

Hipofracionamento no câncer de próstata

Hypofractionated radiotherapy in the management of prostatic cancer

Fábio Luís Biagini Cury, Luis Souhami

Resumo

A radioterapia é uma opção terapêutica padrão para o tratamento radical do câncer de próstata localizado. Uma melhora nos índices terapêuticos, através da elevação da dose total do tratamento pelas irradiações, tem sido exaustivamente pesquisada nos últimos anos, com o auxílio de modernos e mais precisos sistemas de planejamento e de tratamento. Recentemente, um interesse renovado sobre o uso do hipofracionamento para o tratamento do câncer de próstata pela radioterapia está sendo observado. Tal mudança de estratégia está relacionada ao novo conceito radiobiológico de que os tumores prostáticos possuem um índice α/β muito mais baixo do que previamente estimado. O hipofracionamento, portanto, parece ser uma opção terapêutica interessante para este tumor, tendo em vista a possibilidade de melhora do índice terapêutico com uma alteração na dose diária de radioterapia. Este trabalho avalia criticamente o valor do hipofracionamento nos tumores prostáticos malignos.

Palavras-chave: Neoplasias prostáticas; Hipofracionamento; Índice α/β ; Radioterapia.

Abstract

Radiotherapy remains a standard treatment option for localized prostate cancer. Over the last few years, improvement of treatment results with the use of higher total doses of irradiation has been extensively studied, particularly since the development of modern and more precise planning and treatment systems. Recently, the interest for the use of hypofractionated irradiation schedules in prostate cancer has increased. Such renovated interest arrives from newer radiobiological data which suggest that the α/β ratio for prostate cancer is much lower than previously estimated. Thus, hypofractionation regimens appear to be an attractive therapeutic option for the treatment of these tumors given that an improved therapeutic index may be achieved by changing the daily radiotherapy dose. This paper critically review the use of hypofractionation in the management of prostatic cancers.

Key words: Prostatic neoplasms; Hypofractionation; α/β Ratio; Radiotherapy.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o tumor maligno de maior incidência em homens nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos e Canadá, e a segunda causa de morte por câncer, atrás dos tumores de pulmão^{1,2}. No Brasil, conforme estimativas do Instituto Nacional de Câncer³ para o ano de 2003, o carcinoma de próstata permanece na 2ª colocação na incidência, atrás dos tumores de pele não-melanoma e, na mortalidade, é superado apenas pelo câncer de pulmão.

As modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento radical do câncer de próstata localizado envolvem a radioterapia, a cirurgia ou a hormonioterapia, isolados ou combinados entre si. Fatores como a prevalência deste tumor em homens idosos, os quais geralmente são portadores de outras co-morbidades, e a falta de uma resposta baseada em evidências fortes o suficiente para a decisão terapêutica, motivam debates relacionados aos méritos relativos de cada uma das terapêuticas disponíveis.⁴ Estes fatores, associados à natureza variável da doença, justificam a necessidade da individualização do tratamento.

O tratamento com radioterapia de megavoltagem teve seu início na década de 60, com a implantação de aceleradores lineares. Antes do advento da tomografia computadorizada, doses totais de 60 a 66 Gy eram aplicadas à próstata e a uma margem generosa de tecidos normais adjacentes, com campos quadrados ou retangulares de grandes dimensões.⁵ Na década de 90, publicações como as de Bagshaw et al.⁶ e Shipley et al.⁷ sobre os resultados finais de avaliações de longo prazo de pacientes submetidos à radioterapia exclusiva para o câncer de próstata nos anos 70 e 80, demonstraram convincentemente os benefícios deste tratamento. Na maior parte destas análises, Bagshaw et al.⁶ relatam uma sobrevida causa-específica de 53% em 15 anos, em seu estudo de 1245 pacientes. Este percentual é válido para pacientes com tumores iniciais (T1 e T2a), sem evidências de metástases linfonodais e à distância. Em nenhum destes estudos as doses tumorais totais ultrapassavam 70 Gy.

Contudo, estes estudos pioneiros não contavam ainda com o uso do PSA (Antígeno Prostático Específico) para a monitorização do controle do câncer, sendo que os relatos representavam a evidência clínica de doença e a sobrevida dos pacientes tratados. Somente em 1986 o uso deste antígeno foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration)⁸ e, desde de então, a avaliação bioquímica passou a fazer parte da rotina dos pacientes com câncer de próstata, e a sobrevida livre de falha

bioquímica tornou-se o objeto de avaliação dos resultados terapêuticos.

A partir de 1987, com a introdução dos planejamentos em terceira dimensão, foram iniciadas as pesquisas sobre o escalonamento de dose com radioterapia conformacional com o intuito de aumentar a sobrevida livre de falha bioquímica.⁹ Doses superiores a 81 Gy têm sido utilizadas e os resultados preliminares são favoráveis à utilização das doses elevadas, no que diz respeito ao controle local da doença e à menor incidência de morbidade tardia, em comparação ao tratamento com doses convencionais⁵. Em seu estudo randomizado, comparando 70 Gy *versus* 78 Gy, Pollack et al.¹⁰ demonstraram que um aumento de 8 Gy na dose total eleva significativamente a sobrevida livre de recidiva em pacientes com tumores de riscos alto e intermediário. É importante frisar, no entanto, que todos os trabalhos com escalonamento de dose, inclusive o estudo randomizado de Polack et al., relatam melhoria da sobrevida livre de doença, caracterizada pela falha bioquímica, e não uma melhora da sobrevida global.

Recentemente, o interesse pelo hipofracionamento no tratamento dos tumores prostáticos malignos foi reavivado após o levantamento da hipótese de que estes tumores teriam um comportamento semelhante ao dos tecidos de resposta tardia^{11,12,13,14}. Este trabalho avalia criticamente o racional desta terapia e os resultados até o momento publicados.

