que permitem, cada vez mais, um aumento do controlo local com redução ou manutenção das complicações dos tecidos sãos, a escolha da modalidade de tratamento e respetiva prescrição de dose ainda é, de alguma forma, arbitrária. Por outro lado, são grandes as evidências de que a razão α/β para o tumor da próstata deverá ser consideravelmente mais baixa (2,7 Gy (Oliveira *et al.* 2012)) que os 10 Gy normalmente assumidos para uma parte significativa dos tumores e mesmo em relação à razão para complicações retais tardias (5,4 Gy (Brenner, 2004)). Desta forma, é de esperar que esquemas hipofracionados de EBRT resultem num ganho terapêutico (Amer *et al.*, 2003, Brenner, 2000, 2003, Dushesne e Peters, 1999, Fowler, 2005, Fowler *et al.*, 2002, 2003, Li *et al.*, 2008, Liao *et al.* 2010), para além da redução de custos do tratamento e maior comodidade para o doente. Estudos clínicos de hipofracionamento têm também demonstrado que esta modalidade é eficaz em termos de controlo local e com resultados aceitáveis relativamente a complicações tardias (Junius *et al.*, 2007, Kitamura *et al.*, 2003, Kupelian *et*

al., 2001,2002, 2005, Leborgne e Fowler, 2009, Livsey *et al.*, 2003, Martin *et al.*, 2007, Rene *et al.*, 2010, Reuther *et al.*, 2002, Ritter *et al.*, 2006, 2007, Wu *et al.*, 2010, Zilli *et al.*, 2011).

Este trabalho teve como objetivo a determinação de esquemas alternativos de tratamentos biologicamente equivalentes aos tratamentos considerados convencionais de EBRT e LDRBT com implantes permanentes de I-125.

2. Materiais e Métodos

2.1. Cálculo da dose biológica equivalente

Para a comparação dos diferentes esquemas de fracionamento de EBRT e entre as duas modalidades de tratamento (EBRT e LDRBT) foi utilizado o conceito de BED. Esta é determinada a partir do modelo LQ e fornece uma medida quantitativa da eficácia do tratamento.

2.1.1. Dose biológica equivalente para radioterapia de feixe externo

Para um tratamento de radioterapia fracionado, a BED é dada por (Barendsen, 1982, Dale, 1996, Dale *et al.*, 2000, Fowler, 1989):

$$BED = TD \cdot RE - RF \quad (1)$$

onde TD é a dose física administrada, RE é o fator de efetividade relativa e RF o equivalente radiobiológico da repopulação tumoral que ocorre durante o tratamento. Caso não ocorra repopulação no decorrer do tratamento de EBRT, $RF = 0$ e a dose total e a efetividade relativa são definidas respectivamente por:

$$TD = n \cdot d \quad (2)$$

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \quad (3)$$

onde n é o número de frações do tratamento fracionado, d a dose por fração, e α/β o fator de fracionamento em Gy.

Ocorrendo repopulação, o RF é definido por:

$$RF = \frac{T \cdot \ln(2)}{\alpha \cdot T_{pot}} \quad (4)$$

onde T é o tempo total de tratamento, α é o coeficiente de radiosensibilidade celular e T_{pot} o tempo potencial de duplicação celular.

2.1.2. Dose biológica equivalente para braquiterapia de baixa taxa de dose

Durante um tratamento continuado de baixa taxa dose com implantes permanentes, torna-se significativa também a reparação de danos subletais e a taxa de dose é caracterizada por uma função de decaimento exponencial (Antipas *et al.*, 2001, Dale, 1985, Dale, 1989). Os fatores da Equação 1, considerando que não ocorre repopulação, são assim substituídos por:

$$TD = \frac{R_0}{\lambda} \quad (5)$$

$$RE = RBE + \frac{R_0}{(\mu + \lambda) \cdot (\alpha / \beta)} \quad (6)$$

onde R_0 é a constante de taxa de dose inicial, λ é a constante de decaimento do radionúclido, RBE a sua efetividade biológica relativa e μ a constante de reparação de danos subletais. Considerando a repopulação, este fator é dado por:

$$RF = \frac{T_{ef} \cdot \ln(2)}{\alpha \cdot T_{pot}} \quad (7)$$

onde T_{ef} é o tempo efetivo de tratamento durante o qual ocorre repopulação, i. e., tempo a partir do início do implante no qual a taxa de inativação celular iguala a taxa de repopulação celular. A dose total e a efetividade biológica, passam a depender do tempo efetivo de tratamento:

$$TD = \frac{R_0}{\lambda} \left[1 - e^{-\lambda T_{ef}} \right] \quad (8)$$

$$RE = RBE + \left[\frac{R_0}{(\mu + \lambda) \cdot (\alpha / \beta)} \right] \cdot \frac{1}{1 - e^{-\lambda T_{ef}}} \cdot \left(\frac{1 - e^{-2\lambda T_{ef}}}{2\lambda} - \frac{1 - e^{-T_{ef}(\mu + \lambda)}}{(\mu + \lambda)} \right) \quad (9)$$

