

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Universidade de Coimbra

**Registo deformável de imagem em Planeamento de
Radioterapia usando o software *Velocity AI*:
Implicações no volume e na dose em doentes com
tumores de cabeça e pescoço.**



Tese orientada por:

Dr.^a Brígida Ferreira

Dr. Paulo Crespo

Tese supervisionada por:

Dr.^a Maria do Carmo Lopes

Tânia Maria Silva Marques

Julho 2013

Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença da Universidade de Coimbra e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

Aos meus pais e irmão.

Agradecimentos

As nossas realizações pessoais nunca são apenas nossas mas também daqueles que de certa forma contribuíram com pequenos e grandes gestos para as concretizar e, como tal, não poderia deixar de lhes agradecer:

Em primeiro lugar, à Dr.^a Maria do Carmo Lopes pelos conselhos, críticas e, em especial, pela partilha de conhecimentos e experiência científica, ensinamentos e dedicação; à Dr.^a Brígida Ferreira por ter acreditado nas minhas capacidades bem como pela disponibilidade, simpatia, compreensão e empenho que demonstrou na orientação deste trabalho; aos engenheiros físicos Tiago Ventura e Josefina Mateus fica uma palavra de gratidão pelas sugestões, questões científicas e apoio que me facultaram durante o desenvolvimento deste projecto; à médica radioncologista Dr.^a Leila Khouri pela participação na validação clínica das estruturas, e ao Dr. Paulo Crespo da FCTUC um agradecimento pela sua atenção e disponibilidade.

A todos os meus professores que fizeram parte da minha vida académica, em especial ao professor Dr. Miguel Morgado, coordenador do curso de Engenharia Biomédica da FCTUC, pela sua dedicação e interesse pelos seus alunos.

Um reconhecimento à minha colega Rita Sobrosa, com quem tive o privilégio de partilhar muitas horas de trabalho e lazer, pela capacidade de marcar de forma intensa cada dia deste meu último ano.

Um muito obrigado à Diana Mourão e Nuno Cantão que para além de colegas de curso e de casa se tornaram companheiros de vida. Fico imensamente grata por toda a força e apoio que me deram nestes cinco anos. A vossa amizade incondicional foi fundamental neste percurso.

A todos os que de algum modo contribuíram para ultrapassar esta etapa e que não foram especificamente designados mas que nem por isso foram esquecidos.

Por último, não poderia deixar de agradecer à minha família, em especial aos meus pais, pelos inúmeros sacrifícios que fizeram ao longo destes anos. Sem vocês nunca teria sido possível chegar até aqui.

Muito Obrigado!

Resumo

Em Radioterapia os tratamentos são planeados com base num conjunto de imagens de tomografia computadorizada (CT de planeamento) e nas estruturas nelas desenhadas pelo médico radioncologista (volumes-alvo e órgãos de risco). Durante as sessões diárias de tratamento, normalmente de segunda a sexta-feira durante 5-7 semanas, o posicionamento e a anatomia do doente deveriam reproduzir exactamente a geometria definida na CT de planeamento. Contudo, é comum em doentes com tumores de cabeça e pescoço ocorrerem modificações anatómicas (perda de peso, alteração na massa muscular e na distribuição de gordura, redução do volume tumoral). Como consequência irão ocorrer alterações na localização, forma e tamanho do tumor e dos órgãos de risco e, assim, desvios entre a dose inicialmente planeada e a dose fornecida diariamente ao doente. No caso de estes desvios serem significativos o sucesso do tratamento poderá ficar comprometido sendo necessário então adaptar ou replanear o tratamento para a nova anatomia do doente.

No IPOCFG uma das ferramentas que avalia estes desvios é o software *Velocity AI*. Trata-se de um programa que, para além de permitir o delineamento das estruturas anatómicas pelo médico radioncologista, realiza o registo deformável entre a CT de planeamento e a CT de controlo efectuada a meio do tratamento. Com base nesta deformação será possível quantificar as variações dos volumes-alvo e órgãos de risco, assim como, das respectivas doses.

Este projecto pretende, utilizando o software *Velocity AI* e considerando um conjunto predeterminado de doentes com tumores de cabeça e pescoço irradiados com técnicas de Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), estabelecer um procedimento para a realização do registo deformável de imagens entre a CT de planeamento e a CT de controlo. Numa segunda etapa, tem como objectivos determinar as variações de volume das estruturas anatómicas comparando o volume de planeamento com o volume deformado na CT de controlo; comparar a matriz de deformação da dose com a dose recalculada pelo sistema de planeamento; e, por último, estudar a diferença entre as doses inicialmente planeadas e as doses administradas a meio do tratamento, de forma a identificar quais os doentes que beneficiariam de um replaneamento do tratamento.

Os resultados obtidos com este projecto permitiram concluir que o protocolo estabelecido inclui a utilização para todas as estruturas anatómicas de uma ROI (*Region Of Interest*) a incluir o volume-alvo total mais os órgãos de risco circundantes (ROI_PTV-N) com a activação do filtro BONE. Ainda assim, é obrigatória uma validação clínica de todas as estruturas por um médico radioncologista após o registo deformável de imagens. Conclui-se que o *Velocity AI* é uma ferramenta eficaz na deformação das estruturas, no entanto não deve ser usado para avaliar dose. Existem doentes que

beneficiam com um replaneamento do tratamento e estes devem ser seleccionados sempre que for ultrapassada para cada estrutura anatómica a dose de tolerância.

Palavras-Chave: Registo deformável; IMRT; Planeamento em Radioterapia.

Abstract

Radiotherapy treatments are planned based on computed tomography images (planning CT) and delineated structures by the radiation oncologist (target volumes and organs at risk). During the daily treatment sessions, normally from Monday to Friday during 5-7 weeks, the position and anatomy of the patient should reproduce exactly the geometry defined in the planning CT. However, anatomical changes (weight loss, change in muscle mass and fat distribution, reduction of tumor volume) are common in patients with head and neck tumors. As a consequence changes in the location, shape and size of the tumor and organs at risk will occur, and thus, deviations between the initially planned dose and the dose delivered daily to the patient. In case these deviations are significant the treatment success may be compromised and it is necessary to adapt or to replan the treatment to the patient's new anatomy.

In IPOCFG one of the tools that evaluate these deviations is the Velocity AI software. This is a tool, which besides allowing the delineation of anatomical structures of interest, allows the deformable registration between the control CT, performed in the middle of treatment, and the planning CT. Based on this deformation it will be possible to quantify the variations of target volumes and organs at risk, as well as the respective doses.

This project intends, using the Velocity AI software and considering a predetermined set of patients with head and neck tumors treated with Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), to establish a procedure for the deformable registration between the planning CT and the control CT images. In a second stage, aims at determining variations in the structure's volume comparing the planning volume with the deformed volume in the control CT; to compare the deformed matrix dose by Velocity AI with the recalculated dose obtained by the treatment planning system; and, finally, to study the difference between planned doses and administered doses in the middle of the treatment, and so to identify which patients would benefit from replanning.

The results obtained in this project allowed to conclude that the established protocol includes the use, for all anatomical structures, of a ROI (Region Of Interest) that include the entire target volume plus the surrounding organs at risk (ROI_PTV-N) with the activation of the BONE filter. Even so the clinical validation for all deformed structures is mandatory by the radiation oncologist. In the second stage it was concluded that Velocity AI is an effective tool for the deformation of structures. However it cannot be used to evaluate dose. There are patients who benefit from replanning and these should be selected whenever the tolerance dose for each anatomical structure is exceeded.

Keywords: Deformable Registration; IMRT; Radiotherapy Planning.

Índice

Agradecimentos	VII
Resumo	IX
Abstract	XI
Índice de Figuras	XV
Índice de Tabelas	XVII
Índice de Gráficos	XVII
Acrónimos e Siglas	XIX
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Motivação.....	1
1.2 Objectivos	2
1.3 Organização da Dissertação.....	2
2 FUNDAMENTO TEÓRICO	3
2.1 Conceitos básicos	3
2.1.1 Objectivo clínico da Radioterapia.....	3
2.1.2 Tipos de Radioterapia.....	3
2.1.3 Definição dos volumes.....	4
2.1.4 Da dosimetria básica à dosimetria clínica	5
2.1.5 Cadeia de procedimentos em Radioterapia	9
2.2 Radioterapia de Intensidade Modulada	12
2.1 Radioterapia Guiada por Imagem	14
2.2 Radioterapia Adaptativa	15
2.3 Estado de Arte.....	15
3 MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1 Amostra	19
3.2 Unidade de Tomografia Computorizada (CT)	20
3.3 Sistema de Planeamento	22
3.4 Software de registo deformável.....	23
3.5 Acelerador Linear.....	28

3.6	Estabelecimento do protocolo da utilização do algoritmo do registo deformável de imagem	29
3.6.1	Estudo em casos clínicos	29
3.6.2	Estudo em fantomas	31
3.7	Estudo da variação do volume	33
3.8	Estudo da variação da dose	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1	Estabelecimento do protocolo da utilização do algoritmo do registo deformável de imagem	35
4.1.1	Estudo em casos clínicos	35
4.1.2	Estudos em fantomas	43
4.2	Estudo da variação do volume	49
4.3	Estudo da variação da dose	56
5	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICES	67
	APÊNDICE A – Código em MATLAB	67
	APÊNDICE B – Características dos doentes.....	70
	APÊNDICE C – Estudo da variação da dose: Tabelas.....	71
	APÊNDICE D – Estudo da variação da dose: Gráfico de barras.....	75

Índice de Figuras

Figura 1. Representação dos volumes e margens relativas à definição do volume-alvo. Adaptado de [7].	4
Figura 2. a) Fantoma de água motorizado [5]; b) Fantoma antropomórfico [9].	6
Figura 3. Curvas de rendimento em profundidade para feixes de fótons de diferentes energias, onde se evidencia a zona de <i>build-up</i> e o conseqüente efeito de poupança da pele [5].	7
Figura 4. (a) Exemplo de um DVH cumulativo para o alvo e estrutura crítica. Em (b) estão apresentados os DVHs cumulativos ideais. Adaptado de [11].	8
Figura 5. DVH diferencial e cumulativo para o PTV (<i>Planning Target Volume</i>) e PRV (<i>Planning Risk Volume</i>) e representação dos parâmetros dosimétricos. Adaptado de [12].	8
Figura 6. Principais etapas de um tratamento de Radioterapia.	9
Figura 7. Imobilização do doente com uma máscara termoplástica no IPOCFG.	9
Figura 8. Delineamento dos (a) volumes-alvo: tumor primário (vermelho), nódulos linfáticos de alto risco (rosa escuro) e baixo risco (rosa claro); (b) órgãos de risco: mandíbula (verde escuro), glândulas parótidas direita e esquerda (verde claro, azul), PRV-Medula (amarelo). Imagens retiradas do software <i>Velocity AI</i> correspondentes a um doente com tumor de cabeça e pescoço.	10
Figura 9. Esquema ilustrativo da distribuição de dose no tratamento de um PTV de forma côncava utilizando três campos de radiação IMRT. Adaptado de [16].	12
Figura 10. Acelerador linear <i>Oncor</i> do Serviço de Radioterapia do IPOCFG.	12
Figura 11. Colimador multi-folhas. Adaptado de [17].	13
Figura 12. Representação do perfil de dose obtido por uma sequência de <i>Step and Shoot</i> . Adaptado de [17].	13
Figura 13. Representação das lâminas para um campo IMRT em modo dinâmico [19].	14
Figura 14. Alterações dosimétricas nos volumes-alvo [25].	16
Figura 15. Comparação dos efeitos tardios para doentes com tumor de nasofaringe (estadio $T_xN_{2,3}$) com e sem replaneamento: 8 replaneados e 20 não replaneados [27].	17
Figura 16. Taxa de sobrevivência para doentes com e sem replaneamento (a) $T_{1,2}N_{0,1}$; (b) $T_xN_{2,3}$ [27].	17
Figura 17. Localização de algumas estruturas anatómicas da região cabeça e pescoço. Adaptado de [29].	19
Figura 18. Unidade de Tomografia Computorizada do serviço de Radioterapia no IPOCFG.	20
Figura 19. Características importantes das imagens CT. Adaptado de [31].	21
Figura 20. Escala de <i>Hounsfield</i> (HU) [33].	21
Figura 21. Janela do módulo de análise do <i>Oncentra</i> [34].	22
Figura 22. Ilustração da janela do software <i>Velocity AI</i> quando é seleccionado o separador “ <i>Imaging</i> ”.	23
Figura 23. Exemplo ilustrativo: Matriz de deformação. PR- Parótida, MED- Medula, PTV- Volume-alvo.	25

Figura 24. Definição da ROI no registo deformável.....	26
Figura 25. Filtros pré-definidos do software <i>Velocity AI</i> . Janela (a) sem a aplicação de qualquer filtro; (b) com o filtro BONE; (c) com o filtro HEAD.....	27
Figura 26. Ilustração dos três tipos de registo: a) Sem_ROI; b) ROI_PTV-N; c) ROI_Estrutura.....	30
Figura 27. Filtros pré-definidos do software <i>Velocity AI</i> aplicados no registo deformável.....	30
Figura 28. Estruturas de volumes conhecidos utilizadas no fantoma de areia.....	31
Figura 29. a) Fantoma antropomórfico; b) Referência (L) e Tumor (R); c) Parótida (vermelho) com acréscimo de 20% de volume (verde).....	32
Figura 30. Aquisição das imagens CT.....	32
Figura 31. Ilustração dos contornos relativos a cada um dos três registos para a mandíbula e para a parótida direita.....	37
Figura 32. Demonstração para a parótida esquerda dos contornos relativos a cada um dos registos. Validado com (a) ROI_PTV-N_BONE; (b) ROI_Estrutura_BONE.....	40
Figura 33. Ilustração do posicionamento da referência (L) e do tumor (R) no fantoma antropomórfico.....	45
Figura 34. Representação no fantoma antropomórfico da parótida acrescida de 20% do seu volume total.....	47

Índice de Tabelas

Tabela 1. Tipo de tumores de cabeça e pescoço nos doentes considerados para este trabalho.	19
Tabela 2. Algumas funcionalidades mais específicas do software <i>Velocity AI</i> [35].	24
Tabela 3. Características dos doentes.	33
Tabela 4. Selecção pela médica radioncologista quanto à melhor combinação de ROI e filtros.	40
Tabela 5. Volumes das estruturas medidos no IBILI.	43
Tabela 6. Deformação das estruturas da CT1 para a CT2 no <i>Velocity AI</i>	44
Tabela 7. Volumes (cm ³) correspondentes a cada uma das estruturas: Referência, Tumor, Parótida e Parótida acrescida de 20% do seu volume total.	44
Tabela 8. Registo deformável de imagem com diferentes espessuras de corte e FOV 500 mm, utilizando uma ROI_Estrutura, com e sem a aplicação do filtro BONE.	45
Tabela 9. Volumes deformados no <i>Velocity AI</i> sem a aplicação de ROI.	46
Tabela 10. Volumes deformados no <i>Velocity AI</i> considerando a ROI_Estrutura.	46
Tabela 11. Volumes deformados no <i>Velocity AI</i> sem a aplicação de ROI.	47
Tabela 12. Volumes deformados no <i>Velocity AI</i> considerando a ROI_Estrutura.	47
Tabela 13. Quadro-síntese: Estudo da dose para os órgãos de risco.	59
Tabela 14. Estudo da dose para o PTV-T, GTV-N, PTV-N1 e PTV-N2.	61
Tabela B. 1. Informação detalhada de cada doente.	70
Tabela C.1. 1. Cálculo da variação de dose máxima para a PRV-Medula.	71
Tabela C.2. 1. Cálculo da variação da dose média para a parótida ipsilateral.	72
Tabela C.3. 1. Cálculo da variação da dose quase máxima para o PTV-T.	73
Tabela C.3. 2. Cálculo da variação da dose quase mínima para o PTV-T.	74