ASPECTOS RADIOBIOLÓGICOS

A visão simplista de que a elevação da dose sobre o volume alvo é o único fator determinante no incremento da responsividade do tumor submetido à irradiação, levou ao esquecimento de outros conceitos radiobiológicos essenciais para a morte celular. A integridade reprodutiva das células clonogênicas, considerada o objetivo principal da radioterapia, é dependente de outros fatores além da dose total, tais como fracionamento, tempo total do tratamento e a associação a outras modalidades terapêuticas.¹⁵

O Modelo Linear-Quadrático é amplamente utilizado na radioterapia com a intenção de explicar a morte celular radio-induzida, utilizando um número mínimo de parâmetros ajustáveis.¹⁵ Este modelo assume a existência de 2 componentes fundamentais para esta explicação: um linear (α), proporcional à dose utilizada e outro quadrático (β), proporcional ao quadrado desta dose. O conhecimento destes 2 fatores e a inclusão dos mesmos em equações relacionadas à curva de sobrevida celular, levou à conclusão que as contribuições linear e quadrática para a morte celular são iguais a uma dose caracterizada pelo índice α/β ^{15,16}. Nesta dose, os danos

causados por ambos os componentes são idênticos. Pelo fato do índice α/β ser utilizado para quantificar a sensibilidade dos tecidos ao fracionamento, às vezes é denominado "capacidade de reparo". Ou seja, a clássica análise das curvas de sobrevida mostra que, para tecidos de resposta precoce e para tumores em geral, o índice α/β é alto (entre 7 e 10) e caracterizado por uma curva alargada, e que para tecidos de resposta tardia, tal índice é pequeno (entre 1 e 3) e caracterizado por uma curva "curta" (figuras 1 e 2). Este encurtamento da curva é promovido pelo componente quadrático (β) e resulta em um efeito protetor, quando da divisão da dose.^{15, 16}

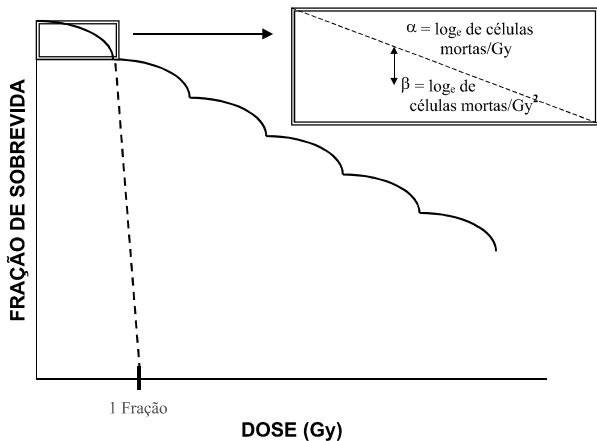


Figura 1 - É demonstrada a curva de sobrevida clássica para um regime multi-fracionado, no qual a dose total de irradiação é fornecida em frações idênticas, separadas por um período de tempo longo o suficiente que permita o reparo do dano subletal entre as frações. A curva de sobrevida neste caso é dose-efetiva, ou seja, é uma função exponencial da dose. O gráfico em destaque ilustra a natureza linear-quadrática da curva de sobrevida celular, representado pela equação $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$, onde S é a fração de células sobreviventes à dose D , α é o número de log de células mortas por Gy da porção linear da curva e β é o número de log de células mortas por $(Gy)^2$ do componente quadrático. O índice α/β é a dose na qual os componentes linear e quadrático da morte celular são iguais, isto é, $\alpha D = \beta D^2$. (Adaptado de Hall¹⁵)

A adequada relação entre a dose e o tempo total de tratamento é um dos tópicos de maior debate na história da radioterapia, sendo que graças a esse interesse muitos avanços ocorreram nos últimos anos. Após a descrição da diferença no formato da curva de sobrevida entre tecidos de resposta precoce e tardia, realizada por Withers em 1980,¹⁵ verificou-se que as relações entre a dose total e o número de frações para tecidos normais de resposta tardia, tecidos normais de resposta precoce e tumores, fornecem as informações básicas necessárias para a otimização do fracionamento da radioterapia. Estas diferenças entre os tipos de tecidos normais levam ao importante axioma: "O tamanho da fração é o fator dominante na determinação dos efeitos tardios; o tempo

total de tratamento possui pouca influência. Por outro lado, o tamanho da fração e o tempo total de tratamento determinam a resposta dos tecidos de reação aguda".¹⁵

Sabe-se que o fracionamento possui um papel chave

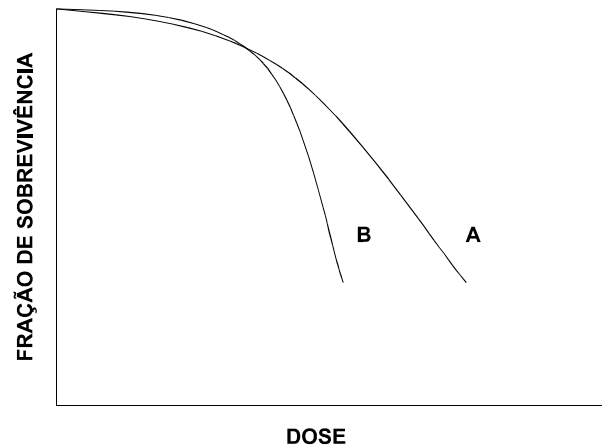


Figura 2 - Relação Dose-Resposta clássica para (A) Tumores e Tecidos Normais de Resposta Precoce e (B) Tecidos Normais de Resposta Tardia. De maneira geral, os Tumores encontram-se agrupados com os Tecidos de Resposta Precoce devido ao seu elevado Índice α/β . Para os efeitos precoces, o índice é elevado, devido à dominância de α a doses baixas; por outro lado, para os efeitos tardios, o índice é elevado em decorrência da dominância de β nas doses elevadas.

na radioterapia. O fracionamento convencional (1,8 a 2 Gy/fração) promove um diferencial terapêutico entre o controle tumoral e as sequelas tardias, ou seja, nestas doses convencionais, o fracionamento poupa os tecidos normais de resposta tardia (índice α/β baixo) mais do que os tumores, os quais geralmente se comportam como tecidos de resposta precoce (índice α/β alto).¹⁷