2.2. Cálculo da probabilidade de controlo tumoral

A TCP é calculada partir da BED utilizando a distribuição de Poisson:

$$TCP = e^{-N \cdot e^{-\alpha \cdot BED}} \quad (10)$$

onde N é o número de células clonogénicas tumorais.

2.3. Conjuntos de parâmetros utilizados

Para os cálculos, foram utilizados dois conjuntos de parâmetros diferentes provenientes da literatura, considerando que houve ($LQ1$) ou não repopulação tumoral ($LQ2$). Os valores dos parâmetros encontram-se resumidos no Quadro 1.

Quadro 1 –Parâmetros utilizados nos modelos para o tumor da próstata

	<i>LQ1</i> (Wang <i>et al.</i> , 2003)	<i>LQ2</i> (Brenner e Hall, 1999)
α/β (Gy)	3,1	1,5
α (Gy ⁻¹)	0,15	0,03
μ (h ⁻¹)	2,6	0,4
T _{pot} (dias)	42	∞
N (# de células)	3×10^6	95,3

Considerou-se ainda, para a fonte de I-125, uma RBE de 1,45 (Ling *et al.*, 1995, Scalliet e Wambersie, 1987, Wu *et al.*, 1996, Wu e Zaider, 1998, Zellmer *et al.*, 1994) e uma constante de decaimento de 0,00049 h⁻¹. Para o reto, utilizou-se um α/β de 5,4 Gy (Brenner, 2004).

2.4. Metodologias

Para a avaliação dos diferentes esquemas de tratamento foram utilizadas três diferentes abordagens.

2.4.1. Esquemas hipofracionados de EBRT mantendo as complicações tardias de regimes convencionais

Determinaram-se as BEDs relativas às complicações retais tardias para tratamentos com fracionamento convencional de EBRT considerando doses totais de 70 - 86 Gy administradas em 35 - 43 frações de 2 Gy. Recorrendo aos dois conjuntos de parâmetros em estudo, calculou-se a dose por fração de esquemas hipofracionados de EBRT necessária para a administração de um número decrescente de frações (30, 25, 20, 15, 10, 5, 1), de forma a manter a mesma BED para as reações tardias que o determinado pelos esquemas convencionais.

Para os diferentes regimes e para os dois conjuntos de parâmetros, determinou-se a TCP. Por fim, os diferentes valores de TCP foram relacionados com o número total de frações para cada dose total equivalente (curvas de iso-BED_{reto}).

2.4.2. Dose total de LDRBT necessária para manter a mesma BED que 46 Gy de EBRT + 110 Gy de LDRBT

Para cada conjunto de parâmetros, foi determinada a BED total (BED_t) de um tratamento padrão resultante da administração de 46 Gy de EBRT (dose total normalizada a um fracionamento de 2 Gy - NTDEBRT) e de 110 Gy de LDRBT. Variaram-se as doses totais de

LDRBT (TD_{LDRBT}), assim como as NTD_{EBRT} de forma a obter o BED_t anteriormente calculado. Foram criadas curvas de iso- BED_t para os dois conjuntos de parâmetros.

2.4.3. Ganho na TCP resultante da adição de quantidades definidas de LDRBT a NTD crescente de EBRT

Avaliou-se o ganho na TCP que resulta da adição de quantidades de TD_{LDRBT} (0, 20, 40, 60, 80, 100, 120 Gy) a quantidades de NTD_{EBRT} a variar entre 0 - 100 Gy. Realizaram-se curvas das TCP resultante em função da NTD de EBRT para cada quantidade de TD_{LDRBT} .