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Reprodutibilidade do algoritmo do registo deformável de imagem no doente 2.	36
Gráfico 2. Volume absoluto da mandíbula (cm ³) na CT de planeamento e na CT de controlo após aplicação dos diferentes registos deformáveis. A barra preta representa o volume na CT de planeamento desenhado pela médica, a barra verde o volume deformado na CT de controlo sem a definição de qualquer ROI, a barra vermelha representa o volume deformado da mandíbula na CT de controlo com a definição da ROI_PTV-N e, por último, é representada a barra azul correspondente ao volume deformado da mandíbula na CT de controlo com a ROI definida apenas em torno da estrutura, neste caso da mandíbula.	38
Gráfico 3. Volume absoluto da PRV-Medula (cm ³) na CT de planeamento e na CT de controlo após aplicação dos diferentes registos deformáveis.	38
Gráfico 4. Volume absoluto da parótida direita (cm ³) na CT de planeamento e na CT de controlo após aplicação dos diferentes registos deformáveis.	39

Gráfico 5. Volume absoluto da mandíbula na CT de planeamento e na CT de controlo para o registo ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE.....	41
Gráfico 6. Volume absoluto da PRV-Medula na CT de planeamento e na CT de controlo para o registo ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE.....	42
Gráfico 7. Volume absoluto da parótida esquerda na CT de planeamento e na CT de controlo para o registo ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE.	42
Gráfico 8. Volume da mandíbula na CT de planeamento desenhado pela médica radioncologista (barra preta) e volume deformado da mesma estrutura na CT de controlo pelo <i>Velocity AI</i> (barra azul) considerando uma amostra de 30 doentes.....	49
Gráfico 9. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para a PRV-Medula.....	50
Gráfico 10. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para a parótida ipsilateral.....	51
Gráfico 11. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para a parótida contralateral.....	51
Gráfico 12. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para a tiróide. Para os doentes 2, 8, 23-28 esta estrutura não foi desenhada na CT de planeamento pela médica radioncologista, não sendo para estes representada qualquer barra no Gráfico 12.....	52
Gráfico 13. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para o PTV-T.....	53
Gráfico 14. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para as adenopatias. .	54
Gráfico 15. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para o PTV-N1.....	55
Gráfico 16. Dose máxima para a PRV-Medula. A barra azul corresponde à dose de planeamento. Esta também representa a dose de tolerância ou considerada aceitável pelo médico; a barra verde corresponde à dose de planeamento deformada para a CT de controlo pelo software <i>Velocity AI</i> ; e a barra vermelha corresponde à dose recalculada pelo sistema de planeamento Oncentra na CT de controlo. Nesta última, o plano inicial de tratamento foi importado para a nova CT e a dose recalculada pelo Oncentra. Assim, pode-se dizer que corresponde à dose fornecida ao doente no dia em que efectuou a CT de controlo.	57
Gráfico 17. Dose média na parótida ipsilateral.	58
Gráfico 18. Dose quase máxima ($D_{2\%}$) para o tumor primário (PTV-T).....	60
Gráfico 19. Dose quase mínima ($D_{98\%}$) para o tumor primário (PTV-T).....	60
Gráfico D.1. 1. Dose quase máxima para o GTV-N. A barra azul corresponde à dose de planeamento, a barra verde corresponde à dose de planeamento deformada para a CT de controlo pelo software <i>Velocity AI</i> ; e a barra vermelha corresponde à dose recalculada pelo Oncentra na CT de controlo.....	75
Gráfico D.1. 2. Dose quase mínima para o GTV-N.....	76
Gráfico D.2. 2. Dose quase mínima para o PTV-N1.....	77
Gráfico D.2. 1. Dose quase máxima para o PTV-N1.....	77
Gráfico D.3. 1. Dose quase máxima para o PTV-N2.....	78
Gráfico D.3. 2. Dose quase mínima para o PTV-N2.	78

Acrónimos e Siglas

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
ART	<i>Adaptive Radiotherapy</i>
CBCT	<i>Cone Beam Computed Tomography</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DVH	<i>Dose-Volume Histogram</i>
EPID	<i>Electronic Portal Imaging Device</i>
FOV	<i>Field Of View</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
HU	<i>Hounsfield Units</i>
IBILI	<i>Institute for Biomedical Imaging and Life Sciences</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IGRT	<i>Image Guided Radiotherapy</i>
IM	<i>Internal Margin</i>
IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>
IPOCFG	Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil
LINAC	<i>Linear Accelerator</i>
MLC	<i>Multileaf Collimator</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OAR	<i>Organ At Risk</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PRV	<i>Planning Organ at Risk Volume</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
ROI	<i>Region Of Interest</i>
SM	<i>Setup Margin</i>
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>

TPS *Treatment Planning System*

WL *Window Level*

WW *Window Width*

1 INTRODUÇÃO

1.1 Motivação

A Radioterapia é uma das modalidades fundamentais no tratamento do cancro sendo actualmente a terapêutica eleita em 60% dos casos clínicos nos doentes oncológicos [1]. Dentro das técnicas de tratamento em Radioterapia destaca-se a IMRT (do inglês *Intensity-Modulated Radiation Therapy*) caracterizada pela sua capacidade de, ao aplicar feixes de intensidade modulada, conformar a dose de prescrição ao volume-alvo com elevados gradientes. Tal permite maximizar a protecção dos tecidos normais circundantes ao tumor e assim permitir um escalonamento de dose no volume-alvo [2].

O grande número de órgãos de risco envolvidos no caso particular de tumores de cabeça e pescoço (por exemplo, glândulas parótidas, medula, tiróide, laringe, cavidade oral, etc.) torna esta uma patologia desafiante no que diz respeito à Radioterapia. No entanto, graças aos constantes avanços tecnológicos ao longo das últimas décadas, a qualidade dos tratamentos de Radioterapia tem melhorado significativamente.

No IPOCFG, em 2011, foi integrado o *Velocity AI*. Este software, objecto de estudo neste projecto, é uma ferramenta de auxílio no planeamento do tratamento de IMRT aos médicos radioncologistas. Trata-se de um programa que permite o delineamento das estruturas anatómicas de interesse (volumes-alvo e órgãos de risco) e realiza o registo deformável de imagens, por exemplo, entre a CT de planeamento e a CT de controlo efectuada a meio do tratamento. Com base nessa deformação permite quantificar as distorções das estruturas, assim como, as variações nas respectivas doses.

1.2 Objectivos

A presente dissertação tem como objectivos: (1) estabelecer um procedimento para a realização do registo deformável de imagens CT no *Velocity AI* considerando um conjunto predeterminado de casos tratados de tumores de cabeça e pescoço irradiados com técnicas de Radioterapia de Intensidade Modulada; (2) estudar as variações de volume das estruturas anatómicas comparando o volume de planeamento com o volume deformado na CT de controlo pelo *Velocity AI*; (3) verificar na CT de controlo se as doses deformadas pelo *Velocity AI* se aproximam das doses recalculadas pelo sistema de planeamento; (4) por último, identificar quais os doentes que beneficiariam de um replaneamento a meio do tratamento fazendo uma comparação entre as doses inicialmente planeadas e as doses fornecidas ao doente no dia em que é efectuada a CT de controlo.

1.3 Organização da Dissertação

Esta dissertação encontra-se dividida em 5 capítulos. O capítulo 1 é referente à introdução onde são apresentados os principais objectivos e motivações para a realização do projecto. No capítulo 2 são explicados os conceitos básicos em Radioterapia, como o objectivo clínico, tipos de radioterapia, definição de volumes, bem como os conceitos básicos de dosimetria. Acrescenta-se também uma breve descrição de cada etapa da cadeia de procedimentos em Radioterapia. Introduzem-se, ainda, os conceitos de IMRT, IGRT e ART. Por último, baseado numa pesquisa bibliográfica, é apresentado o estado de arte relativo à técnica de IMRT e ART. No capítulo 3 são apresentados os materiais utilizados para a realização do projecto bem como a metodologia usada onde são descritos, detalhadamente, todos os estudos efectuados. No capítulo 4 apresentam-se os resultados obtidos dos vários estudos e a respectiva discussão. No capítulo 5 são referidas as principais conclusões.

2 FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1 Conceitos básicos

2.1.1 Objectivo clínico da Radioterapia

A Radioterapia é uma especialidade clínica que consiste na administração controlada de radiação ionizante para uso terapêutico sendo, portanto, uma das modalidades fundamentais no tratamento do cancro [3].

Dependendo do estado clínico do doente e da patologia em causa (tipo, localização, extensão) o propósito da terapia difere. No caso de o tratamento apresentar intenção curativa o objectivo clínico baseia-se na eliminação das células tumorais de forma a obter um controlo tumoral permanente. Para tal, não só se irradia o tumor macroscópico, ou seja, clinicamente demonstrável, como também as zonas circundantes onde possa existir uma grande probabilidade de o tumor se estender. Por sua vez, se o tratamento tiver intenção paliativa, os objectivos são a prevenção e o alívio dos sintomas, por exemplo dor resultante do crescimento tumoral [4].

2.1.2 Tipos de Radioterapia

De acordo com a localização da fonte de radiação, classicamente encontram-se definidos dois tipos de Radioterapia: Braquiterapia e Radioterapia Externa.

- Braquiterapia – a fonte encontra-se posicionada no interior do corpo do doente no seio ou nas vizinhanças do tumor.

- Radioterapia Externa – a fonte de radiação situa-se externamente ao doente a uma distância cerca de 100 cm [5]. Para tumores de cabeça e pescoço a dose total varia entre os 60-70Gy e é administrada em pequenas fracções diárias (1.8-2Gy) ao longo das 5-7 semanas. Este fraccionamento de dose permite a recuperação dos danos nos tecidos normais entre fracções e, por isso, o aumento da dose total fornecida ao tumor [6].

2.1.3 Definição dos volumes

A fim de definir, de forma clara e inequívoca, como os tratamentos devem ser prescritos recorre-se à utilização de uma nomenclatura específica na definição dos volumes a irradiar e a proteger, de acordo com o que está decretado no ICRU (do inglês, *International Commission on Radiation Units and Measurements*) nos Reports 50, 62 e 83 [4,7,8].

- *Gross Tumor Volume (GTV)*: VOLUME TUMORAL - região visível ou palpável do tumor que pode ser observada através de diferentes exames de imagem médica.
- *Clinical Target Volume (CTV)*: VOLUME CLÍNICO - volume que engloba o GTV mais uma margem de forma a incluir a difusão microscópica local do tumor.
- *PTV (Planning Target Volume)*: VOLUME DE PLANEAMENTO - compreende o CTV com a adição de uma margem de segurança que considera as alterações do CTV resultantes do movimento interno dos órgãos (IM, do inglês *Internal Margin*) e as pequenas variações no posicionamento do doente (SM, do inglês *Setup Margin*) (Figura 1). O PTV assegura que a dose prescrita seja recebida por todo o CTV, sendo desta forma utilizado como volume-alvo para o planeamento do tratamento. O ICRU 62 recomenda que a dose no PTV não varie mais do que -5 a +7% do valor da dose prescrita.

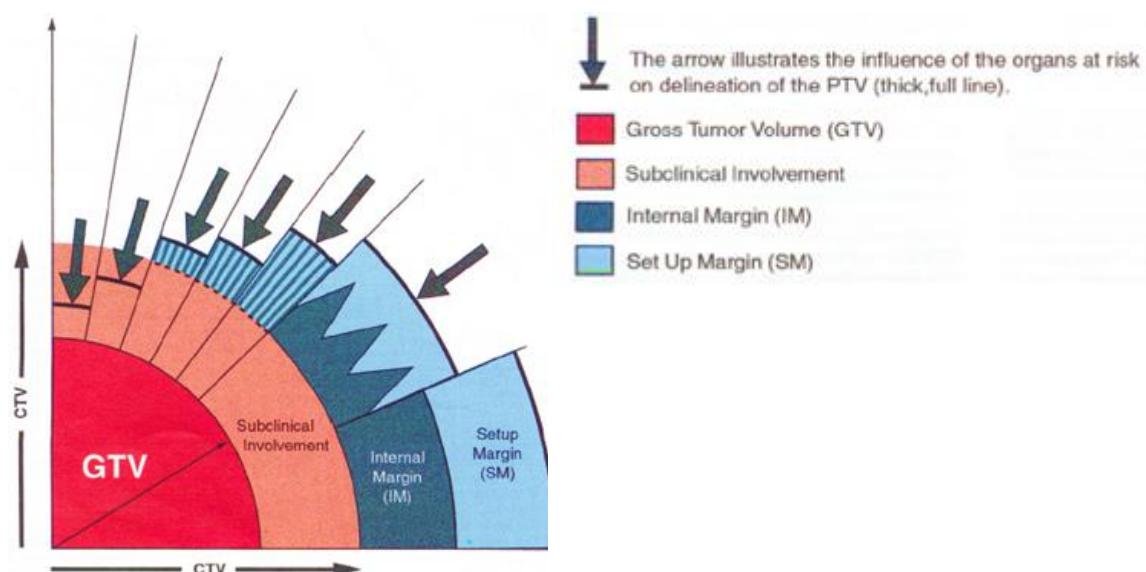


Figura 1. Representação dos volumes e margens relativas à definição do volume-alvo. Adaptado de [7].

Para além de ser fundamental definir os volumes a irradiar é necessário também definir os volumes a proteger, isto é, os tecidos normais que se encontram localizados próximos do tumor.

- *Organ at Risk (OAR):* ÓRGÃO DE RISCO - tecidos normais adjacentes ao volume a ser irradiado, cuja sensibilidade à radiação pode influenciar significativamente o planeamento do tratamento e/ou a prescrição da dose. Do ponto de vista funcional, podem ser classificados em:
 - **Órgãos de risco tipo série** (por exemplo, medula): o tecido consiste numa cadeia de unidades funcionais, sendo necessário que todas elas sejam preservadas de forma a garantir a funcionalidade do órgão;
 - **Órgãos de risco tipo paralelo** (por exemplo, glândulas parótidas): as unidades funcionais actuam independentemente entre si. Assim, afectando uma determinada parte do volume, tal não compromete por completo a função do órgão.