Como um grupo, as reações tardias são muito mais dependentes do tamanho da fração (dose por fração) para uma dada dose total, em comparação às reações agudas. Tal fato pode ser interpretado em termos radiobiológicos como uma reflexão de um índice α/β menor para as células cuja depleção resulta em reações tardias. O motivo para esta diferença nunca foi conclusivamente esclarecido, entretanto, uma hipótese plausível é de que o índice α/β de uma população celular seja determinado pela sua distribuição etária.¹¹ Portanto, tecidos de proliferação lenta, com elevada quantidade de células na fase G0 do ciclo celular, apresentarão um menor índice α/β e sua sensibilidade a grandes doses por fração será maior, em comparação aos tecidos proliferativos que possuam uma significativa quantidade de células em G2/M. Outras evidências que sugerem que uma proporção reduzida de células ciclantes em uma população irradiada resulta em maior sensibilidade

ao fracionamento são: (1) ao se comparar a resposta ao fracionamento de tecidos normais de reação tardia com a de tumores, verifica-se que os tecidos normais, que em geral possuem uma proporção muito menor de células ciclantes, na maioria das vezes apresentam valores de α/β muito menores do que os tumores¹² (tabela 1); (2) dados acerca da sobrevivência celular "*in vitro*" mostram que o α/β médio para as células em proliferação é 1,7 vezes maior do que para as células não-proliferativas¹²; e (3) estudos "*in vitro*" sobre a sobrevivência celular de folículos pilosos de murinos concluíram que o índice a/b para as células em repouso é significativamente menor daquele para células em proliferação.¹²

Diversas características clínicas do câncer de próstata sugerem que este seja um tumor de resposta tardia. Entre elas destacam-se sua história natural, caracterizada pela velocidade de crescimento lento,^{8, 18, 19} seu baixo índice de proliferação tumoral, o qual é determinado pelo Tempo Potencial de Duplicação ($T_{POT} = 42$ dias, com média de 15 a 170 dias),¹³ e a regressão lenta do tumor após radioterapia.¹⁹

Qual o índice α/β para o câncer de próstata?

Brenner e Hall¹² encontraram o valor α/β surpreendentemente baixo de 1,5 Gy (95% C.I. = 0,8 -

2,2 Gy). Esta conclusão foi fundamentada na análise de dados sobre o controle tumoral do câncer de próstata em pacientes submetidos à braquiterapia com baixa taxa de dose (LDR) e à irradiação externa, considerando como evento principal a ausência de falha bioquímica. Com a finalidade de se obter a sensibilidade às mudanças no fracionamento dos tumores prostáticos, foi utilizado o modelo linear-quadrático para a análise desejada.

Este passo inicial, conflitante com os valores de 10 Gy ou mais, considerados para a maioria dos tumores, gerou extensa discussão sobre possíveis variáveis que podem ser utilizadas na determinação exata do índice α/β dos tumores de próstata e as suas possíveis aplicações clínicas. King e Mayo,¹⁴ apesar de concordarem que os tumores de próstata apresentam características diferentes da maioria dos outros tumores, discordaram dos resultados de Brenner e Hall, pelo fato destes não terem levado em consideração a heterogeneidade tumoral, com células que apresentam diferentes sensibilidades à irradiação. Com a realização das correções biológicas consideradas pertinentes, chegaram a um valor para o índice α/β do câncer de próstata igual a 4,96 Gy (com intervalo de confiança de 95% entre 4,1 e 5,6 Gy).

Após realizar avaliação de inúmeros estudos clínicos

Tabela 1 - Índices α/β para tecidos normais e tumores

| Autores | Tecido/Órgão | Eventos | α/β * | I.C. ** |
|---------------------------------|------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| | <i>Reações Agudas</i> | | | |
| Turesson e Thames ⁴¹ | Pele | Eritema | 8,8 | 6,9; 11,6 |
| | | Descamação | 11,2 | 8,5; 17,6 |
| Denham et al. ⁴² | Mucosa Orofaringe | Mucosite | 7-10 | - |
| | <i>Reações Tardias</i> | | | |
| Turesson e Thames ⁴¹ | Pele/Vasculatura | Telangiectasia | 2,8 | 1,7; 3,8 |
| Bentzen et al. ⁴³ | Subcutâneo | Fibrose | 1,9 | 0,8; 3,0 |
| Deore et al. ⁴⁴ | Intestino Grosso | Estenose/perfuração | 3,9 | 3,1; 4,6 |
| Bentzen et al. ⁴⁵ | Pulmão | Pneumonite | 4,0 | 2,2; 5,8 |
| | <i>Tumores</i> | | | |
| Trott et al. ⁴⁶ | Pele | | 13,8 | - |
| Bentzen et al. ⁴⁷ | Melanoma | | 0,6 | -1,1; 2,5 |
| Diversos | Próstata | | Baixo? | |
| Rezvani et al. ⁴⁸ | Cabeça e Pescoço | | | |
| | Laringe | | 14,5 | 4,9; 24 |
| | Nasofaringe | | 16 | -11; 43 |
| Stuschke e Thames ⁴⁹ | Vários sítios | | 10,5 | 6,5; 29 |

* Valor expresso em Gy

** I.C. - Limites de Intervalo de Confiança de 95%, expresso em Gy

publicados entre 1995 e 2000, Fowler et al.¹³ liquidaram o argumento favorável à heterogeneidade de parâmetros através da utilização de doses iso-efetivas reais, obtidas a partir destes dados clínicos, sem assumir número de células ou radiosensibilidades intrínsecas. A análise direta destes dados estimou o valor do índice α/β para o câncer de próstata como sendo igual 1,49 Gy (com intervalo de confiança de 95% entre 1,25 e 1,76 Gy).

D'Souza e Thames²⁰ basearam-se em critérios clínicos e radiobiológicos para afirmar que ainda não existe definição sobre o valor deste índice, podendo o mesmo ser alto, a exemplo dos outros tumores, ou tão baixo quanto 1,5 Gy, tal qual assumido por Brenner e Hall, caso sejam levados em consideração fatores importantes como falta de equivalência entre a irradiação externa e braquiterapia, efeito biológico relativo (RBE), inomogeneidades na distribuição da dose de braquiterapia, o valor de α e efeitos índice de dose, entre outros. Entretanto, a resposta definitiva só deverá ser obtida após o término dos estudos clínicos randomizados em andamento.