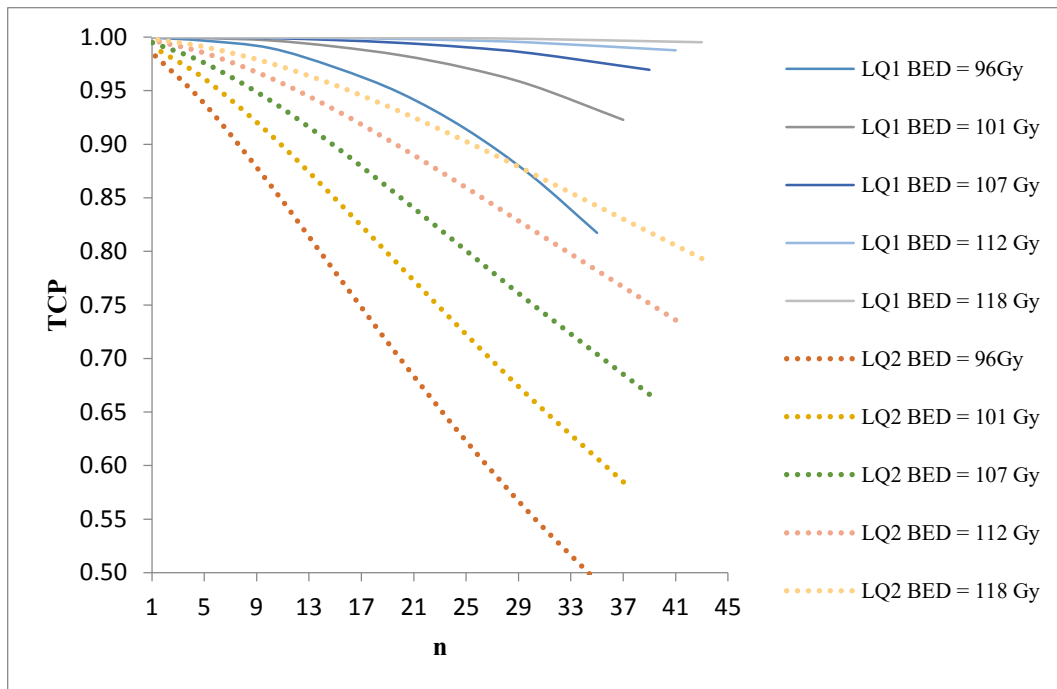
3. Resultados

Apresentam-se, em seguida, os resultados obtidos para cada uma das abordagens utilizadas.

3.1. Esquemas hipofracionados de EBRT mantendo as complicações tardias de regimes convencionais

Com os esquemas hipofracionados de EBRT obtiveram-se valores de TCP mais elevados relativamente aos regimes convencionais para o mesmo valor de BED do reto, isto é, mantendo as complicações retais tardias esperadas com o esquema convencional. As curvas de TCP em função do número de frações (n) para os dois conjuntos de parâmetros são apresentadas na Figura 1.

Por outro lado, nota-se um maior aumento na TCP em função de n quando se utilizam os parâmetros $LQ2$, assumindo que não há repopulação acelerada. No entanto, a utilização dos parâmetros $LQ1$ prevê valores de TCP mais elevados.

Figura 1 – Curvas de iso-BED_{reto} para esquemas hipofracionados de EBRT

3.2 Dose total de LDRBT necessária para manter a mesma BED que 46 Gy de EBRT + 110 Gy de LDRBT

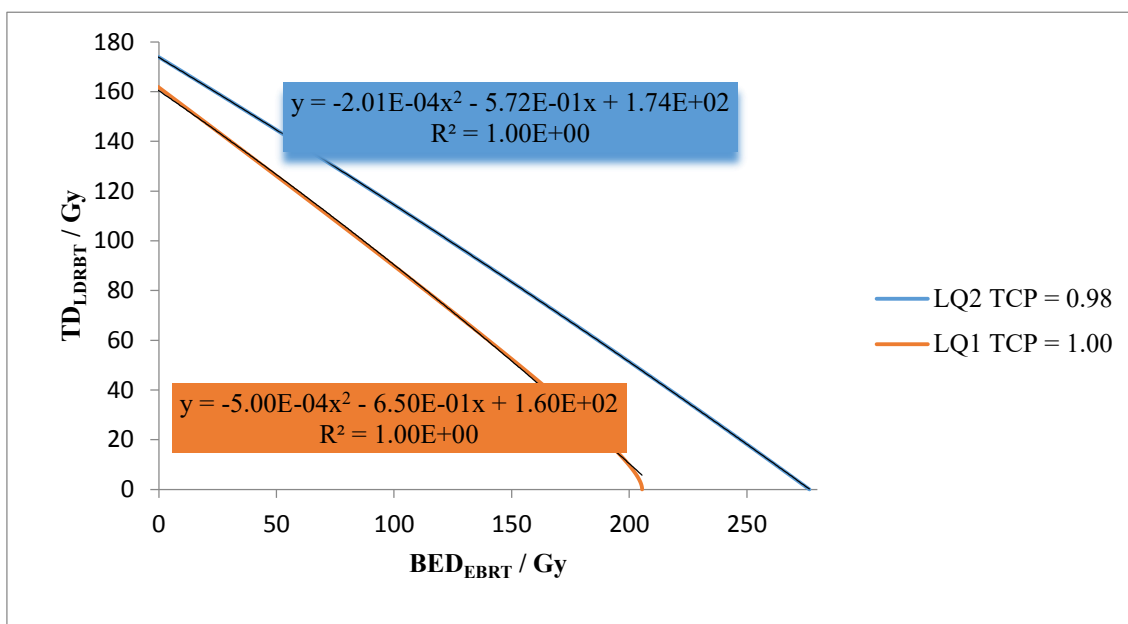
Foram obtidas curvas da TD_{LDRBT} em função da BED_{EBRT} de forma a se ter a mesma BED_t que o esquema convencional de 46 Gy de EBRT (NTD) e 110 Gy de LDRBT (TD) para cada conjunto de parâmetros. A TD_{LDRBT} foi prevista com desvio inferior a $\pm 1\%$ para doses superiores a 40 Gy com os parâmetros $LQ1$ e a 24 Gy com os parâmetros $LQ2$. Estas curvas encontram-se apresentadas na Figura 2. O ajuste a linhas de tendência polinomiais de 2ª ordem resultaram nas seguintes expressões para os dois conjuntos de parâmetros:

$$LQ1: TD_{LDRBT} = -5,00 \times 10^{-4} BED_{EBRT}^2 - 6,50 \times 10^{-1} BED_{EBRT} + 1,60 \times 10^2, R^2 = 1,00 \quad (11)$$

$$LQ2: TD_{LDRBT} = -2,01 \times 10^{-4} BED_{EBRT}^2 - 5,72 \times 10^{-1} BED_{EBRT} + 1,74 \times 10^2, R^2 = 1,00 \quad (12)$$

As BEDs calculadas com os parâmetros $LQ1$, considerando a repopulação, prevêem valores mais baixos para a BED_{EBRT} , relativamente aos parâmetros $LQ2$.

Figura 2 – Curvas de iso-BED_t equivalente a 46 Gy de EBRT + 110 Gy de LDRBT

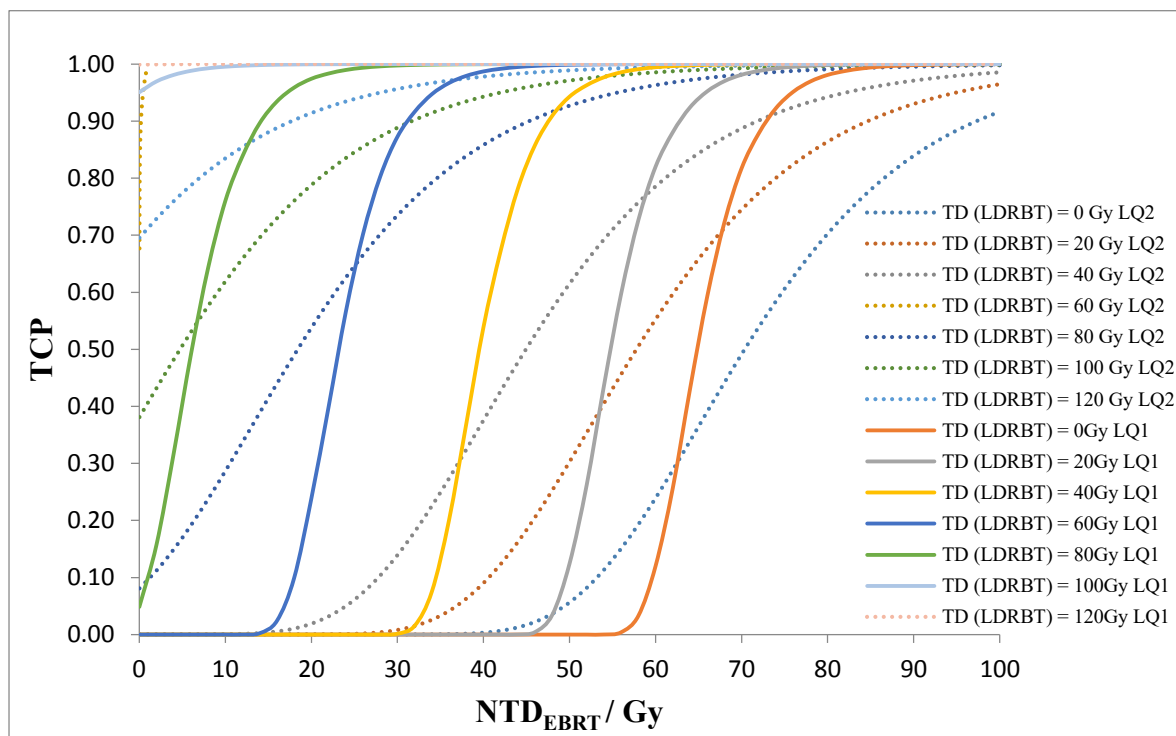


3.3 Ganho na TCP resultante da adição de quantidades definidas de LDRBT a NTD crescente de EBRT

Para as quantidades mais baixas de TD_{LDRBT} , os parâmetros $LQ1$, tendo a repopulação em consideração, resultaram em curvas de dose-resposta com declives mais acentuados, prevendo valores de TCP mais baixos para as NTD_{EBRT} mais baixas e mais elevados para as NTD_{EBRT} mais altas. Estes resultados encontram-se resumidos na Figura 3.

As curvas interseam as NTD_{EBRT} de 63 Gy, 54 Gy, 37 Gy, 20 Gy e 1 Gy para TD_{LDRBT} de 0 Gy, 20 Gy, 40 Gy, 60 Gy e 80 Gy, respetivamente. Quando consideradas TD_{LDRBT} de 100 Gy e 120 Gy, a utilização dos parâmetros $LQ1$ resulta sempre em valores mais elevados de TCP que com os parâmetros $LQ2$ (ou os mesmos valores de TCP quando se atinge os 100% com os parâmetros $LQ2$). No Quadro 2, apresentam-se as quantidades de NTD_{EBRT} que, combinadas com uma dada TD_{LDRBT} , resultam numa TCP igual ou superior a 98%.

Figura 3 – Curvas de TCP em função da NTD_{EBRT} para a adição de quantidades determinadas de TD_{LDRBT}



Quadro 2 – NTD_{EBRT} que, combinada com uma determinada TD_{LDRBT} , resulta numa $TCP \geq 98\%$

TD_{LDRBT} (Gy)		0	20	40	60	80	100	120
NTD_{EBRT} (Gy)	LQ1	80	70	54	38	22	4	0
	LQ2	>100	>100	94	80	66	54	40

4. Discussão