- *Planning Organ at Risk Volume (PRV):* VOLUME DE PLANEAMENTO DO ÓRGÃO DE RISCO- inclui o órgão de risco adicionado a uma margem de segurança cuja dimensão será função do movimento do órgão e incertezas no posicionamento do doente.

2.1.4 Da dosimetria básica à dosimetria clínica

Em Radioterapia são usados diversos tipos de fantomas¹. Os fantomas são usados na prática clínica para caracterizar, do ponto de vista de dose absorvida² num meio, o feixe de radiação produzido por um acelerador linear. São exemplos de fantomas, o fantoma de água cúbico representado na Figura 2. a) (o mais utilizado por se tratar de um meio facilmente disponível, com propriedades semelhantes ao músculo e a outro tipo de tecidos moles), os materiais sólidos de composição semelhante à água com densidade próxima a 1 g/cm³ (plásticos, poliestireno, água sólida, entre outros), assim como o fantoma antropomórfico (Figura 2. b)) [5]. Este último simula aproximadamente um corpo humano de estatura média cujo interior apresenta todas as formações ósseas auxiliando na determinação de doses em meios heterogéneos.

¹ Fantoma: todo o tipo de dispositivo que, para fins dosimétricos ou de controlo de qualidade, substitui o doente.

² Dose absorvida: energia média depositada por unidade de massa num certo volume elementar. É medida em gray (1Gy = 1J/kg).

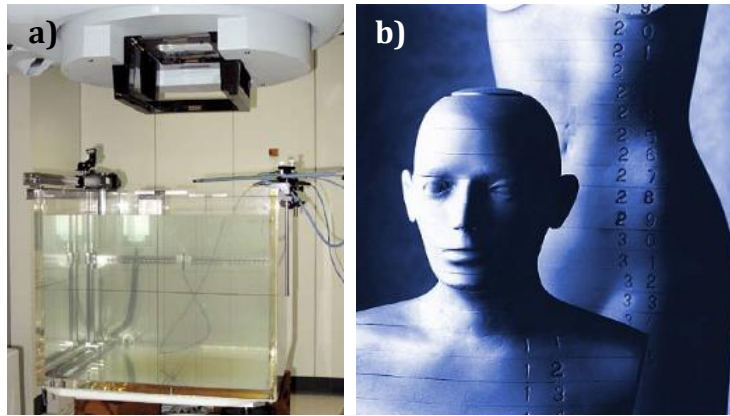


Figura 2. a) Fantoma de água motorizado [5]; b) Fantoma antropomórfico [9].

Quando um feixe de radiação incide num doente ou num fantoma, a dose absorvida vai variando à medida que o feixe penetra em profundidade. Tal variação vai depender de vários parâmetros: energia do feixe (quanto mais energético é o feixe, maior o poder de penetração); profundidade; tamanho do campo; distância à fonte; sistema de colimação do feixe, etc. Para caracterizar o feixe de radiação e efectuar a calibração de um aparelho de radioterapia procede-se ao cálculo da dose através da obtenção das curvas de rendimento em profundidade e dos perfis de dose para cada campo de irradiação, cada energia e cada tipo de radiação. No caso particular da calibração do acelerador linear, aparelho utilizado no tratamento de Radioterapia, a calibração é feita usualmente num fantoma de água cúbico (Figura 2. a)) [5].

Curvas de rendimento em profundidade e perfis x-y de dose

Através de curvas de rendimento em profundidade é determinada a variação da dose ao longo do eixo central do campo.

Na Figura 3 estão representadas curvas de rendimento em profundidade para feixes de fótons de diferentes energias. Verifica-se que quanto maior a energia do feixe de radiação maior o poder de penetração e, conseqüentemente, maior o débito de dose em profundidade. Os fótons interagem com a matéria produzindo electrões por ionização ou por produção de pares. A fluência de electrões e, por sua vez, a dose absorvida pela matéria aumentam com a profundidade até um certo ponto diminuindo à medida que os fótons são absorvidos. Em consequência, a dose absorvida inicialmente aumenta com a profundidade atingindo um máximo a partir do qual se verifica uma atenuação exponencial em profundidade. A região entre a superfície irradiada e a profundidade onde a dose atingiu o valor máximo é designada de região de *Build-up*. Quanto mais elevada é a energia da radiação, mais extensa é a região de *Build-up* – conduz ao efeito de poupança da pele [5].

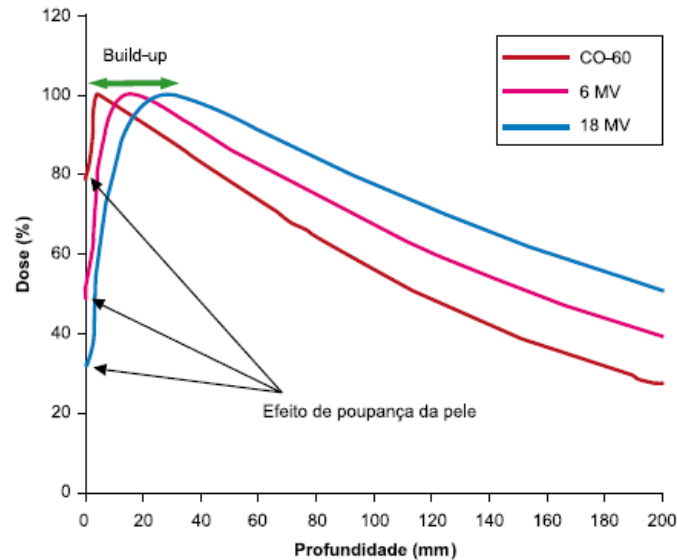


Figura 3. Curvas de rendimento em profundidade para feixes de fótons de diferentes energias, onde se evidencia a zona de *build-up* e o consequente efeito de poupança da pele [5].

Para além das curvas de rendimento em profundidade, a variação da dose é também determinada ao longo de planos perpendiculares ao eixo central a várias profundidades – Perfis x-y de dose. Adquiridos estes dados dosimétricos são calculadas as isodoses, linhas que passam por pontos de igual dose, sendo descrita a distribuição de dose absorvida no meio. Todo este conjunto de procedimentos conduz à obtenção de uma base de dados dosimétricos característica da unidade de tratamento. De seguida, estes dados básicos são transferidos para o sistema de planeamento computadorizado onde juntamente com a informação anatómica de cada doente adquirida a partir de um conjunto de imagens CT são calculadas as distribuições de dose em situações reais de tratamento – Dosimetria clínica (Planeamento) [5].

Histogramas Dose-Volume

Os histogramas de dose - volume (DVH, do inglês *Dose-Volume Histogram*) são ferramentas de estatística de dose fundamentais no planeamento do tratamento que permitem saber, por exemplo, que dose chega a determinado volume de uma dada estrutura anatómica [10]. Tais gráficos (Figura 4) são geralmente apresentados na forma de percentagem de volume (%) disposto no eixo das ordenadas em função da dose (Gy) no eixo das abcissas. O histograma ideal para o PTV seria considerar para 100% do seu volume a dose total de prescrição, enquanto que para os órgãos de risco o DVH ideal seria a não administração de qualquer valor de dose (Figura 4. b)).

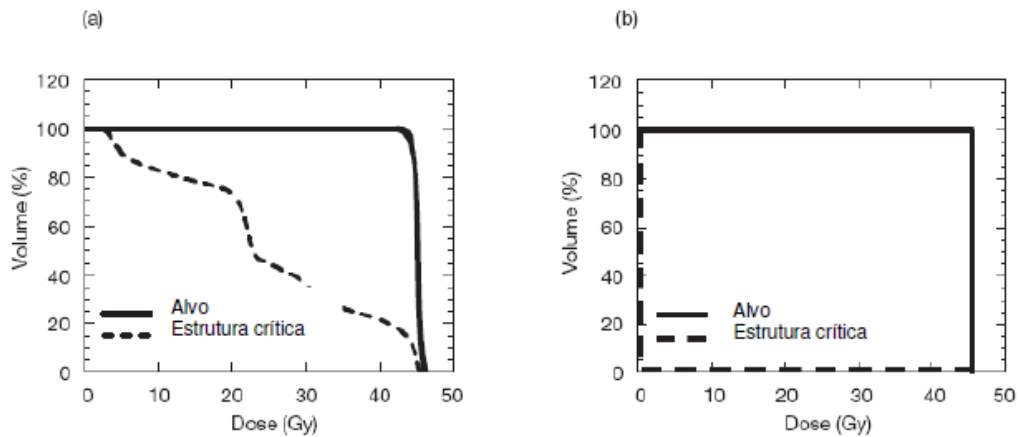


Figura 4. (a) Exemplo de um DVH cumulativo para o alvo e estrutura crítica. Em (b) estão apresentados os DVHs cumulativos ideais. Adaptado de [11].

Segundo o ICRU *Report 83* o estudo da distribuição de dose para os volumes-alvo e para os órgãos de risco é baseado na análise de diferentes parâmetros dosimétricos. Foi estabelecido o seguinte:

- A dose média (D_{med}) para um PTV é muito idêntica à dose mediana ($D_{50\%}$). Tal semelhança não se verifica necessariamente para os órgãos de risco.
- $D_{50\%}$ é a dose a considerar num PTV.
- Para estudar a distribuição de dose para órgãos de risco tipo série deve-se recorrer à dose máxima.
- Para estudar a distribuição de dose para órgãos de risco tipo paralelo é recomendado avaliar a dose média.
- Para os volumes-alvo (PTV) é também importante analisar a dose quase máxima, $D_{2\%}$, e a dose quase mínima, $D_{98\%}$.

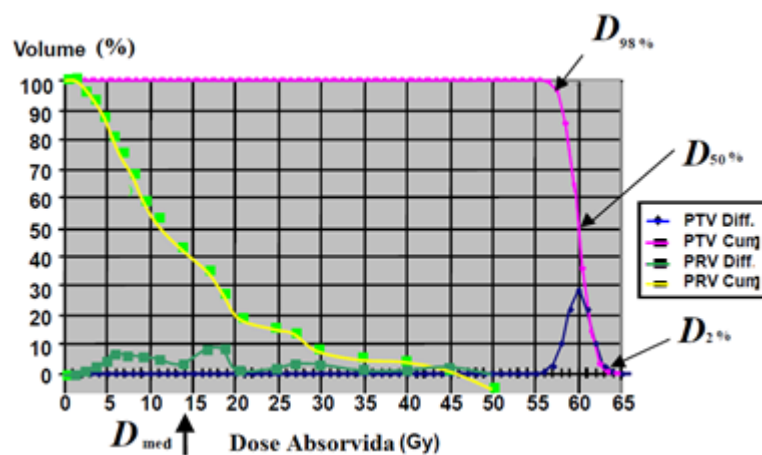


Figura 5. DVH diferencial e cumulativo para o PTV (*Planning Target Volume*) e PRV (*Planning Risk Volume*) e representação dos parâmetros dosimétricos. Adaptado de [12].

2.1.5 Cadeia de procedimentos em Radioterapia

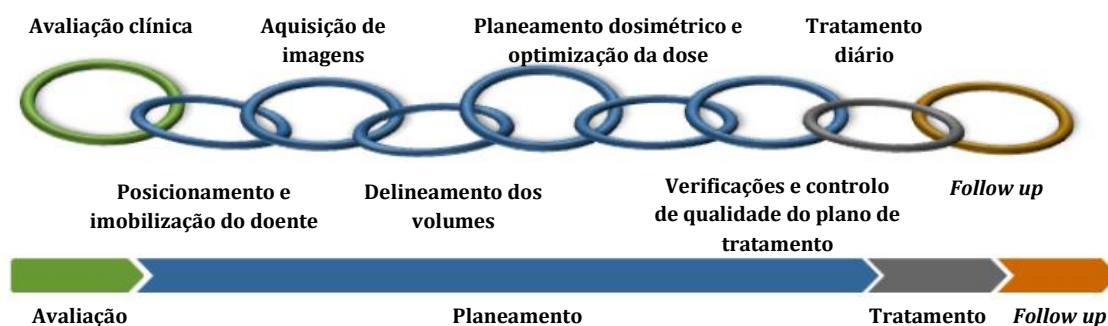


Figura 6. Principais etapas de um tratamento de Radioterapia.

a) Avaliação clínica

Na etapa de avaliação clínica é realizada uma consulta de decisão terapêutica onde é avaliado o estado geral do doente informando-o da terapia a adoptar, neste caso em particular a Radioterapia externa [13].

b) Posicionamento e imobilização do doente

A etapa seguinte consiste em definir o posicionamento e a imobilização do doente. Na maioria dos casos, o tratamento de Radioterapia é fornecido entre 25-35 fracções, cinco dias por semana. Para que a posição e a anatomia do doente reproduzam exactamente a geometria definida na CT de planeamento durante todo o processo de tratamento é fundamental a imobilização. No caso particular de doentes com tumores de cabeça e pescoço, estes são imobilizados com máscaras termoplásticas que são moldadas ao corpo do doente quando aquecidas (Figura 7).



Figura 7. Imobilização do doente com uma máscara termoplástica no IPOCFG.

c) Aquisição das imagens

Esta etapa consiste na aquisição de um conjunto completo de imagens CT (designada CT de planeamento) que fornecem um registo anatómico do doente. Estas imagens são usadas na fase de planeamento para o delineamento dos volumes-alvo e das estruturas críticas, servindo também de suporte para o planeamento dosimétrico. É importante referir que as imagens CT fornecem dados quantitativos, sob a forma de números de *Hounsfield* ou números CT, que quando convertidos em densidade electrónica relativamente à água permitem calcular a dose com correcção de heterogeneidade nos vários tecidos. Para além das imagens CT, podem ser adquiridas imagens de outras modalidades, tais como, imagens PET (do inglês, *Positron Emission Tomography*), SPECT (do inglês, *Single-Photon Emission Computed Tomography*), ou imagens por MRI (do inglês, *Magnetic Resonance Imaging*) [5].

d) Delineamento dos volumes

Uma vez adquirida a CT de planeamento, segue-se o delineamento dos volumes pelo médico radioncologista. São desenhados os volumes-alvo a irradiar e as estruturas críticas a preservar (Figura 8), sendo também nesta etapa definida a dose de prescrição e as restrições de dose.