Na tentativa de superar as diferenças entre a teleterapia e a braquiterapia, descritas por inúmeros trabalhos como sendo uma das principais dificuldades

na exata determinação do índice α/β , Brenner e Martinez²¹ avaliaram os dados clínicos de 121 pacientes submetidos à irradiação externa com 46 Gy em frações diárias de 1,8 - 2 Gy e braquiterapia com alta taxa de dose (Ir192) em 2 ou 3 implantes (doses de 8,25 a 10,5 Gy ou 5,5 a 6,5 Gy por fração, respectivamente). Após um seguimento de 3 anos para a análise e utilizarem o modelo linear-quadrático, os autores chegaram a um valor para α/β igual a 1,2 Gy (com intervalo de confiança de 95% entre 0,03 e 4,1 Gy). Apesar do curto período de seguimento e do pequeno número de pacientes considerados para a análise, deve-se salientar que a variação entre os dados avaliados restringe-se ao número de implantes, evitando-se, desta forma, tais diferenças entre as duas modalidades terapêuticas.

A tabela 2 sumariza os diferentes valores atribuídos a este índice e a forma com que os autores chegaram a estes resultados.

Ao se considerar um valor tão pequeno para os tumores prostáticos, perde-se, teoricamente, o diferencial terapêutico obtido pelo fracionamento convencional quando se compara tecidos normais de resposta tardia (baixo α/β) com tumores (elevado α/β), ou, pior do que isso, pode ocorrer uma inversão nesta

Tabela 2 - Diferentes valores atribuídos ao índice α/β e métodos de avaliação

| AUTOR | MÉTODO | ÍNDICE α/β (I.C.*) |
|---|--|-------------------------------|
| Brenner e Hall (1999) ¹² | Análise de dados sobre o controle tumoral em pacientes submetidos à Teleterapia ou Implante Permanente com I ¹²⁵ . Modelo Linear Quadrático (LQ). | 1,5 Gy (0,8 - 2,2) |
| King e Mayo (2000) ¹⁴ | Modelo matemático que buscou "compensar os pontos falhos" na análise de Brenner e Hall. | 4,96 Gy (4,1 - 5,6) |
| Fowler (2001) ¹³ | Análise direta de dados - controle bioquímico de pacientes submetidos a Radioterapia exclusiva (Teleterapia e Braquiterapia com Pd ¹⁰³ ou I ¹²⁵). | 1,49 Gy (1,25 - 1,76) |
| King e Fowler (2001) ⁵⁰ | Derivação analítica simples. | 2 - 2,8 Gy |
| Brenner e Martinez (2002) ²¹ | Análise de dados de pacientes submetidos à Teleterapia e Braquiterapia (Alta Taxa de Dose), baseado no modelo LQ. | 1,2 Gy (0,03 - 4,1) |
| Wang (2003) ⁵¹ | Análise de dados de pacientes submetidos a Teleterapia ou Braquiterapia (Baixa Taxa de Dose), utilizando o modelo LQ. | 3,1 Gy (± 0,5) |

*I.C. - Limites de Intervalo de Confiança de 95%, expresso em Gy

"vantagem", se o índice α/β do tecido tumoral for inferior àquele dos tecidos normais adjacentes. Assim sendo, foi sugerido que um regime de hipofracionamento adequadamente elaborado poderia trazer 2 tipos de benefícios, dependendo da estratégia utilizada²²: estratégia 1- manutenção do mesmo índice de controle tumoral com diminuição das toxicidades aguda e tardia; estratégia 2- aumento no controle local, mantendo-se as atuais taxas de toxicidade.

Apesar do desconhecimento do esquema ideal de hipofracionamento, as hipóteses sobre seus possíveis benefícios apresentam um embasamento bastante sólido e a utilização do princípio de Dose Biologicamente Efetiva (BED) permite a formulação deste possível esquema,²³ conforme verificado em alguns ensaios clínicos.

As considerações acerca do uso do hipofracionamento apresentam um racional radiobiológico bastante específico e bem fundamentado. Estas mesmas considerações também podem ser aplicadas à braquiterapia com alta taxa de dose (HDR). A utilização da braquiterapia de alta taxa de dose fracionada em conjunto com a irradiação externa (braquiterapia hipofracionada)¹¹ ou como monoterapia,²¹ poderá gerar um incremento no controle tumoral com sequelas tardias semelhantes ou menores que as atuais.

ESTUDOS CLÍNICOS

O primeiro estudo sobre o uso do hipofracionamento no tratamento do câncer de próstata descrito na literatura relata a experiência de 22 anos (1962 a 1984) do "Saint Thomas Hospital", realizado por Lloyd-Davies et al.²⁴ Neste trabalho é descrita a sobrevida de 209 pacientes submetidos à radioterapia exclusiva para o câncer de próstata, divididos em estágio inicial (T0, T1 e T2 - 80 pacientes) e avançado (T3 e T4 - 129 pacientes). Deste total, 20 pacientes foram tratados (até 1966) com dose total de 55 Gy em 12 frações de 4,58 Gy (3 frações por semana); os demais foram tratados com dose total de 36 Gy em 6 frações de 6 Gy durante 18 dias. São relatadas complicações tais como fissuras anais tratadas cirurgicamente e sangramento retal tardio, porém não são fornecidos dados sobre suas incidências. A sobrevida mediana descrita para os pacientes com tumores iniciais foi superior a 16 anos, enquanto que para os com tumores avançados essa mediana foi inferior a 6 anos. A sobrevida global em 5 e 10 anos foi de 78,8% e 59% para o primeiro grupo e 59,4% e 18% para o segundo grupo, respectivamente.