Recorrendo-se a modelações radiobiológicas relativamente simples demonstrou-se, com este trabalho, que é possível aplicar diferentes esquemas de tratamento para o cancro da próstata com EBRT e/ou LDRBT sem implicações para a qualidade do tratamento. O recurso a tratamentos de EBRT hipofracionados prevêem um aumento da TCP para o mesmo nível de efeitos colaterais tardios que os resultantes dos regimes convencionais. Este ganho terapêutico é justificado pela maior sensibilidade do cancro da próstata ao fracionamento, relativamente aos tecidos sãos circundantes, resultado da sua baixa razão α/β . Diversos ensaios clínicos

utilizando esquemas hipofracionados de EBRT têm demonstrado que os mesmos podem ser seguros e eficazes (Oliveira *et al.*, 2012).

Demonstrou-se que se consegue atingir o mesmo nível de efeito biológico previsto pelo tratamento convencional de 46 Gy de EBRT (NDT) e 110 Gy de LDRBT, mas recorrendo a quantidades diversas das duas modalidades. Para tal, obtiveram-se expressões que relacionam a dose total de LDRBT com a BED de EBRT. Pretendendo-se administrar uma determinada dose de EBRT determina-se esta BED a partir do esquema de EBRT inicialmente previsto e calcula-se a TD_{LDRBT} necessária para cumprir a BED total do tratamento convencional. Por exemplo, para uma NTD_{EBRT} de 30 Gy será necessária uma TD_{LDRBT} de 127 Gy com os parâmetros $LQ1$ e de 123 Gy com $LQ2$. Se se pretender uma NTD_{EBRT} de 80 Gy poder-se-ão utilizar TD_{LDRBT} de 67 Gy ($LQ1$) ou 60 Gy ($LQ2$).

Os resultados da TCP em função da NTD_{EBRT} para diferentes quantidades de TD_{LDRBT} demonstram que a consideração dos diferentes conjuntos de parâmetros da literatura podem levar a curvas de dose-resposta também consideravelmente distintas. Com os parâmetros $LQ1$, obtêm-se curvas com declives mais acentuados, relativamente às obtidas com os $LQ2$. Por exemplo, para a obtenção de uma TCP superior ou igual a 98%, considera-se necessária uma NTD_{EBRT} de 54 Gy com os parâmetros $LQ1$ e de 94 Gy com os $LQ2$ para uma TD_{LDRBT} de 40 Gy. Se considerarmos não adicionar qualquer dose de LDRBT, seria necessária uma NTD_{EBRT} de 80 Gy com os parâmetros $LQ1$ e superior a 100 Gy com $LQ2$.