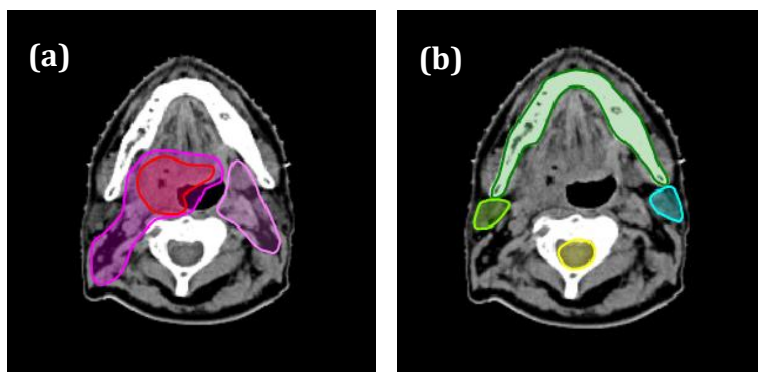


Figura 8. Delineamento dos (a) volumes-alvo: tumor primário (vermelho), nódulos linfáticos de alto risco (rosa escuro) e baixo risco (rosa claro); (b) órgãos de risco: mandíbula (verde escuro), glândulas parótidas direita e esquerda (verde claro, azul), PRV-Medula (amarelo). Imagens retiradas do software *Velocity AI* correspondentes a um doente com tumor de cabeça e pescoço.

e) Planeamento dosimétrico e optimização da dose

Uma vez realizado o delineamento dos volumes-alvo e dos órgãos de risco, as imagens CT de planeamento e as estruturas são enviadas para o sistema de planeamento. No sistema de planeamento o físico médico define as características dos campos de tratamento, isto é, a dimensão e forma do campo e a energia da radiação, e procede ao cálculo da dose até que se obtenha uma distribuição de dose aceitável. Neste caso o plano de tratamento foi optimizado usando um planeamento directo. No caso de tratamentos de Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), devido ao enorme número de variáveis a ser optimizadas tem de se recorrer ao planeamento com optimização inversa. Neste caso são primeiro definidos os objectivos do tratamento (dose limite,

restrições de dose-volume, parâmetros de ponderação) a fim que sejam otimizados os parâmetros do feixe que produzirão essa distribuição de dose, nomeadamente a fluência do campo de radiação [14,15].

Uma vez concluído o planeamento, segue-se a aprovação do plano de tratamento pelo médico radioncologista responsável pelo caso clínico onde são avaliados vários factores, tais como a distribuição de dose nos volumes-alvo e nas estruturas críticas.

f) Verificações e controlo de qualidade do plano de tratamento

Para tratamentos de IMRT baseados numa optimização inversa são realizados vários tipos de verificações antes e durante o tratamento. São assim realizados testes de verificação e de controlo de qualidade com o objectivo de garantir a fiabilidade na execução do tratamento para cada doente e a qualidade do fornecimento da dose.

g) Tratamento

É nesta etapa que se realiza o tratamento onde o doente é irradiado durante 5-7 semanas com pequenas fracções de radiação (1.8-2Gy), cinco dias por semana. No caso da técnica de IMRT ou sempre que se observem alterações anatómicas significativas é recomendada, após aproximadamente três semanas do início do tratamento, a realização de uma nova CT, designada de CT de controlo. É então realizado o registo deformável entre a CT de planeamento e a CT de controlo, e caso se obtenham para cada estrutura anatómica alterações significativas na distribuição de dose em relação ao planeado é recomendada a realização de um replaneamento.

h) *Follow up*

Durante o tratamento e após a conclusão do mesmo são realizadas consultas para avaliar os efeitos do tratamento, do ponto de vista do controlo tumoral e dos efeitos adversos que podem surgir.

2.2 Radioterapia de Intensidade Modulada

A IMRT é uma técnica de tratamento em Radioterapia caracterizada pela sua capacidade de, ao aplicar feixes de intensidade modulada, conformar a dose de prescrição ao volume-alvo com elevados gradientes. Tal permite maximizar a protecção dos tecidos normais circundantes ao tumor e permitir um escalonamento de dose no volume-alvo [2] (Figura 9). É especialmente recomendada para o tratamento de tumores com formas complexas, por exemplo formas côncavas e com estruturas críticas adjacentes.

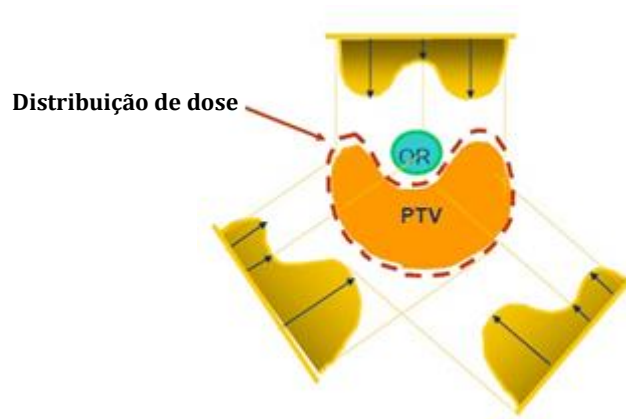


Figura 9. Esquema ilustrativo da distribuição de dose no tratamento de um PTV de forma côncava utilizando três campos de radiação IMRT. Adaptado de [16].

Aceleradores Lineares

O acelerador linear (LINAC, do inglês *Linear Accelerator*, (Figura 10)) é o equipamento usado para realizar os tratamentos de Radioterapia Externa. É um aparelho que usa ondas radio de elevada frequência para acelerar electrões, através de um tubo linear, a energias da ordem das dezenas de MeV. Este feixe de electrões de alta energia pode ser usado no tratamento de lesões superficiais, ou pode atingir um alvo para produzir, por interacção com os núcleos deste, raios X de alta energia para tratamento de tumores profundos [5].



Figura 10. Acelerador linear *Onconor* do Serviço de Radioterapia do IPOCFG.

Actualmente, um importante sistema de colimação do feixe de radiação é o colimador multi-folhas (MLC, do inglês *Multileaf Collimator*) (Figura 11) que se encontra acoplado ao acelerador linear e permite a conformação geométrica do feixe à forma do tumor. Incorpora entre 40 a 60 pares de finas lâminas de tungsténio, isto é, entre 80 a 120 lâminas, cuja largura ao isocentro³ pode variar entre os 3 e os 10 mm. Estas lâminas são independentes entre si porque cada uma possui um motor que a controla individualmente. É a partir deste dispositivo que é modulada a intensidade do feixe e são formados os respectivos mapas de fluência [5].



Figura 11. Colimador multi-folhas. Adaptado de [17].

Dependendo da forma como o colimador é utilizado, a técnica IMRT pode ser implementada em dois modos distintos:

➤ **IMRT em modo estático (*Step-and-Shoot*)**

Cada configuração do colimador multi-folhas designa-se de segmento. A dose resultante é a contribuição da dose fornecida por todos os segmentos (Figura 12). Desta forma, o mapa de fluência total corresponde à soma ponderada da dose distribuída em cada segmento.

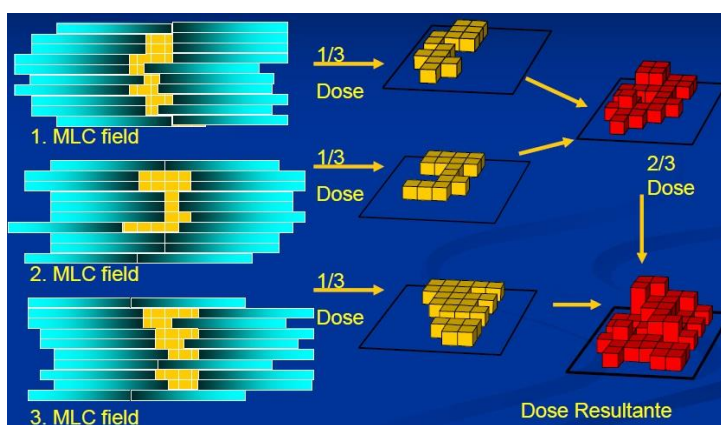


Figura 12. Representação do perfil de dose obtido por uma sequência de *Step and Shoot*. Adaptado de [17].

³ Isocentro: Ponto virtual no qual os eixos de rotação da gantry, da mesa de tratamento e dos colimadores se interceptam.

Neste modo, enquanto as lâminas do MLC se movem, o feixe de radiação encontra-se desligado e só quando a posição geométrica das lâminas é alcançada é que ocorre a irradiação. Este processo é repetido enquanto toda a sequência planeada é efectuada [18].

➤ **IMRT em modo dinâmico (*Sliding-Window*)**

No modo “*Sliding-Window*” os colimadores multi-folhas são dinâmicos e movem-se continuamente a diferentes velocidades durante a irradiação. Assim, tendo em conta a variação da velocidade e a distância entre as lâminas é obtido o mapa de fluência desejado (Figura 13) [18].

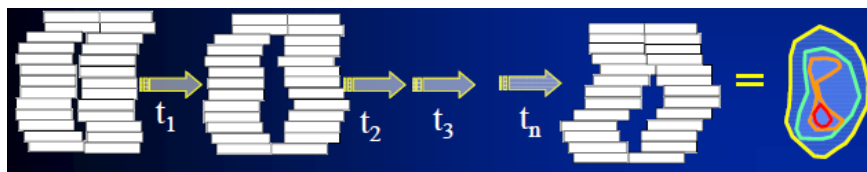


Figura 13. Representação das lâminas para um campo IMRT em modo dinâmico [19].

Comparado com o modo estático, esta técnica é mais exigente em termos de verificação e controlo de qualidade devido à grande sensibilidade no posicionamento das lâminas. Para além disso, exige a avaliação de outros factores como a velocidade das lâminas, manutenção da taxa de dose e o sincronismo com o mapa de fluência planeado, o que torna o processo mais complexo. Em contrapartida, esta técnica é mais rápida [20].

2.1 Radioterapia Guiada por Imagem

Os tumores podem sofrer alterações quanto à localização e forma entre e até mesmo durante os tratamentos. Como tal, são necessárias técnicas de IGRT (do inglês, *Image Guided Radiotherapy*), para detectar os desvios de posicionamento do doente e localizar a posição do tumor no dia do fornecimento do tratamento [21]. Caso o vector desvio se encontre dentro das tolerâncias estabelecidas para cada patologia o tratamento é realizado, caso contrário o doente é reposicionado e o processo repetido.

Na prática, são várias as metodologias que incorporam o conceito de Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT):

- **Imagem portal 2D (EPID, do inglês *Electronic Portal Imaging Device*):** A partir de duas imagens ortogonais 2D, permite visualizar estruturas anatómicas rígidas (ossos) ou marcas fiduciais, por exemplo implantes de ouro no tratamento do cancro da próstata, que são comparadas com uma imagem de referência. Permite, desta forma, detectar desvios de posicionamento que podem ser corrigidos antes da realização do tratamento [5].

- **Cone-Beam CT** (CBCT, do inglês *Cone Beam Computed Tomography*): Permite obter informação volumétrica por reconstrução 3D produzindo imagens que podem ser directamente comparadas com as imagens da CT de planeamento, permitindo efectuar, se necessário, correcções no posicionamento do doente [22].

2.2 Radioterapia Adaptativa

A Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) tem a capacidade de conformar elevadas doses nos volumes-alvo minimizando a dose nos órgãos de risco (OARs). O tratamento de radioterapia é planeado tendo como base um conjunto de imagens CT adquiridas antes do tratamento. No entanto, durante as 5-7 semanas de tratamento, modificações anatómicas (redução do volume tumoral, perda de peso, e alteração na massa muscular e na distribuição de gordura) podem induzir a subtis ou a grandes alterações na localização, forma e tamanho do tumor e órgãos de risco. Tal pode comprometer a qualidade do tratamento, ou seja, a dose que é fornecida ao doente irá diferir da dose que foi inicialmente planeada afectando desta forma o índice terapêutico. Por este motivo, surgiu a Radioterapia Adaptativa (ART, do inglês *Adaptive Radiotherapy*) – detecta as modificações que possam ocorrer no tumor e no doente em geral ao longo do tratamento. O replaneamento trata-se de uma estratégia adaptativa que tem a capacidade de criar planos adaptados à nova geometria do doente que podem compensar a baixa dosagem nos volumes-alvo e a alta dosagem nos órgãos de risco [23, 24].

2.3 Estado de Arte

Foram realizados vários estudos sobre IMRT e ART. Nestes foram avaliados a variação com o tempo do volume e da dose nos volumes-alvo e órgãos de risco em doentes com tumores de cabeça e pescoço. Foi também avaliada a importância do replaneamento no resultado do tratamento e na qualidade de vida dos doentes.

O estudo de *Mercè Beltran et al* [25] teve como objectivo avaliar as variações de volume e de dose nos volumes tumorais e órgãos de risco (OARs) durante os tratamentos de IMRT. Neste estudo recorreu-se a doentes com tumores de cabeça e pescoço que sofreram alterações anatómicas significativas devido à redução tumoral e perda de peso. Durante o tratamento, foram adquiridas imagens CT, na 15^a (CT₁₅) e 25^a (CT₂₅) fracções. Para os volumes-alvo (GTV, PTV2, PTV1), a dose quase máxima, D_{2%}, apresentou um aumento mais significativo na 25^a fracção. Pelo contrário, a dose a cobrir 95% e 98% do seu volume diminuiu significativamente na CT₁₅ (Figura 14).

Target Volume		$D_{2\%}$		$D_{50\%}$		$D_{95\%}$		$D_{98\%}$	
		Mean ^a (SD)	<i>p</i>	Mean (SD)	<i>p</i>	Mean (SD)	<i>p</i>	Mean (SD)	<i>p</i>
GTV	CT _{plan}	111.4 (3)		107.1 (2.5)		103.7 (2)		103.0 (1.7)	
	CT ₁₅	112.6 (3.7)	0.145	107.7 (2.7)	0.094	103.3 (2.8)	0.491	101.2 (4.3)	0.158
	CT ₂₅	113.7 (4.7)	0.006	108.2 (2.7)	0.001	104.3 (2.5)	0.375	103.4 (2.5)	0.616
PTV2	CT _{plan}	110.3 (3.1)		105.1 (1.7)		100 (0)		97.6 (1.3)	
	CT ₁₅	112.1 (4.6)	0.036	105.1 (2.7)	0.913	96.4 (7)	0.012	92.0 (9.3)	0.003
	CT ₂₅	112.6 (4.7)	0.008	105.8 (2.3)	0.109	98.9 (3.6)	0.414	95.8 (5)	0.348
PTV1	CT _{plan}	127.0 (6.4)		111 (4.5)		101.2 (3)		98.2 (2.8)	
	CT ₁₅	130.0 (6.9)	<0.001	111.3 (5.7)	0.615	96.7 (6.7)	0.05	90.3 (11)	0.002
	CT ₂₅	130.8 (6.8)	<0.001	111.6 (5.5)	0.373	97.1 (7)	0.01	91.5 (11)	0.008

^a All values are averaged percentages of D_{pres} for each PTV and standard deviation (SD). D_V absorbed dose that covers the fractional volume V. A value of $p < 0.05$ is statistically significant. The prescribed volume was 95% of PTV2 so $D_{50\%}$ values are higher than $D_{95\%}$. For PTV1, $D_{50\%}$ and $D_{2\%}$ are high because of the influence of high dose areas close to PTV2.

Figura 14. Alterações dosimétricas nos volumes-alvo [25].