Na era pós-PSA são encontradas algumas publicações que avaliam o hipofracionamento associado a outras técnicas de irradiação. O estudo de Mohan et al.²⁵

apresenta os dados de 51 pacientes submetidos a radioterapia com intensidade modulada (IMRT), hipofracionada, com dose total de 70 Gy em 28 frações diárias de 2,5 Gy por 5,5 semanas, sendo a Dose Biológica Efetiva deste grupo comparável a 78 Gy em 39 frações de 2 Gy pelos autores. Deste total, 10 pacientes (20%) apresentaram toxicidade vesical aguda grau 2, enquanto que 8 pacientes (16%) apresentaram toxicidade retal aguda grau 2 (Critérios RTOG)²⁶. Tais resultados são comparáveis com as toxicidades decorrentes do tratamento conformacional "padrão" desta mesma instituição (78 Gy em 39 frações de 2 Gy).

Em uma segunda publicação desta instituição²⁷, foram comparados resultados sobre a sobrevida livre de falha bioquímica entre pacientes submetidos a IMRT hipofracionada, com dose total de 70 Gy em 28 frações diárias de 2,5 Gy (BED = 78 Gy em frações de 2 Gy) versus radioterapia conformacional, na dose de 78 Gy em 39 frações de 2 Gy. Entre os 282 pacientes incluídos no estudo, foi verificada sobrevida livre de falha bioquímica de 88% para os pacientes submetidos à radioterapia conformacional e 94% para aqueles submetidos à IMRT hipofracionada. Entretanto, ao se comparar a toxicidade retal tardia graus 2 e 3 entre os grupos, verificou-se que os pacientes submetidos à IMRT hipofracionada obtiveram vantagem significativa em relação àqueles tratados com radioterapia conformacional. Cabe ressaltar que o tempo de seguimento mediano é curto no grupo tratado com IMRT hipofracionada (30 meses). Além disso, a menor toxicidade apresentada pelo grupo que foi tratado com hipofracionamento pode ser reflexo da técnica de radioterapia utilizada, ou seja, nos pacientes submetidos à radioterapia conformacional-3D, margens maiores foram empregadas na definição do volume alvo de planejamento (PTV) - 1 cm posteriormente e 1,5 cm nas outras direções - ao se comparar com a margens daqueles submetidos à IMRT-hipofracionada - 4 mm posteriormente, 8 mm lateralmente e 5 mm nas outras direções. Soma-se a isso o fato de que um maior número de pacientes submetidos à radioterapia conformacional possuíam tumores de alto risco, nos quais as vesículas seminais foram consideradas parte do volume tumoral e incluídas no volume tumoral macroscópico (GTV). Conseqüentemente, este grupo apresentava maior chance de complicações retais e urinárias, em virtude de um maior volume dos órgãos normais incluídos nos campos de irradiação. Este artigo pioneiro deve ser considerado importante pelo fato de demonstrar a segurança em se utilizar o hipofracionamento no tratamento do câncer de próstata nas doses dadas e

usando-se uma técnica de planejamento extremamente sofisticada.

O resultado de uma análise retrospectiva apresentado por Logue et al.²⁸, demonstrou que, dentre os 705 pacientes tratados com hipofracionamento entre 1995 e 1998, com dose total de 50 Gy em 16 frações de 3,13 Gy, as toxicidades tardias retais e urinárias graus 3 e 4 foram inferiores a 1%. Com grande parte de seus pacientes pertencentes ao grupo de alto risco, a ausência de falha bioquímica em 5 anos foi de 82% (tumores de baixo risco), 56% (tumores de risco intermediário) e 39% (tumores de alto risco). Apesar de utilizar uma dose biológica efetiva relativamente baixa, principalmente para tumores de alto risco, o regime com dose elevada foi bem tolerado por este grupo de pacientes.

A publicação da experiência de 15 anos (1970 a 1985) do "Princess Margaret Hospital"²⁹ demonstrou que, dentre os 999 pacientes tratados de forma curativa por câncer da próstata na instituição, um grupo de pacientes recebeu 50 Gy em 20 frações durante 28 dias (35 Gy em 15 frações diárias de 2,33 Gy e boost sobre o leito prostático de 15 Gy em 5 frações diárias de 3 Gy), enquanto que outro grupo recebeu 60 Gy em 30 frações diárias de 2 Gy. A divisão entre os grupos era temporal, ou seja, os pacientes tratados no início do período de 15 anos receberam tratamento com o fracionamento convencional, enquanto que os demais foram tratados com hipofracionamento, sem informações adicionais sobre a divisão entre os grupos. Infelizmente não são descritos o número de pacientes tratados com cada um dos esquemas de fracionamento, nem detalhes de sobrevida e toxicidade específicas para cada grupo. Entretanto, podemos observar que os resultados de sobrevida (índice de sobrevida causa-específica de 78,9% e 53,5%, para 5 e 10 anos, respectivamente e sobrevida global de 69,8% e 40,1%, respectivamente) e toxicidade (2,3% de toxicidade tardia graus 3 e 4, conforme critérios RTOG, dos quais 1% toxicidade retal e 1,3% toxicidade vesical) para o período são aceitáveis, dadas as condições tecnológicas e as doses utilizadas no período de avaliação.

Até o presente momento, apenas 2 estudos randomizados que comparam o hipofracionamento com o fracionamento convencional tiveram seus resultados publicados. O primeiro reporta os resultados iniciais sobre a toxicidade em pacientes com diagnóstico de câncer de próstata submetidos a um estudo fase III. Yeoh et al.³⁰ relatam neste estudo que os 120 pacientes com tumores confinados à próstata (T1-T2N0M0) receberam radioterapia convencional (64 Gy em 32

frações durante 6,5 semanas) ou hipofracionada (55 Gy em 20 frações por 4 semanas), conforme randomização, entre 1996 e 1999. Após um seguimento mediano de 43,5 meses, foram verificadas semelhantes taxas de toxicidades gastro-intestinais e gênito-urinárias em ambos os grupos, exceto por uma porcentagem ligeiramente maior de pacientes com sangramento retal tardio (2 anos após o tratamento) no grupo submetido ao hipofracionamento (42% vs 27%). Apesar de um seguimento relativamente curto, também foi observada eficácia semelhante entre as duas técnicas de tratamento, ao se avaliar os índices de falha bioquímica. Como a intenção deste trabalho foi apenas comparar as toxicidades entre os grupos, não são fornecidos dados referentes à diferenciação patológica dos tumores e do PSA dos pacientes pertencentes a cada um dos braços do estudo.