Desta forma, conclui-se que diferentes esquemas de tratamento para o cancro da próstata são possíveis e podem ser tão ou mesmo mais eficazes que os tratamentos convencionalmente utilizados, mantendo os níveis de toxicidade tardia dos tecidos sãos. Novos regimes terapêuticos poderão permitir aos médicos escolher o melhor tratamento para cada doente tendo em conta as condições do mesmo e as limitações das instituições. Contudo, é necessária muita precaução na escolha dos parâmetros dos modelos radiobiológicos, uma vez que os resultados obtidos poderão ser consideravelmente diferentes.

Neste estudo, assumiu-se não só uma distribuição de dose homogénea nos tratamentos de LDRBT, como também que a BED é aditiva para as diferentes modalidades, não tendo em consideração possíveis efeitos sinérgicos resultantes do fato dos tratamentos serem administrados com uma separação temporal não apropriada. Por outro lado, não foram incorporadas alterações no volume tumoral resultante de edema ou encolhimento, os quais podem causar variações na taxa de dose durante os tratamentos de braquiterapia. Futuramente,

pretende-se incorporar alguns destes parâmetros nos modelos e utilizar técnicas de Monte Carlo de modo a obter distribuições de dose de EBRT e LDRBT e convertê-las para dose uniforme equivalente.

Referências Bibliográficas

- Antipas, V., Dale, R.G. e Coles, P. (2001). A theoretical investigation into the role of tumour radiosensitivity, clonogen repopulation, tumour shrinkage and radionuclide RBE in permanent brachytherapy implants of ^{125}I and ^{103}Pd . *Physics in Medicine and Biology*. **46**: 2557-2569.
- Amer, A.M., Mott, J., Mackay, R.I., Williams, P.C., Livsey, J., Logue, J.P. e Hendry, J.H. (2003). Prediction of the benefits from dose-escalated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **56**: 199–207.
- Barendsen, G.W. (1982). Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **8**: 1981–1997
- Brenner, D.J. (2000). Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **48**: 315–316.
- Brenner, D.J. (2003). Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy— What are the issues? *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **57**: 912–914.
- Brenner, D.J. (2004). Fractionation and late rectal toxicity. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **60**: 1013–1015.
- Brenner, D.J. and Hall, E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. 1999; **43**: 1095–1101.
- Brabbis, D., Martinez, A.A., Yan D., Lockman, D., Wallace, M. Gustafson, G. Chen, P., Vicini, F. e Wong, J. (2005). A dose-escalation trial with adaptive radiotherapy process as delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **61**: 400–408.
- Brenner, D.J. (2004). Fractionation and late rectal toxicity. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **60**: 1013–1015.
- Dale, R.G. (1985). The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *British Journal of Radiology*. **58**: 515–528.
- Dale, R.G. (1989). Radiobiological assessment of permanent implants using tumour repopulation factors in the linear-quadratic model. *British Journal of Radiology*. **62**: 241–244.
- Dale, R.G. (1996). Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Physics in Medicine Biology*. **41**: 1871–1784.
- Dale, R.G., Jones, B. e Sinclair, J.A. (2000). Dose-equivalents of tumour repopulation during radiotherapy: the potential for confusion. *British Journal of Radiology*. **73**: 892–894.
- Dearnaley, D.M. Hall, E., Lawrence, D., Huddard, R.A., Eeles, R. Nutting, C.M., Gadd, J., Warrington, A. Bidmead, M. e Horwich, A. (2005). Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *British Journal of Cancer*. **92**: 488–498.
- Duchesne, G.M. e Peters, L.J. (1999). What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **44**: 747–748.
- Fowler, J.F. (1989). The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *British Journal of Radiology*. **62**: 679–694.
- Fowler, J.F. (2005). The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncologica*. **44**: 265–276.
- Fowler, J.F., Chappell, R.J. e Ritter, M.A. (2002). The prospects for new treatments for prostate cancer. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **52**: 3–5.
- Fowler, J.F., Ritter, M.A., Chappell, R.J. e Brenner, D.J. (2003). What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **56**: 1093–1104.
- Fuks, Z., [Leibel, S.A.](#), [Wallner, K.E.](#), [Begg, C.B.](#), [Fair, W.R.](#), [Anderson, L.L.](#), [Hilaris, B.S.](#) e [Whitmore, W.F.](#) (1991). The effect of local control on metastatic carcinoma of the prostate: long term results in patients treated with I-125. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **21**: 537–547.