Relativamente às glândulas parótidas, estas mostraram uma redução média progressiva de volume cerca de 22% na CT₁₅ e de 30% na CT₂₅, correspondendo a uma redução média de 1.4% por dia de tratamento. Em termos de variação dosimétrica, a dose média nas glândulas parótida ipsilateral e contralateral ao fim da 25^a fracção aumentou cerca de 4.7% e 6.1%, respectivamente. A dose quase máxima na medula aumentou cerca de 2.5% (1.8Gy) na CT₁₅. Em síntese, verificou-se assim uma perda de cobertura de dose nos volumes-alvo e uma sobredosagem nas estruturas críticas. A magnitude das consequências dosimétricas pode depender de várias variáveis, incluindo a localização do volume-alvo, a proximidade dos OARs ao volume-alvo e o gradiente de dose local.

No estudo efectuado por *Wei Wang et al* [26] baseado numa amostra de 28 doentes com carcinoma de nasofaringe tratados com IMRT e submetidos a replaneamento antes da 25^a fracção, as doses nos volumes-alvo aumentaram e as doses nas estruturas críticas diminuíram. Nas parótidas as alterações de dose sofridas estavam relacionadas com o grau de redução dos tumores primários e com as perdas de volume das glândulas parótidas durante o tratamento. Tal estudo foi importante para concluir que a realização de uma nova CT e o replaneamento antes da 25^a fracção para doentes específicos são úteis para identificar alterações dosimétricas e assim assegurar adequadas doses nos volumes-alvo e nos tecidos saudáveis.

Para doentes que apresentavam grandes nódulos linfáticos e que foram submetidos a replaneamento a equipa de *Liang Zhao et al* [27] verificou uma menor incidência dos efeitos tardios, como a xerostomia e os danos na mucosa (Figura 15), quando comparados com doentes não replaneados. Concluíram também que o replaneamento é fundamental para doentes com carcinoma de nasofaringe T_xN_{2,3} (num estadio avançado) porque a taxa de sobrevivência aumenta significativamente (Figura 16). Tal replaneamento já não é tão importante para doentes T_{1,2}N_{0,1} (num estadio inicial), sendo o replaneamento recomendado apenas para doentes específicos.

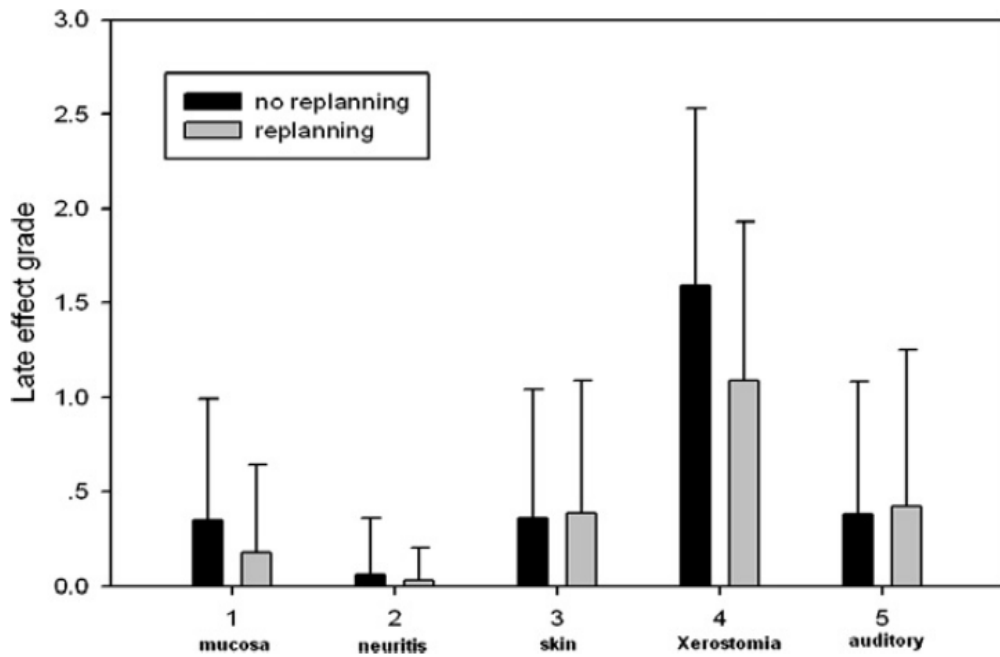


Figura 15. Comparação dos efeitos tardios para doentes com tumor de nasofaringe (estadio $T_xN_{2,3}$) com e sem replaneamento: 8 replaneados e 20 não replaneados [27].

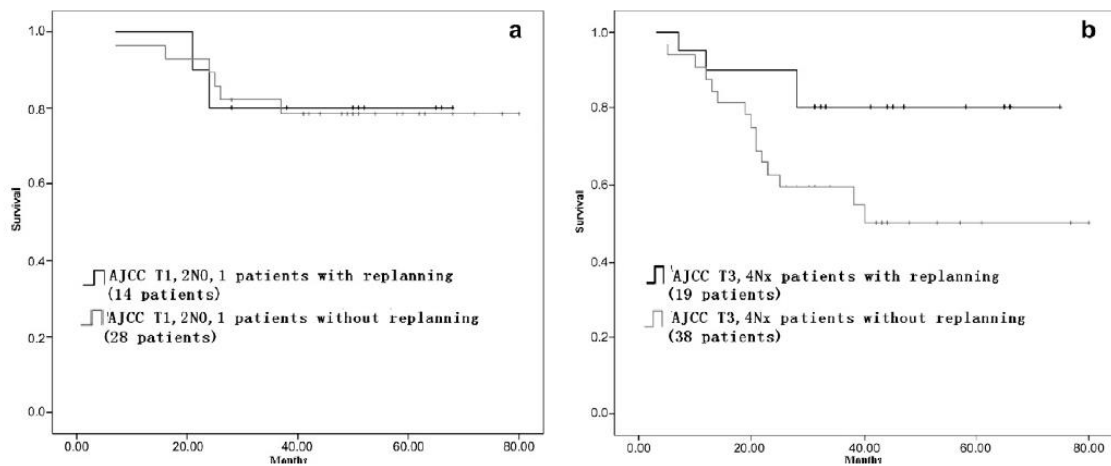


Figura 16. Taxa de sobrevivência para doentes com e sem replaneamento (a) $T_{1,2}N_{0,1}$; (b) $T_xN_{2,3}$ [27].

Segundo um estudo realizado por *Haihua et al*, [28] doentes replaneados tiveram estatisticamente e clinicamente melhorias significativas na qualidade de vida quando comparados com doentes não replaneados. Para estes últimos foram observadas complicações na fala, dificuldade de mastigação e deglutição, perda de cabelo e os efeitos psicológicos associados com a perda de função e com a alteração da imagem do corpo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são caracterizados os materiais utilizados para a realização deste projecto: uma amostra de doentes com tumores de cabeça e pescoço tratados com técnicas de IMRT, a unidade de tomografia computadorizada, o sistema de planeamento *Oncentra*, o software de registo deformável *Velocity AI*, e por último, o acelerador linear. Numa segunda etapa é apresentada a metodologia usada onde são descritos, detalhadamente, todos os estudos efectuados.

3.1 Amostra

Ao longo deste trabalho foram seleccionados doentes com tumores de cabeça e pescoço tratados com IMRT. Diferenciavam-se quanto ao tipo de tumor (Tabela 1 e Figura 17), ao estadio (I, II, III, IV)⁴, ou se foram ou não replaneados.

Tabela 1. Tipo de tumores de cabeça e pescoço nos doentes considerados para este trabalho.

Tipo de tumores de cabeça e pescoço
Nasofaringe
Orofaringe
Hipofaringe
Cavidade Oral
Língua
Laringe
Metastizações Cervicais

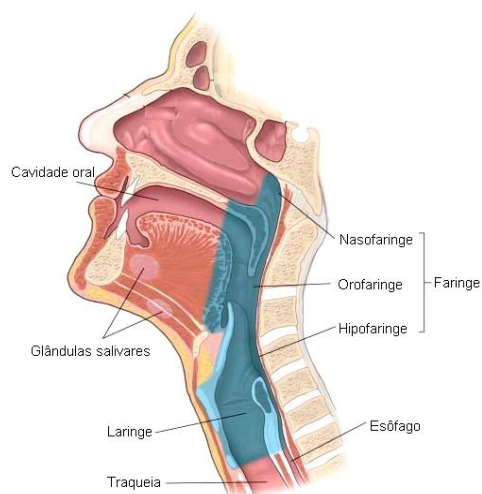


Figura 17. Localização de algumas estruturas anatómicas da região cabeça e pescoço. Adaptado de [29].

⁴ I, II – estadios iniciais; III, IV – estadios avançados.

3.2 Unidade de Tomografia Computorizada (CT)

Antes do tratamento todos os doentes foram posicionados em decúbito dorsal e imobilizados com uma máscara termoplástica de cabeça-ombros (Figura 7), sendo posteriormente adquirido um conjunto de imagens de tomografia computadorizada para planeamento (CT de planeamento). A meio do tratamento, após aproximadamente 3 semanas, foi efectuada uma nova CT, designada CT de controlo, utilizada para, em comparação com a primeira, estudar a resposta da doença ao tratamento e se as alterações anatómicas implicam a necessidade de um replaneamento.

As imagens CT obtidas para cada doente foram assim adquiridas num tomógrafo, modelo *Somatom Sensation Open* da *Siemens*, representado na Figura 18.



Figura 18. Unidade de Tomografia Computorizada do serviço de Radioterapia no IPOCFG.

Características das imagens CT

De entre as características de uma imagem CT relevantes para este estudo destacam-se (Figura 19):

- **Pixels:** área de dimensão finita da imagem. A cada pixel é atribuído um valor numérico denominado número de CT correspondente à média da absorção dos tecidos nesse volume infinitesimal;
- **Matriz:** constituída por um conjunto de pixéis, por exemplo 512 x 512; Quanto maior o número de pixéis numa matriz melhor é a sua resolução espacial;
- **Voxel:** menor volume tridimensional de uma imagem CT. O volume do voxel é o produto da área do pixel pela espessura do corte;
- **Campo de visão (FOV, do inglês *Field Of View*):** diâmetro da área a ser estudada. A um FOV pequeno está associado uma maior resolução espacial da imagem [30].

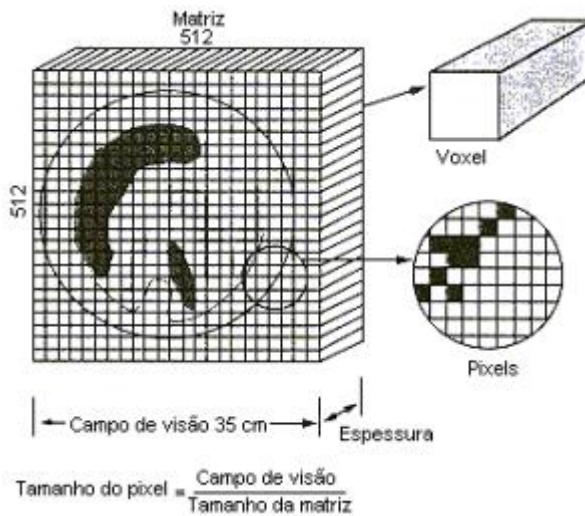


Figura 19. Características importantes das imagens CT. Adaptado de [31].

Uma imagem de tomografia computadorizada (CT) representa o mapeamento do coeficiente linear de atenuação de uma dada secção do corpo do doente (μ_t [cm^{-1}]). Estes coeficientes comparados com o valor de atenuação da água (μ_a) são inseridos numa escala de valores denominados unidades de *Hounsfield* (HU, do inglês *Hounsfield Units*) (Equação 1).

$$\text{HU} = 1000 \frac{(\mu_t - \mu_a)}{\mu_a} \quad \text{Equação 1}$$

A gama de valores da escala representada abaixo é na ordem de 2000 HU, sendo que -1000 representa o ar e +1000 o tecido ósseo (Figura 20), mas existem sistemas CT cuja gama é superior, na ordem dos 4000 HU. Cada número CT representa um nível de cinzento [32,33].

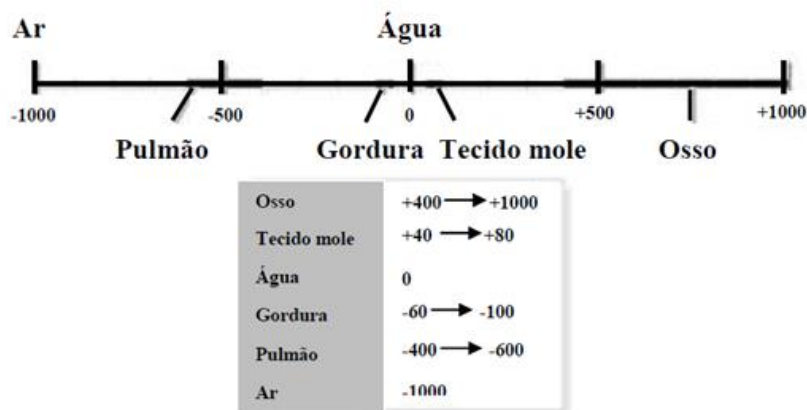


Figura 20. Escala de *Hounsfield* (HU) [33].

Desta forma, a imagem CT tem como principal vantagem o facto de permitir distinguir com boa resolução espacial dois tecidos, tratando-se de um dos principais métodos de diagnóstico por imagem para avaliação de estruturas anatómicas.

3.3 Sistema de Planeamento

Os sistemas de planeamento computadorizado consistem numa série de ferramentas que contêm dados relativos às características do acelerador linear e dos feixes que este é capaz de produzir e têm a capacidade de os processar em conjunto com as imagens CT obtidas do doente, de modo a obter uma distribuição teórica das doses nas zonas a irradiar. São softwares que utilizam algoritmos de cálculo e de processamento de imagem bastante elaborados.

O sistema de planeamento utilizado para delineamento, planeamento e avaliação do plano de tratamento de Radioterapia no IPOCFG é o software *Oncentra*, instalado em 2006. Uma vez importadas para este sistema a CT de planeamento juntamente com as estruturas anatómicas delineadas, procede-se ao planeamento com optimização inversa. Para planeamentos de IMRT inversa são assim primeiro definidos os objectivos de prescrição (dose limite, restrições de dose-volume, parâmetros de ponderação) e determinados os parâmetros do feixe de radiação (dimensão e forma dos campos e energia de radiação). Após esta definição é otimizada a distribuição de dose (Figura 21).