O estudo de maior destaque até o momento é o do NCIC (National Cancer Institute of Canada),³¹ por ser o maior estudo randomizado prospectivo e com maior tempo de seguimento. Neste estudo, 936 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata T1 e T2 foram randomizados entre 2 braços, comparando o fracionamento convencional (n = 470), na dose de 66 Gy em 33 frações de 2 Gy, com o hipofracionamento (n = 466), em 52,6 Gy em 20 frações de 2,6 Gy, entre 1994 e 1998. Um elevado número de falhas foi verificado em 4 anos de seguimento, com 216/470 (45,9%) e 244/466 (52,4%) no primeiro e no segundo braços, respectivamente. Associado a isso, observa-se sobrevida global de 85,7% (fracionamento convencional) e 88,3% (hipofracionamento) em 5 anos. A toxicidade foi avaliada conforme os critérios do NCIC-CTG, e foi verificada toxicidade retal aguda grau 3 ou 4 em 8,1% dos pacientes submetidos ao fracionamento convencional e em 13,5% daqueles que foram tratados com hipofracionamento. A toxicidade retal tardia foi de 2,8% no primeiro grupo e 4,3% no segundo, a toxicidade urinária aguda foi observada em 5,1% e 9,2% e crônica (grau 3 ou maior) em 3,2% e 2,6%, respectivamente. O que podemos observar é que as doses utilizadas são baixas, mesmo a dose biológica efetiva do grupo submetido ao hipofracionamento, comparando-se às empregadas atualmente. Apesar disso, a viabilidade deste esquema de fracionamento, associada à baixa toxicidade são animadoras, demonstrando a necessidade da realização de estudos com doses mais elevadas.

Muitos estudos, como os de Stromberg et al.,³² Mate et al.,³³ Pellizzon et al.,³⁴ e Martinez et al.³⁵ descrevem os resultados da utilização da braquiterapia de alta taxa de dose multi-fracionada como reforço à irradiação

externa como um tratamento com baixa incidência de toxicidade e aceitáveis índices de controle bioquímico. Porém, maiores inovações são observadas nos estudos de Martinez³⁶ e de Yoshioka^{37,38}, que descrevem a braquiterapia como monoterapia para o tratamento do câncer de próstata localizado. A primeira publicação de Yoshioka³⁷, descreve a toxicidade aguda desta modalidade em 22 pacientes submetidos à uma única inserção. O tratamento consistia de 8 frações de 6 Gy cada (DT = 48 Gy) nos 7 primeiros pacientes, e 9 frações de 6 Gy cada (DT = 54 Gy) nos demais pacientes, realizadas 2 vezes ao dia. Durante o período de tratamento os pacientes eram mantidos restritos ao leito por um período de 5 dias. Os autores não observaram toxicidades grau 3, seguindo os critérios do RTOG, neste grupo de pacientes. Metade dos pacientes (n = 11) apresentaram toxicidades graus 1 e 2 gastro-intestinais e gêmito-urinárias, após seguimento médio de 31 meses. Na segunda publicação realizada por este grupo³⁸, depois de um seguimento de 3 anos, os autores demonstram que entre os 43 pacientes tratados com esta modalidade, apenas 1 apresentou toxicidade tardia gastro-intestinal grau 2 e 4 pacientes apresentaram toxicidade tardia gastro-intestinal grau 1 (todos com sangramento retal). Nenhum outro tipo de toxicidade tardia foi descrito. Também foi realizada uma renovação acerca dos dados da toxicidade aguda, agora com maior número de pacientes, e o que se observa é manutenção dos resultados da publicação anterior, com a exceção de um caso de hematúria severa (grau 4 - RTOG). Neste artigo são publicados dados sobre os índices de sobrevida destes pacientes e o que se observa é uma sobrevida global de 94% e ausência de falha bioquímica de 55%. Além disso, verificam-se 13 casos de falha bioquímica, sendo 6 destes com evidências de eventos clínicos (metástases ósseas ou linfonodais). Este elevado número de casos de falhas bioquímicas pode estar associado à inadequada seleção de pacientes para o tratamento, uma vez que a maioria dos pacientes (28) apresentavam tumores classificados como de alto risco, enquanto que 10 apresentavam tumores de risco intermediário e apenas 5 pacientes apresentavam tumores classificados como baixo risco. A maior contribuição deste trabalho é a demonstração da praticidade, da viabilidade e da tolerância da braquiterapia como monoterapia para o câncer de próstata.

Martinez et al.,³⁶ em seu estudo fase 2, foram mais criteriosos na seleção dos pacientes. Apenas aqueles com diagnóstico de câncer de próstata classificados como baixo risco foram incluídos no seu protocolo de braquiterapia de alta taxa de dose como monoterapia.

Foi realizado tratamento em 41 pacientes, com 1 única inserção e 2 frações diárias de 9,5 Gy durante dois dias consecutivos, totalizando 38 Gy. Com um período de seguimento mínimo de 4 meses, nenhum paciente apresentou toxicidade aguda gastro-intestinal ou gêmito-urinária graus 3, 4 ou 5 (critérios RTOG), sendo observada toxicidade aguda grau 2 em 5 pacientes (gêmito-urinária em 3 e gastro-intestinal em 2 pacientes). A exemplo do trabalho de Yoshioka, é demonstrada a viabilidade e baixa toxicidade desta modalidade. Os resultados acerca da sobrevida e toxicidade tardia destes pacientes ainda não foram publicados.