- Hanks, G.E., Hanlon, A.L., Schultheiss, T.E., Pinover, W.H., Movsas, B., Epstein, B.E. e Hunt, M.A. (1998). Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **41**: 501–510.
- Hanks, G.E., Lee, W.R., Hanlon, A.L., Hunt, M., Kaplan, E., Epstein, B.E., Movsas, B. e Shultheiss, T.E. (1996). Conformal technique dose escalation for prostate cancer: Improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment PSA 10 ng/ml. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **35**: 861–868.
- Hanks, G.E., Schultheiss, T.E., Hanlon, A.L., Hunt, M., Lee, W.R., Epstein, B.E. e Coia, L.R. (1997). Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **37**: 543–550.
- Hilaris, B.S., Whitmore, W.F. Jr, Batata, M.A. e Grabstald, H. (1974). Radiation therapy and pelvic node dissection in the management of cancer of the prostate. *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*. **121**: 832–838.
- Junius, S., Haustermans, K., Bussels, B., Oyen, R., Vanstraelen, B., Depuydt, T., Verstraete, J., Joniau, S. e Van Poppel, H. (2007). Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a phase I/II feasibility study. *Radiation Oncology*. **2**: 29. Acedido a 07 de Abril de 2013, em: <http://www.ro-journal.com/content/2/1/29>.
- Kitamura, K., Shirato, H., Shinohara, N., Harabayashi, T., Onimaru, R., Fujita, K., Shimizu, S., Nonomura, K., Koyanagi, T. e Miyasaka, K. (2003). Reduction in acute morbidity using hypofractionated intensity modulated radiation therapy assisted with a fluoroscopic real-time tumor tracking system for prostate cancer: Preliminary results of a phase I/II study. *Cancer Journal*. **9**: 268–276.
- Kollmeier, M.A., Stock, R.G. e Stone, N. (2003). Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: Importance of patient selection and implant quality. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **57**: 645–653.
- Kupelian, A., Reddy, C.A., Carlson, T.P., Altsman, K.A. e Willoughby, T.R. (2002). Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **53**: 904–912.
- Kupelian, A., Reddy, C.A., Klein, E.A. e Willoughby, T.R. (2001). Short course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Preliminary results on late toxicity and quality of life. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **51**: 988–993.
- Kupelian, P.A., Thakkar, V.V., Khuntia, D., Reddy, C.A., Klein, E.A. e Mahadevan, A. (2005). Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Long-term outcomes. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **63**: 1463–1468.
- Leborgne, F. e Fowler, J. (2009). Late outcomes following hypofractionated conformal radiotherapy vs. standard fractionation for localized prostate cancer: A nonrandomized contemporary comparison. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **74**: 1441–1446.
- Li, X.A., Wang, J.Z., Stewart, R.D., DiBiase, S.J., Wang, D. e Lawton, C.A. (2008). Designing equivalent treatment regimens for prostate radiotherapy based on equivalent uniform dose. *British Journal of Radiology*. **81**: 59–68.
- Liao, Y., Joiner, M., Huang, Y. e Burmeister, J. (2010). Hypofractionation: What does it mean for prostate cancer treatment? *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **76**: 260–268.
- Ling, C.C., Li, W.X. e Anderson, L.L. (1995). The relative biological effectiveness of I-125 and Pd-103. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **32**: 373–378.
- Livsey, J.E., Cowan, R.A., Wylie, J.P., Swindell, R., Read, G., Khoo, C.S. e Logue, J.P. (2003). Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: Five-year outcome analysis. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **57**: 1254–1259.
- Martin, J.M., Rosewall, T., Bayley, A., Bristow, R., Chung, P., Crook, J., Gospodarowicz, M., McLean, M., Me'nard, C., Milosevic, M., Warde, P., e Catton, C. (2007). Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate