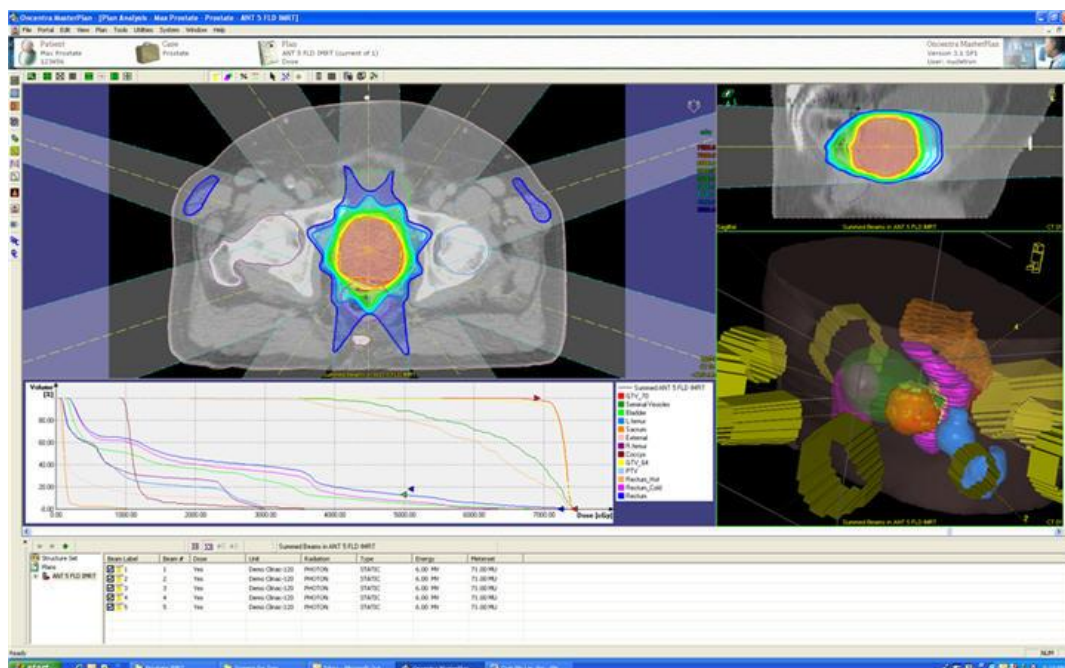


Figura 21. Janela do módulo de análise do *Oncentra* [34].

3.4 Software de registo deformável

O *Velocity AI*, desenvolvido por *Velocity Medical Solutions* (Estados Unidos da Georgia, Atlanta), trata-se de um software de tratamento de imagem introduzido na prática clínica no IPO de Coimbra em Setembro de 2011 (Figura 22).

Tendo em conta o objectivo central deste projecto, que consiste em testar o software *Velocity AI* quanto ao registo deformável de imagens (deformação de estruturas e de dose), segue-se, de uma forma sucinta, a explicação das suas principais funcionalidades que estiveram por detrás da concretização deste trabalho (Tabela 2).

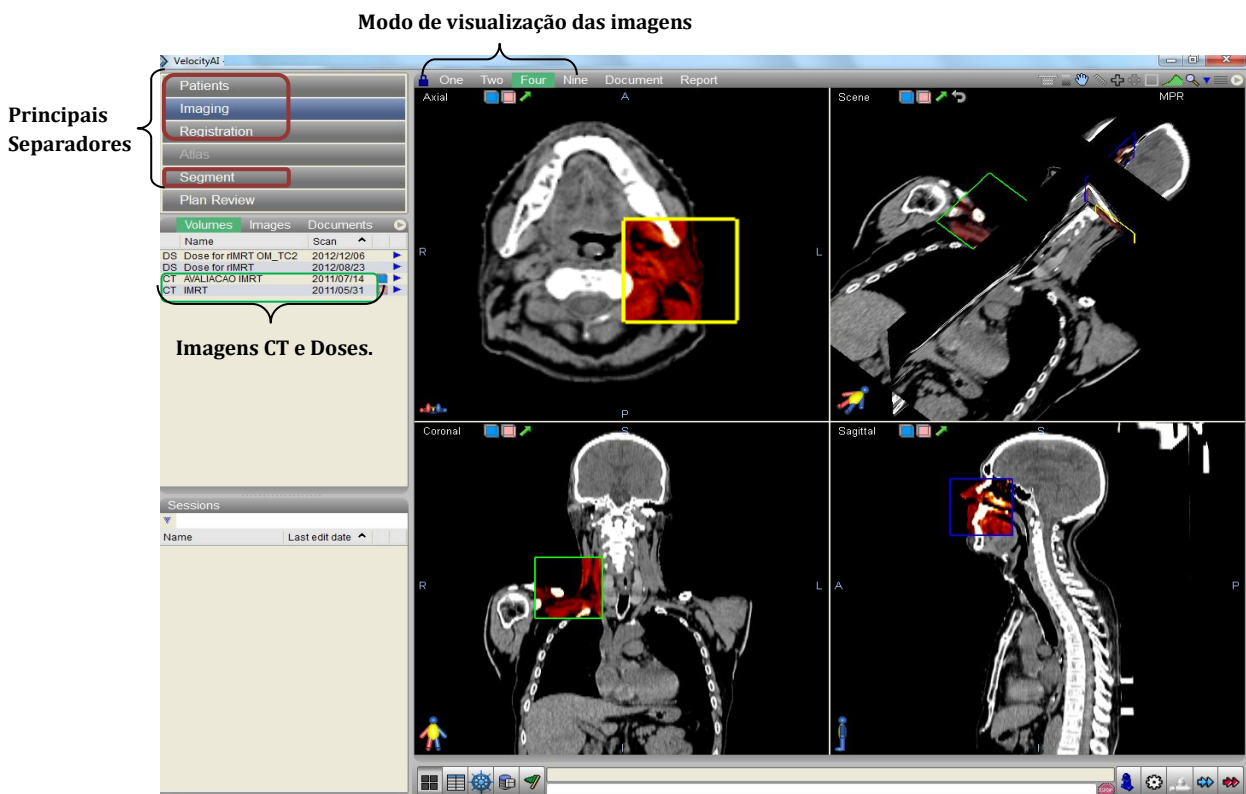
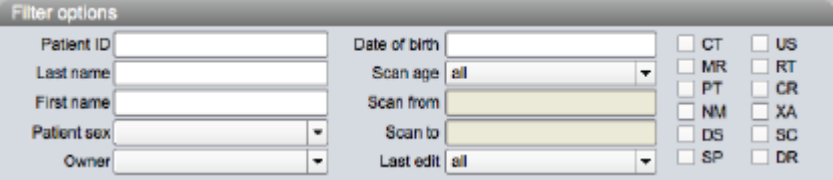
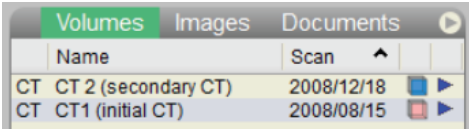
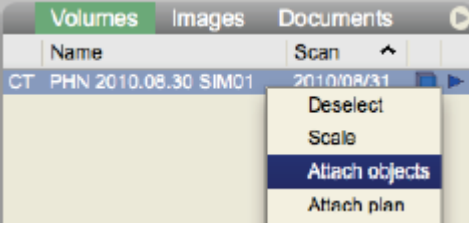
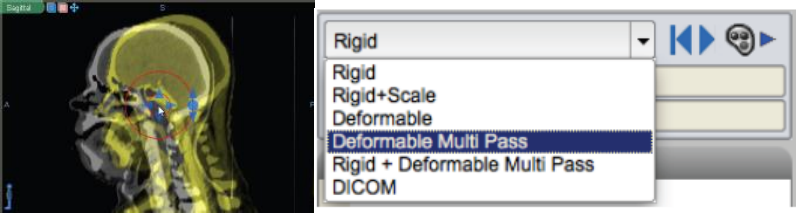
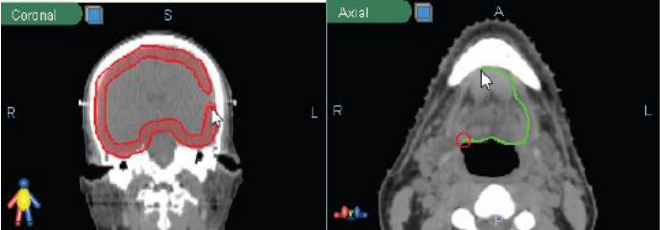


Figura 22. Ilustração da janela do software *Velocity AI* quando é seleccionado o separador "Imaging".

Principais separadores do software *Velocity AI*

Tabela 2. Algumas funcionalidades mais específicas do software *Velocity AI* [35].

<p>Patients</p>	<p>Pesquisar um determinado doente através do seu ID (número de identificação), primeiro ou último nome.</p> 
<p>Imaging</p>	<p>Importar para cada doente as ferramentas necessárias ao estudo (ex. CT de planeamento, CT de controlo, dose de planeamento, etc).</p> <p>Indicar qual a CT secundária (ex. CT de planeamento, que apresenta os contornos das estruturas de interesse) e qual a CT primária (ex. CT de controlo, para a qual se pretende fazer a deformação);</p>  <p>Importar as estruturas desenhadas inicialmente pelo médico radioncologista na CT de planeamento para o separador <i>Segment</i>.</p> 
<p>Registration</p>	<p>Efectuar o registo manual, rígido e deformável das imagens CT;</p> 
<p>Segment</p>	<p>Delineamento, edição das estruturas de interesse pelo médico radioncologista.</p> <p>Determinar o volume total e a dose máxima, média e mínima de uma dada estrutura.</p> 

➤ **Registo de imagens – Deformação das estruturas e de dose**

O *Velocity AI* tem a capacidade de efectuar o registo de imagens de diferentes modalidades (ex. CT-MRI) ou da mesma modalidade (ex. CT-CT). No caso particular deste projecto, pretende-se estudar o registo deformável entre a CT de planeamento e a CT de controlo. Para tal, após um registo manual, rígido e deformável, analisa-se a deformação sofrida relativamente à segunda CT. A deformação aplicada às estruturas de interesse (volumes-alvo e OARs) ou à matriz de dose tem como base a matriz de deformação. O desempenho do registo deformável utilizando o software *Velocity AI* é da ordem de segundos.

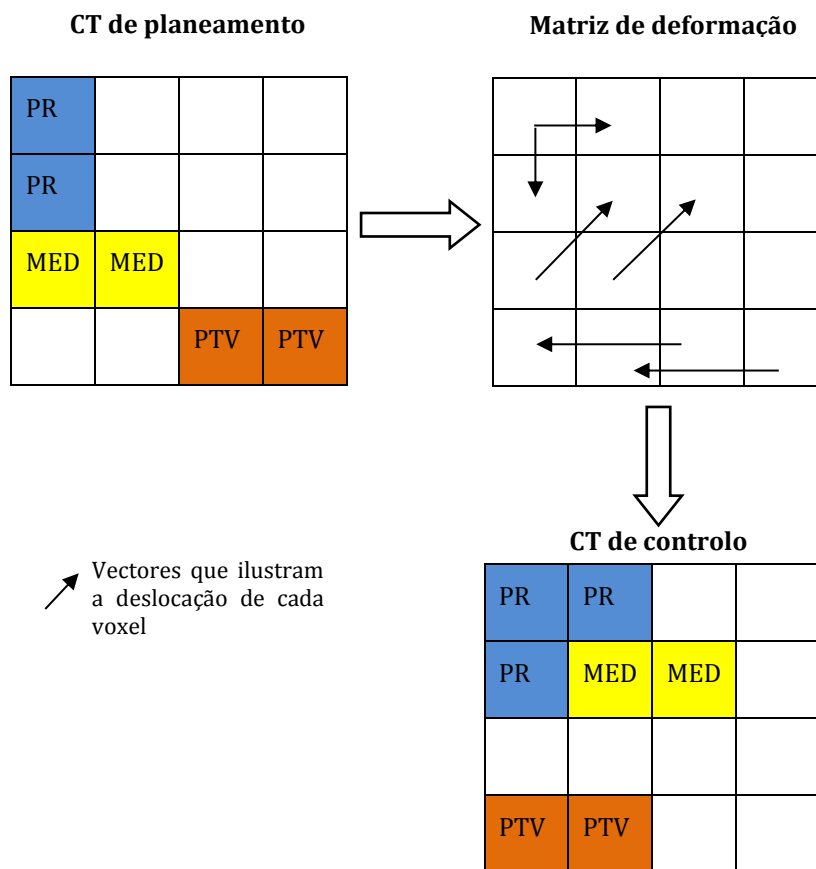


Figura 23. Exemplo ilustrativo: Matriz de deformação. PR- Parótida, MED- Medula, PTV- Volume-alvo.

Uma imagem CT é composta por uma matriz quadrada cujo tamanho varia entre 256 x 256 e 1024 x 1024 pixéis, sendo que as matrizes mais comuns são de 512 x 512 [30]. Desta forma, ao efectuar o registo entre imagens CT vai estabelecer-se uma correspondência espacial, isto é, cada voxel da CT de planeamento vai corresponder a um voxel particular na CT de controlo. Portanto, qualquer deformação que se possa verificar entre as imagens CT vai ser quantificada por uma matriz de vectores, cuja direcção e comprimento destes vão ser indicadores da deformação sofrida (Figura 23). Dado que estes são algoritmos de deformação ainda em desenvolvimento o registo das imagens poderá não ser perfeitamente preciso e, conseqüentemente, haverá incertezas associadas.

➤ Definição da região de interesse

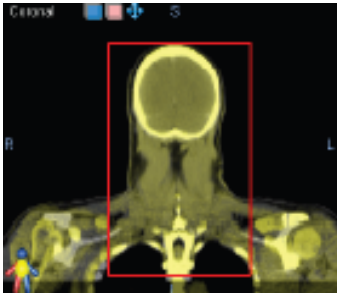


Figura 24. Definição da ROI no registo deformável.

Ao realizar o registo deformável entre imagens CT, tal pode ser influenciado pela definição de uma região de interesse (ROI, do inglês *Region Of Interest*) onde se realizará a deformação (Figura 24). É possível definir uma ROI apenas em torno da porção da CT que se pretende estudar. Nesse caso, o registo deformável apenas vai ocorrer dentro da área definida pela mesma, não sendo influenciado pela porção externa ao limite definido. No caso de não ser considerada uma ROI a deformação ocorrerá em toda a CT.

Neste caso, o algoritmo de deformação vai considerar as variações que possam ocorrer ao nível dos ombros, comuns em doentes com tumores de cabeça e pescoço, resultantes das incertezas no posicionamento.

➤ Aplicação de Filtros

O *Velocity AI* dispõe de uma vasta gama de filtros pré-definidos (ex. Filtros *Bone*, *Head*, *Spine*, entre outros) que permitem variar o contraste das imagens. Tendo em conta se a zona predominante é ar, tecido mole ou tecido ósseo podemos ajustar a escala de cinzentos de forma a diferenciar com maior facilidade determinadas estruturas. Assim, para cada filtro é definida a:

- “*Window Width*” (WW): largura da janela – refere-se à extensão de números de CT que são exibidos como matizes de cinzento;
- “*Window Level*” (WL): centro da janela – representa o valor de HU central de toda a gama de WW [36].

O utilizador tem a possibilidade de escolher um filtro pré-definido do software ou pode ele próprio ajustar a janela. Para este projecto, foram avaliados a aplicação do filtro BONE (Figura 25. (b)) e do filtro HEAD (Figura 25. (c)).