EXPERIÊNCIA DA UNIVERSIDADE MCGILL

De maneira igualmente inovadora, porém ainda utilizando a braquiterapia como dose de reforço para a irradiação externa, foi iniciado em maio de 2001 o estudo da "McGill University", em Montreal, no qual os pacientes com tumores de próstata de risco intermediário (definição do RTOG) são submetidos à braquiterapia com alta taxa de dose em uma única fração de 10 Gy e, uma semana após, iniciam a irradiação externa hipofracionada, com dose total de 50 Gy em 20 frações de 2,5 Gy. Nenhum paciente recebeu hormonioterapia. Até o momento, 57 pacientes foram submetidos a este tratamento, e uma análise preliminar dos primeiros 25 pacientes demonstra que o tratamento é bem tolerado, com toxicidade aguda gêmito-urinária grau 3 em 2 pacientes, com recuperação completa da sintomatologia após adequado tratamento. Em um período de seguimento de 12 meses, nenhum paciente apresentou toxicidades gêmito-urinária ou gastro-intestinal. Foi observado que a resposta do PSA após o tratamento é mais rápida do que o previsto. Até o presente momento, apenas 1 caso de falha bioquímica foi registrado, em um paciente sem comprovação clínica de doença através de métodos radiológicos e 2 biópsias. Estes resultados são bastante encorajadores e podem levar a um melhor controle no tratamento dos tumores de risco intermediário. Um seguimento mais prolongado é obviamente necessário.

Baseado nos mesmos princípios, está sendo realizado o estudo sobre o hipofracionamento no câncer de próstata, utilizando a radioterapia externa somente. Os pacientes selecionados, com tumores de riscos baixo e intermediário, são tratados com dose total de 66 Gy em 22 frações diárias de 3 Gy, sem a utilização de hormonioterapia. O sistema de localização diária da próstata, que avalia a movimentação da próstata e minimiza erros e incertezas acerca do seu posicionamento, permite que a margem do volume alvo

de planejamento (PTV) seja de 7 mm a partir do volume de doença delimitado pela tomografia computadorizada (GTV). A análise inicial de 50 pacientes que finalizaram o tratamento de acordo com esta técnica e que possuem um tempo de seguimento mínimo de 6 meses, mostra que apenas 3 pacientes apresentaram toxicidade urinária aguda grau 3; nenhum paciente apresentou toxicidade gastro-intestinal aguda grau 3 (critérios RTOG). Nestes pacientes também pôde-se observar a resposta do PSA mais rápida do que o previsto. Os resultados de um número maior de pacientes, com maior tempo de seguimento, serão publicados em breve.

DISCUSSÃO

Desde o aumento no interesse sobre o índice α/β para o câncer de próstata, diversos estudos foram realizados com a intenção de demonstrar a viabilidade desta modalidade e muito tem-se discutido acerca do esquema ideal de hipofracionamento. Podemos verificar que a maioria dos resultados até aqui publicados não possuem tempo de seguimento longo o suficiente para uma adequada avaliação da eficácia desta modalidade e, principalmente, da sua toxicidade tardia. Entretanto, observamos que entre as publicações aqui analisadas, existe uma coerente preocupação com a delimitação precisa do volume de tratamento, o que é verificado, entre outros aspectos, pela seleção minuciosa dos pacientes a serem tratados. Este fato, associado à tentativa de fornecer margens menores durante o planejamento, visa reduzir o volume de órgãos normais, principalmente o reto, dentro do campo de tratamento. Enfatizamos, porém, que a redução cada vez maior das margens vem sendo realizada com segurança adequada, através da utilização de métodos de localização diária da glândula e correção da sua movimentação inerente.

Ressaltamos também a importância da precisa avaliação da equivalência biológica entre o fracionamento convencional e os esquemas alternativos, a fim de se evitar super-dosagem nos órgãos adjacentes ou doses insuficientes no volume tumoral. O conceito de Dose Biologicamente Efetiva (BED), já mencionado anteriormente, é um método clássico de comparação entre um esquema de fracionamento alternativo e fracionamento convencional. Podemos exemplificar mencionando o esquema de hipofracionamento utilizado por Mohan et al.²⁵, que realizaram o tratamento de seus pacientes com dose total de 70 Gy em 28 frações de 2,5 Gy durante 5,5 semanas. Isso, em termos de BED, corresponde a aproximadamente 78 Gy em 39 frações de 2 Gy, considerando-se o α/β para

cálculo igual a 3,5 Gy.

Recentemente, Fowler et al.³⁹ publicaram uma análise teórica acerca da sensibilidade ao fracionamento do câncer de próstata, na qual diversos esquemas de hipofracionamento hipotéticos são avaliados e comparados ao fracionamento convencional na dose de 2 Gy, assumindo valores para o índice α/β do câncer de próstata igual a valores entre 1 e 2 Gy e para complicações retais tardias entre 1 e 5 Gy. Entretanto, ao discutir a validade de sua avaliação, é citado o desconhecimento sobre o exato valor do α/β para as complicações retais em humanos, mas que o mesmo deve ser imputado na faixa entre 4 e 6 Gy, valor considerado acima do normal. Esta inversão nos valores dos índices α/β permite, teoricamente, que maiores doses hipofracionadas ofereçam melhores ganhos terapêuticos com índices de complicações constantes. Apesar deste estudo ser hipotético e repetir o que vem sendo discutido desde que foi demonstrado o aumento no interesse sobre o hipofracionamento, a consideração acerca do valor do índice α/β para os tecidos normais expostos a elevadas doses de radiação contribui para a elaboração do esquema ideal de hipofracionamento. Entretanto, ao ignorar o fator "tecnologia" para o tratamento de pacientes com câncer de próstata com o hipofracionamento, os autores incitam o uso de uma técnica de fracionamento que apresenta efeitos tardios ainda desconhecidos nos serviços de radioterapia que possuem limitações tecnológicas.

Contudo, apesar da maioria dos estudos ter sido idealizada antes do início da discussão sobre o baixo valor do índice α/β para o câncer de próstata, não existindo, até então, um racional adequado que justificasse sua realização, e contrariando as "lições das complicações" de Fletcher⁴⁰, os dados até agora obtidos demonstram que o hipofracionamento parece ser uma modalidade de tratamento segura e praticável, abrindo espaço para a avaliação de novos esquemas e servindo como base para a realização de estudos randomizados e prospectivos. Mais uma vez, é importante ressaltar que nos estudos mais recentes utilizando o hipofracionamento, as margens do PTV são reduzidas e torna-se necessária a utilização de métodos que permitam avaliar e corrigir o possível deslocamento diário da próstata.