- adenocarcinoma. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **69**: 1084–1089.
- National Comprehensive Cancer Network (2013). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Versão 2.2013*. Acedido em 07 de Abril de 2013, em, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Oliveira., S.M., Teixeira, N.J. e Fernandes, L. (2012). What do we know about the α/β for prostate cancer? *Medical Physics*. **39**: 3189-3201.
- Pollack, A., Zagars, G.K., Smith, L.G., Lee, J.J., von Eschenbach, A.C., Antolak, J.A., Starkshall, G. e Rosen, I. (2000). Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. **18**: 3904–3911.
- Pollack, A., Zagars, G.K., Starkschall, G., Antolak, J.A., Lee, J.J., Huang, E., von Eschenbach A.C., Kuban, D.A. e Rosen, I. (2002). Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **53**: 1097–1105.
- Potters, L., Cao, Y., Calugaru, E., [Torre, T.](#), [Fearn, P.](#) e [Wang, X.H.](#) (2001). A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **50**: 605– 614.
- Rene, N., Faria, S., Cury, F., David, M., Duclos, M., Shenouda, G. e Souhami, L. (2010). Hypofractionated radiotherapy for favorable risk prostate cancer. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **77**: 805–810.
- Reuther, A.M., Willoughby, T.R., e Kupelian, P.A. (2002). Toxicity after hypofractionated external beam radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) versus standard fractionation radiotherapy (78 Gy at 2.0 Gy per fraction) for localized prostate cancer (Abstract). *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **54**: 187–188.
- Ritter, M.A., Forman, J.D., Kupelian, P.A., Petereit, D.G., Lawton, C., Walker, W., Fowler, J.F. e W. Tome, A. (2007). A phase I/II trial of dose-perfraction escalation for prostate cancer. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **69**: S174 (2007).
- Ritter, M.A., Forman, J.D., Petereit, D.G., Kupelian, P.A., Wang, D., Walker, W., Fowler, J.F., Chappell, R.J. e Tome, W.A. (2006). Dose-per-fraction escalation for localized prostate cancer—A multi-institutional phase I/II trial (Abstract). *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **66**: S11.
- Scalliet, P. and Wambersie, A. (1987). Which RBE for iodine 125 in clinical applications? *Radiotherapy and Oncology*. **9**: 221–230.
- Stock, R.G., Stone, N.N., Kao, J., [Iannuzzi, C.](#) e [Unger, P.](#) (2000). The effect of disease and treatment-related factors on biopsy results after prostate brachytherapy: Implications for treatment optimization. *Cancer*. **89**: 1829 –1834.
- Stock, R.G., Stone, N.N., Tabert, A., [Iannuzzi, C.](#) e [DeWyngaert, J.K.](#) (1998). A dose-response study for I-125 prostate implants. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **41**: 101–108.
- Stone, N.N., Stock, R.G. e Unger, P. (2005). Intermediate term biochemical- free progression and local control following 125 iodine brachytherapy for prostate cancer. *Journal of Urology*. **173**: 803– 807.
- Valicenti, R., Lu, J., Pilepich, M., Asbell, S. e Grignon, D. (2000). Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the radiation therapy oncology group trials. *Journal of Clinical Oncology*. **18**: 2740–2746.
- Wallner K., Merrick G., True L., [Sutlief, S.](#), [Cavanagh, W.](#) e [Butler, W.](#) (2003). 125-I versus 103-Pd for low-risk prostate cancer: Preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **57**: 1297–1303.
- Wang, J.Z., Guerrero, M. e Allen, Li. (2003). How low is the α/β for prostate cancer? *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **55**: 194-203.
- Wuu, C.S., Kliauga, P., Zaider, M. e Amols, H.I. (1996). Microdosimetric evaluation of relative biological effectiveness for 103Pd, 125I, 241Am, and 192Ir brachytherapy sources. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **36**: 689–697.

- Wu, J.S., Skarsgard, D., El-Gayed, A., Pervez, N., Tai, P., Brasher, P., Sia, M., Robinson, J.W., Joseph, K. e Pearcey, R. (2010). 4-year outcomes of hypofractionated image-guided radiotherapy (55 Gy/16 fractions/4 weeks) for low and intermediate risk prostate cancer: A multicenter study (Abstract). *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **78**: S188–S189.
- Wuu, C.S. e Zaider, M. (1998). A calculation of the relative biological effectiveness of ¹²⁵I and ¹⁰³Pd brachytherapy sources using the concept of proximity function. *Medical Physics*. **25**: 2186–2189.
- Zelevsky, M.J., [Leibel, S.A.](#), [Gaudin, P.B.](#), [Kutcher, G.J.](#), [Fleshner, N.E.](#), [Venkatramen, E.S.](#), [Reuter, V.E.](#), [Fair, W.R.](#), [Ling, C.C.](#) e [Fuks, Z.](#) (1998). Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **41**: 491–500.
- Zellmer, D.L., Shadley, J.D. and Gillin, M.T. (1994). Comparisons of measured biological response and predictions from microdosimetric data applicable to brachytherapy. *Radiation Protection Dosimetry*. **52**: 395–403.
- Zilli, T., Jorcano, S., Rouzaud, M., Dipasquale, G., Nouet, P., Toscas, J.I., Casanova, N., Wang, H., Escude, L., Molla, M., Linero, D., Weber, D.C. e Miralbell, R. (2011). Twice-weekly hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with low-risk nodal involvement: Toxicity and outcome from a dose escalation pilot study. *International Journal of Radiotherapy Oncology Biology Physics*. **81**: 382–389.