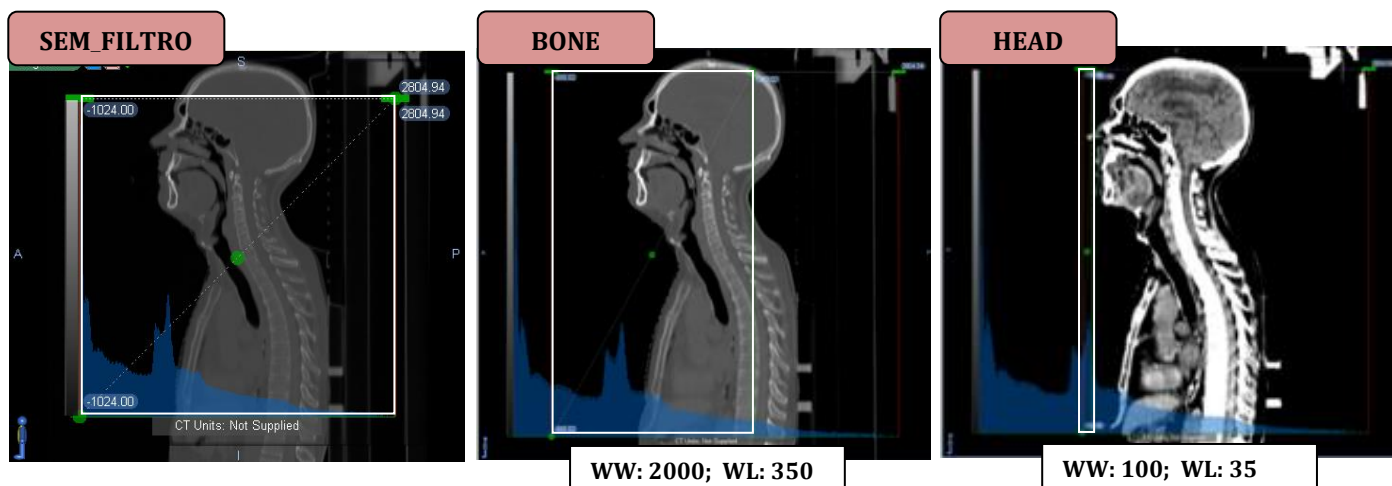


Figura 25. Filtros pré-definidos do software *Velocity AI*. Janela (a) sem a aplicação de qualquer filtro; (b) com o filtro BONE; (c) com o filtro HEAD.

Tendo em conta a escala de *Hounsfield*, pode-se assumir o seguinte:

- Não considerando qualquer filtro, a largura da janela vai ser máxima, maior ou aproximadamente igual a 2000 HU, sendo por isso englobado o maior número de níveis de cinzento. A imagem apresentará baixo contraste e, assim, menos discriminação dos tecidos com densidade semelhante (Figura 25 (a)).
- O filtro BONE apresenta uma largura de janela (WW) da ordem dos 2000 HU e o centro localiza-se a 350 HU. Isto significa que, de acordo com a escala de *Hounsfield* a janela está centrada em valores de HU para o osso. Devido à sua considerável largura consegue englobar os tecidos moles. Comparativamente ao caso anterior, com a aplicação do filtro BONE a imagem CT apresenta um ligeiro aumento de contraste resultante da redução do número de níveis de cinzento (Figura 25 (b)).
- O filtro HEAD apresenta uma janela de largura muito estreita (WW=100). É caracterizado pelo elevado contraste da imagem resultante do baixo número de níveis de cinzento, permitindo uma melhor discriminação dos tecidos. O centro da janela (WL=35) encontra-se agora na região dos tecidos moles (Figura 25 (c)).

➤ **Histogramas Dose-Volume**

Os resultados apresentados neste trabalho focaram-se em análises de volume e de dose. Para isso foram utilizados DVH de cada estrutura retirados do *Velocity AI*. Através deste software é possível obter para além do volume, a dose mínima, dose média e a dose máxima para cada volume-alvo e órgão de risco. Contudo, uma vez que não fornece dados relativos à dose quase máxima ($D_{2\%}$) e

dose quase mínima ($D_{98\%}$) foi necessário desenvolver um código em MATLAB para a determinação destes parâmetros. O código deste programa pode ver-se no APÊNDICE A.

3.5 Acelerador Linear

No serviço de Radioterapia do IPO de Coimbra o acelerador linear utilizado nos tratamentos de IMRT é o Acelerador Linear *ONCOR 2 Avant Garde da Siemens*. Este aparelho é caracterizado por apresentar um colimador multi-folhas de 82 lâminas com 1 cm de largura ao isocentro. Este acelerador fornece feixes de fotões X de elevadas energias de 6 e 15 MV e feixes de electrões com energias entre os 6-21 MeV.

3.6 Estabelecimento do protocolo da utilização do algoritmo do registo deformável de imagem

Para que o software *Velocity AI* possa ser utilizado na prática clínica como ferramenta auxiliar no tratamento de doentes com tumores de cabeça e pescoço, primeiramente teve de se estabelecer um protocolo de utilização do algoritmo do registo deformável de imagem que melhor permite alcançar resultados mais adequados e anatomicamente correctos. Para tal, foi necessário estudar a reprodutibilidade do algoritmo e verificar se o registo deformável seria mais apropriado com a definição de uma ROI e/ou com a aplicação de algum filtro. De seguida, procedeu-se a um estudo em fantasmas de forma a testar o software *Velocity AI* quanto à sua capacidade para deformar estruturas e, além disso, comprovar os resultados anteriormente obtidos.

3.6.1 Estudo em casos clínicos

➤ **Reprodutibilidade**

Com o objectivo de estudar a reprodutibilidade do algoritmo de deformação no *Velocity AI* foi utilizada uma amostra de 5 doentes com tumores de cabeça e pescoço tratados com IMRT. Desta forma, foi efectuado para cada doente o registo entre a CT de planeamento e a CT de controlo. Primeiro foi aplicado uma fusão manual, seguido da aplicação do registo rígido e de dez vezes consecutivas do registo deformável. Neste estudo pretende avaliar-se ao fim de quantos registos deformáveis ocorreu uma convergência dos resultados utilizando como medida o volume relativo da estrutura deformada calculada com:

$$\text{Volume relativo da estrutura deformada (\%)} = \frac{(\text{Registo deformável } N - \text{Registo deformável } 1)}{\text{Registo deformável } 1} * 100$$

➤ **Influência da ROI**

Para a mesma amostra de doentes foi estudada a influência da aplicação de diferentes ROIs no registo deformável de imagens. Assim, no software *Velocity AI* para cada doente foram efectuados três tipos de registo entre a CT de planeamento e a CT de controlo (Figura 26):

- a) **Sem_ROI:** Toda a imagem é usada no registo deformável;
- b) **ROI_PTV-N:** A ROI inclui o tumor primário, os nódulos linfáticos de baixo e alto risco (representando o volume-alvo total), assim como as estruturas críticas circundantes de interesse para o trabalho;
- c) **ROI_Estrutura:** ROI em torno de cada órgão de risco (OAR).

Os órgãos de risco avaliados neste estudo foram a mandíbula, PRV-Medula, parótida direita e a parótida esquerda. Neste caso foi efectuada uma avaliação quantitativa onde se calculou para cada registo a variação média de volume de cada estrutura relativamente ao seu volume de planeamento, e uma avaliação clínica. A validação clínica foi realizada por uma médica radioncologista experiente que avaliou a qualidade de todos os volumes deformados pelo *Velocity AI*.

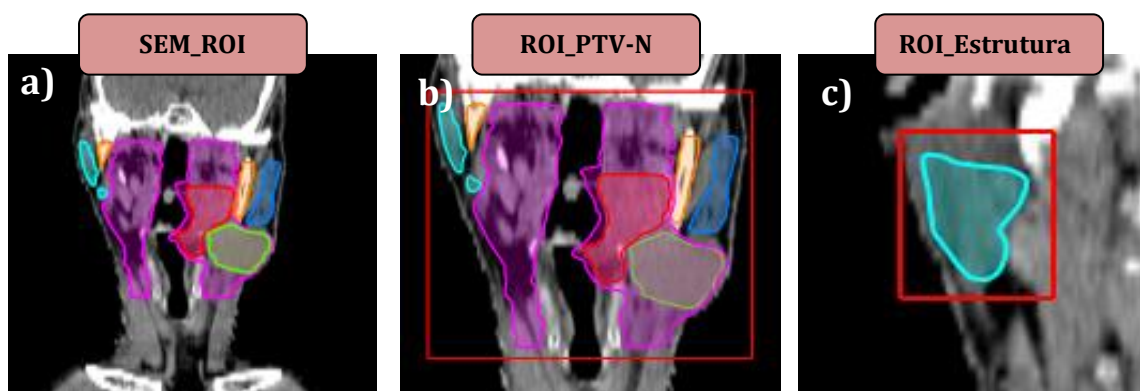


Figura 26. Ilustração dos três tipos de registo: a) Sem_ROI; b) ROI_PTV-N; c) ROI_Estrutura.

➤ Influência da aplicação de filtros

Para uma amostra de 9 doentes com tumores de cabeça e pescoço tratados com IMRT foi estudada a influência da aplicação de filtros pré-definidos do *Velocity AI* (*Bone e Head*) no registo deformável de imagens.

Agora, apenas considerando a **ROI_PTV-N** e a **ROI_Estrutura**, foi aplicado o filtro *Head* e o filtro *Bone* (Figura 27) conjugando, desta forma, o estudo anterior da definição da ROI com a aplicação dos filtros. Os resultados foram avaliados clinicamente e quantitativamente.

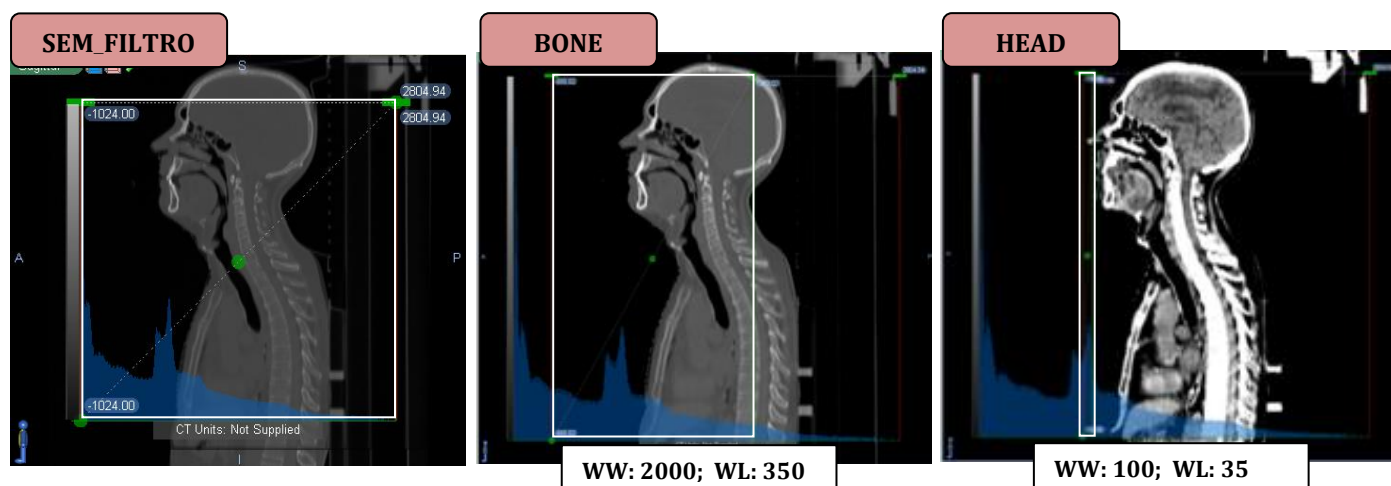


Figura 27. Filtros pré-definidos do software *Velocity AI* aplicados no registo deformável.

3.6.2 Estudo em fantomas

Devido à variabilidade dos resultados obtidos nos estudos anteriores foi necessário proceder a estudos quantitativos em fantomas com intuito de chegar a uma conclusão quanto ao estabelecimento do protocolo. Para tal, foram realizados dois estudos utilizando dois tipos diferentes de fantoma.

➤ Estudo1

Com o objectivo de verificar se o software *Velocity AI* deforma adequadamente estruturas de uma CT para outra CT em diferentes planos de visualização foi construído um fantoma de areia onde foram colocadas cinco estruturas de volumes conhecidos. Estas foram feitas com uma pasta moldável que endurece ao ar e os seus volumes foram medidos em gobelés e provetas cheios de água, sendo o deslocamento da água correspondente ao volume de cada uma das estruturas. Foi utilizado um volume de referência, dois volumes que pretendiam simular a redução tumoral (Volumes B e B') e outros dois volumes que simulavam o aumento do volume do tumor (Volumes A e A') (Figura 28).



Figura 28. Estruturas de volumes conhecidos utilizadas no fantoma de areia.

Na unidade de tomografia computadorizada foram adquiridas duas CTs (CT1 e CT2) com uma espessura de corte de 1 e 3 mm. Para a primeira CT manteve-se a referência e foram usados os volumes A e B. Para a segunda CT foram retirados os volumes A e B e substituídos por A' e B'. Foram posicionados no mesmo ponto que os anteriores com o objectivo de simular as deformações. Importadas a CT1 e a CT2 para o software *Velocity AI* efectuou-se o delineamento manual das estruturas na CT1 e, posteriormente, o registo deformável entre as duas CTs com a aplicação do filtro BONE. Comparando os volumes das estruturas A, B e da referência deformados na CT2 pelo *Velocity AI* com os volumes reais utilizados para a segunda CT, foi possível estudar a capacidade do software para deformar estruturas.

➤ **Estudo 2**

Neste estudo foi utilizado um fantoma antropomórfico (Figura 29. (a)). No interior das fossas nasais foram colocados dois volumes: a referência (localizada na fossa nasal esquerda) e outro que simula um tumor (fossa nasal direita) (Figura 29. (b)). Com o objectivo de testar o software *Velocity AI* quanto à sua capacidade em reproduzir os volumes reais das estruturas foi provocada uma alteração na forma do segundo volume. Posteriormente foram adquiridas duas CTs, com e sem a deformação. As imagens CT foram adquiridas com uma espessura de corte de 3 mm e 1 mm e com um FOV 500 mm. De seguida, procedeu-se ao registo deformável entre as duas CTs no *Velocity AI* com a aplicação de uma ROI em torno de cada volume. O registo foi efectuado sem e com a aplicação do filtro BONE.

Numa segunda etapa foi introduzido externamente do lado esquerdo do fantoma um terceiro volume, desta vez, a simular uma parótida. Primeiramente foi-lhe provocada uma deformação e obtidas as correspondentes CTs (sem e com a deformação da parótida). De seguida, foi-lhe acrescentada mais 20% de volume para simular um aumento da parótida (Figura 29. (c)). Foi então adquirida a última CT. As aquisições destas imagens CT foram obtidas para espessuras de corte distintas (1 e 3 mm) e para campos de visão também diferentes (FOV 250 e 500 mm) (Figura 30).