Desta forma, podemos concluir que o hipofracionamento no câncer de próstata possui um racional específico e radiobiologicamente adequado. Apesar de ainda não ser conhecido o esquema ideal de fracionamento, estudos clínicos estão em andamento para que o índice terapêutico seja incrementado e as

toxicidades, aguda e tardia, reduzidas. Além disso, devemos lembrar que esta técnica apresenta o potencial de promover economia de recursos, ao mesmo tempo que se observa um número crescente de pacientes que necessitam de tratamento para esta doença, o qual seria realizado em um período de tempo menor, com conseqüente redução na espera para o início do mesmo.

REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute of Canada. Canadian cancer statistics 2003. Toronto (Canada): National Cancer Institute of Canada; 2003.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2003. American Cancer Society; 2003.
3. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2003. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2003.
4. Gunderson L, Teper JE. Clinical radiation oncology. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 763.
5. Duchesne GM. Radiation for prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2001;2(2):73-81.
6. Bagshaw MA, Cox RS, Hancock SL. Control of prostate cancer with radiotherapy: long-term results. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 2):1781-5.
7. Shipley WU, Prout GR Jr, Coachman NM, McManus PL, Healey EA, Althausen AF, et al. Radiation therapy for localized prostate carcinoma: experience at the Massachusetts General Hospital (1973-1981). *NCI Monogr*. 1988;(7):67-73.
8. Kessler B, Albertsen P. The natural history of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2003;30(2):219-26.
9. Pollack A, Horwitz EM, Movsas B, Hanlon AL. Mindless or mindful? Radiation oncologists' perspectives on the evolution of prostate cancer treatment. *Urol Clin North Am*. 2003;30(2):337-49.
10. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(23):3904-11.
11. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(4):747-8.
12. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(5):1095-101.
13. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(4):1021-31.
14. King CR, Mayo CS. Is the prostate alpha/beta ratio of 1,5 from Brenner & Hall a modeling artifact? *Int J Radiat Biol*. 2000;47(2):536-8.
15. Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 401-3.
16. Steel G. *Basic clinical radiobiology*. 3rd ed. Hodder Arnold; 2002. p. 147-57.
17. Brenner DJ. Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(2):315-6.
18. Kakehi Y. Watchful waiting as a treatment option for localized prostate cancer in the PSA era. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(1):1-5.
19. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, Oyen R, Van de Voorde W, Begg AC, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1067-70.
20. D'Souza WD, Thames HD. Is the alpha/beta ratio for prostate cancer low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):1-3.
21. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(1):6-13.
22. Fowler JF, Chappell RJ, Ritter MA. The prospects for new treatments for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(1):3-5.
23. Jones B, Dale RG, Finst P, Khaksar SJ. Biological equivalent dose assessment of the consequences of hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1379-84.
24. Lloyd-Davies RW, Collins CD, Swan AV. Carcinoma of prostate treated by radical external beam radiotherapy using hypofractionation. Twenty-two years' experience (1962-1984). *Urology*. 1990;36(2):107-11.
25. Mohan DS, Kupelian PA, Willoughby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with daily transabdominal ultrasound localization of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):575-80.
26. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28:335-41.
27. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Altsman KA, Willoughby TR. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(4):904-12.
28. Logue JP, Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP, Swindell R, Read G, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy in car-

- cinoma of the prostate: 5 year outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2 Suppl):189.
29. Duncan W, Warde P, Catton CN, Munro AJ, Lakier R, Gadalla T, et al. Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(2):203-10.
 30. Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, Botten RJ, Di Matteo AC, Roos DE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a Phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):943-55.
 31. Lukka H, Hayter C, Warde P, Morris J, Julian J, Gospodarowicz M, et al. A randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2 Suppl):S126.
 32. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F, et al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(1):161-71.
 33. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose-rate afterloading ¹⁹²Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(3):525-33.
 34. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, Fogaroli RC, Novaes PE, Maia MA, et al. Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2003;66(2):167-72.
 35. Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, Gustafson G, Kestin L, Kearney D, et al. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *J Urol.* 2003;169(3):974-9; discussion 979-80.
 36. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(1):61-9.
 37. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(3):675-81.
 38. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Oh RJ, Yamada Y, Tanaka E, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):213-20.
 39. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1093-104.
 40. Fletcher GH. Hypofractionation: lessons from complications. *Radiother Oncol.* 1991;20(1):10-5.
 41. Turesson I, Thames HD. Repair capacity and kinetics of human skin during fractionated radiotherapy: erythema, desquamation, and telangiectasia after 3 and 5 year's follow-up. *Radiother Oncol.* 1989;15(2):169-88.
 42. Denham JW, Hamilton CS, Simpson SA, O'Brien MY, Ostwald PM, Kron T, et al. Acute reaction parameters for human oropharyngeal mucosa. *Radiother Oncol.* 1995;35(2):129-37.
 43. Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M. Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up clinical study. *Radiother Oncol.* 1989;15(3):267-74.
 44. Deore SM, Shrivastava SK, Supe SJ, Viswanathan PS, Dinshaw KA. Alpha/beta value and importance of dose per fraction for the late rectal and recto-sigmoid complications. *Strahlenther Onkol.* 1993;169(9):521-6.
 45. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;76(4):453-62.
 46. Trott KR, Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Skolyszewski J. Dose-response curve and split-dose recovery in human skin cancer. *Radiother Oncol.* 1984;2(2):123-9.
 47. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Vejby Hansen P, von der Maase H, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol.* 1989;16(3):169-82.
 48. Rezvani M, Fowler JF, Hopewell JW, Alcock CJ. Sensitivity of human squamous cell carcinoma of the larynx to fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1993;66(783):245-55.
 49. Stuschke M, Thames HD. Fractionation sensitivities and dose-control relations of head and neck carcinomas: analysis of the randomized hyperfractionation trials. *Radiother Oncol.* 1999;51(2):113-21.
 50. King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):213-4.
 51. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):194-203.