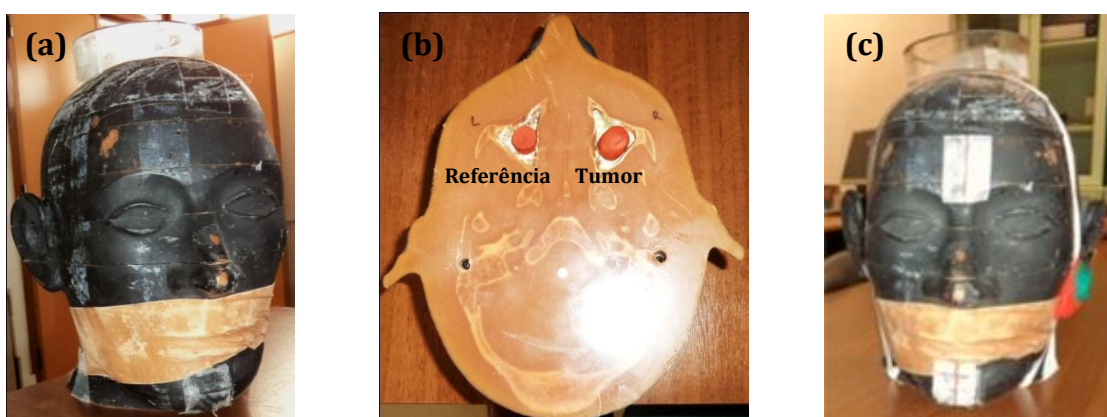


Figura 29. a) Fantoma antropomórfico; b) Referência (L) e Tumor (R); c) Parótida (vermelho) com acréscimo de 20% de volume (verde).



Figura 30. Aquisição das imagens CT.

Nesta segunda etapa, no software *Velocity AI* o registo deformável entre as diferentes imagens CT foi realizado com a aplicação de uma ROI_Estrutura e sem a aplicação de qualquer ROI. Para as duas situações foi activado o filtro BONE.

Uma vez estabelecido o protocolo da utilização do algoritmo do registo deformável de imagem, seguiu-se a análise da variação média de volume e de dose nas várias estruturas de interesse para este trabalho.

3.7 Estudo da variação do volume

Para este estudo foi utilizada uma amostra de 30 doentes com tumores de cabeça e pescoço tratados com IMRT. Nestes, 18 não foram replaneados e os restantes 12 efectuaram replaneamento. As principais características da amostra estão resumidas na Tabela 3. No APÊNDICE B a mesma informação é apresentada, em detalhe, para cada doente.

Tabela 3. Características dos doentes.

Género	Feminino	10
	Masculino	20
Média da idade		53 ± 14 anos
Tipo de tumor	Nasofaringe	7
	Orofaringe	8
	Hipofaringe	4
	Laringe	4
	Outros	7
Estadio	III	30%
	IV	70%
Δt entre as duas CTs		39 ± 10 dias

Neste estudo foram avaliados o PTV-T (tumor primário), o GTV-N1, GTV-N2 e GTV-N3 (adenopatias), o PTV-N1 e PTV-N2 (nódulos linfáticos de alto e baixo risco). Como órgãos de risco foram avaliados a mandíbula, PRV-Medula, parótida ipsilateral, parótida contralateral e a tiróide.

Uma vez estabelecido o protocolo e importadas para o software *Velocity AI* a CT de planeamento e a CT de controlo correspondentes a cada doente, procedeu-se ao registo entre as duas. Por fim, seguiu-se o estudo da variação volumétrica das estruturas anatómicas entre o volume de planeamento e o volume deformado na CT de controlo pelo *Velocity AI*.

3.8 Estudo da variação da dose

Este estudo tem dois objectivos: (1) verificar para cada estrutura se a dose de planeamento deformada na CT de controlo pelo *Velocity AI* se aproxima da dose fornecida ao doente no dia em que efectuou a CT de controlo; (2) determinar para cada estrutura anatómica a variação média da dose comparando a dose inicialmente planeada com a dose recalculada pelo sistema de planeamento Oncentra e identificar quais os doentes que beneficiariam de um replaneamento a meio do tratamento.

Para a realização deste estudo foi utilizada a amostra de doentes do estudo anterior. No software *Velocity AI* importaram-se as doses de planeamento e as doses recalculadas na CT de controlo pelo Oncentra. A análise incidiu nos parâmetros $D_{2\%}$ e $D_{98\%}$ para os PTVs. Nos órgãos de risco analisou-se a dose máxima para os órgãos tipo série e a dose média para os órgãos tipo paralelo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Estabelecimento do protocolo da utilização do algoritmo do registo deformável de imagem

4.1.1 Estudo em casos clínicos

➤ **Reprodutibilidade**

Para este estudo foi utilizada uma amostra de 5 doentes com o intuito de determinar, através do software *Velocity AI*, ao fim de quantos registos deformáveis poderíamos obter uma convergência dos resultados.

Antes de aplicar o registo rígido e deformável entre a CT de planeamento e a CT de controlo, o registo das imagens tomográficas é feito primeiro manualmente. Como resultado, observou-se que a aplicação do registo rígido era dependente do utilizador uma vez que, utilizando as mesmas CTs, obteve-se diferentes resultados. Idealmente é aconselhável que o registo das imagens seja efectuado por uma só pessoa com o objectivo de evitar discrepâncias a nível dos resultados. Seguidamente, após a aplicação de dez vezes consecutivas do registo deformável verificou-se, de uma forma geral, uma convergência ao fim de 4 registos ainda que com uma incerteza cerca de $\pm 3\%$ (Gráfico 1, correspondente ao doente 2 onde é representado o volume relativo de cada estrutura deformada em função do número de registos deformáveis aplicados).

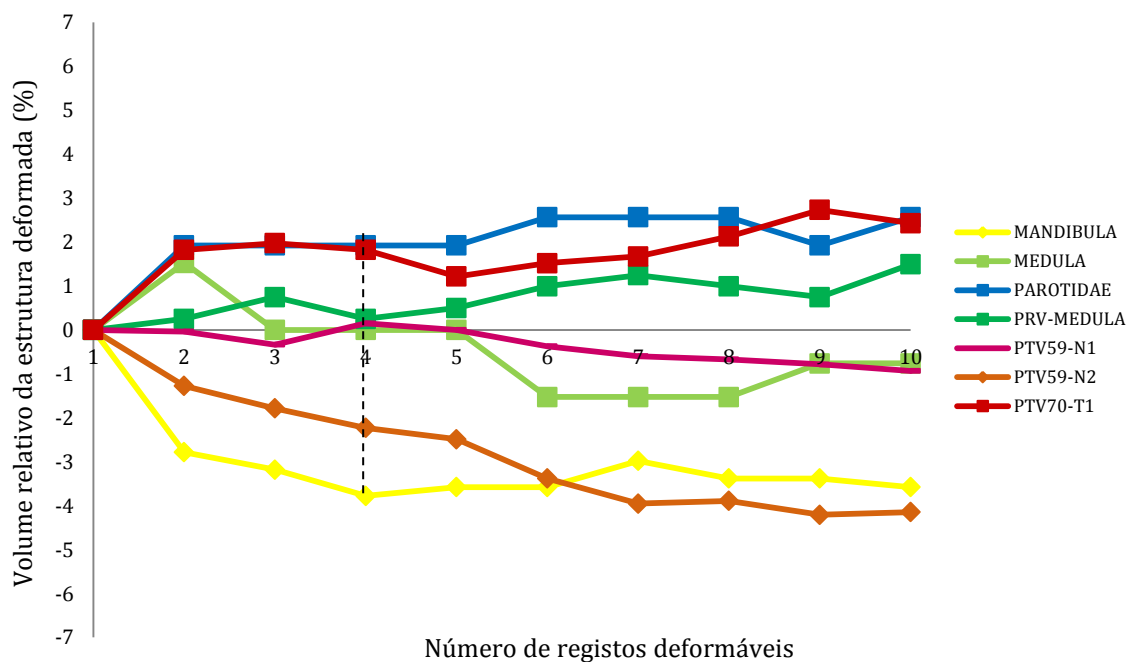


Gráfico 1. Reprodutibilidade do algoritmo do registo deformável de imagem no doente 2.

Aplicação do registo dependente do utilizador.

Existência de incertezas associadas ao próprio algoritmo de deformação.

Registo de imagem: 1x registo rígido + 4x registo deformável.

➤ **Influência da ROI**

Este estudo teve como objectivo perceber a influência da definição de uma ROI no algoritmo do registo deformável de imagem. Mediante os resultados obtidos para cada órgão de risco foi determinado clinicamente por uma médica radioncologista e graficamente qual dos 3 registos (Sem_ROI, ROI_PTV-N, ROI_Estrutura) resultava na melhor estrutura anatómica.

Para proceder à validação nas estruturas deformadas pelo *Velocity AI* foi pedido à médica radioncologista para, de entre os contornos relativos a cada registo, seleccionar aquele que se aproximava mais da real anatomia do doente. Foram escolhidos, como exemplos ilustrativos Figura 31 (a) Mandíbula e (b) Parótida direita.

Na mandíbula, o contorno rosa (ROI_PTV-N) foi aquele que mais se aproximou da sua forma real; na parótida direita, o contorno verde (Sem_ROI) encontrou-se quase fora do BODY, e o contorno laranja (ROI_Estrutura) não se aproximou tão bem da configuração da parótida como o contorno rosa (ROI_PTV-N). Assim, de acordo com a avaliação da médica radioncologista, o registo deformável validado clinicamente foi, de uma forma geral, o registo com a definição da **ROI_PTV-N**.

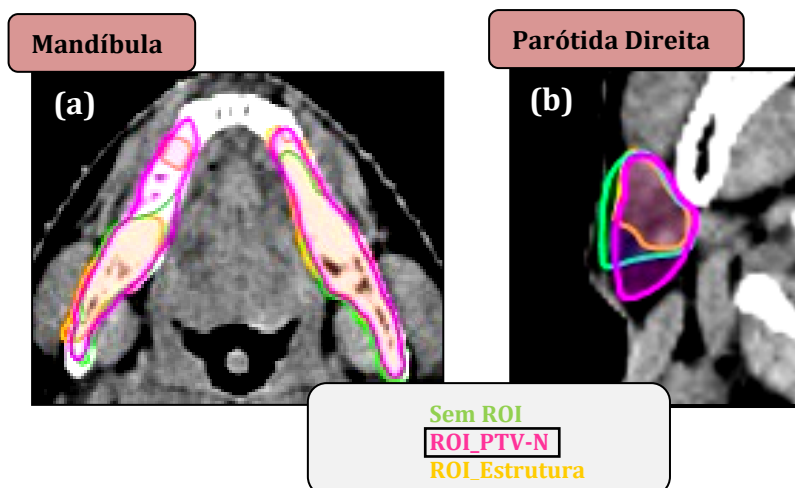


Figura 31. Ilustração dos contornos relativos a cada um dos três registos para a mandíbula e para a parótida direita.

Para cada órgão de risco, de maneira a determinar qual a melhor solução, procedeu-se também a uma análise quantitativa dos resultados. Nos Gráficos 2 – 4 é mostrado o volume absoluto de cada órgão de risco nos três registos em função do doente. Os valores médios apresentados no canto superior direito mostram a variação média percentual de volume relativamente ao volume de planeamento.

Mandíbula: Tratando-se de uma estrutura rígida, este volume não deforma no decorrer do tratamento. Assim, o volume que mais se aproxima do desenhado pela médica radioncologista na CT de planeamento é o correspondente ao registo deformável ROI_PTV-N. Para este caso foi obtida uma variação média percentual de volume de $-6.5 \pm 2.4\%$ em relação ao volume de planeamento (Gráfico 2). Tal variação pode estar associada a incertezas no posicionamento do doente ou a incertezas do próprio algoritmo de deformação. O registo deformável sem a aplicação de qualquer ROI foi o que mais se afastou ($-12.0 \pm 2.6\%$).

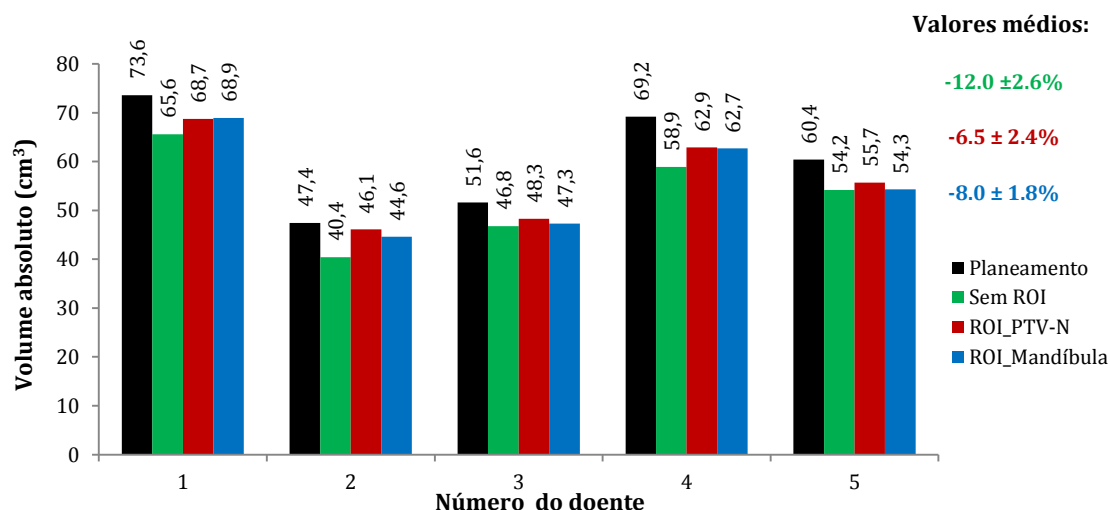


Gráfico 2. Volume absoluto da mandíbula (cm³) na CT de planeamento e na CT de controlo após aplicação dos diferentes registos deformáveis. A barra preta representa o volume na CT de planeamento desenhado pela médica, a barra verde o volume deformado na CT de controlo sem a definição de qualquer ROI, a barra vermelha representa o volume deformado da mandíbula na CT de controlo com a definição da ROI_PTV-N e, por último, é representada a barra azul correspondente ao volume deformado da mandíbula na CT de controlo com a ROI definida apenas em torno da estrutura, neste caso da mandíbula.

PRV-Medula: A PRV-Medula, isto é, a medula acrescida de uma margem de segurança, trata-se de um órgão de risco prioritário que não deforma durante as várias sessões de tratamento. Tal se observa no Gráfico 3 em que a variação média do volume deformado é $-0.7 \pm 0.9\%$ e $-0.4 \pm 2.5\%$ com a definição da ROI_PTV-N e da ROI ajustada à PRV-Medula, respectivamente. Neste caso, são os dois últimos registos os mais adequados. O volume deformado na CT de controlo sem a aplicação de qualquer ROI apesar de apresentar uma incerteza também insignificante ($-1.1 \pm 2.3\%$) é o registo, de entre os três, menos apropriado.

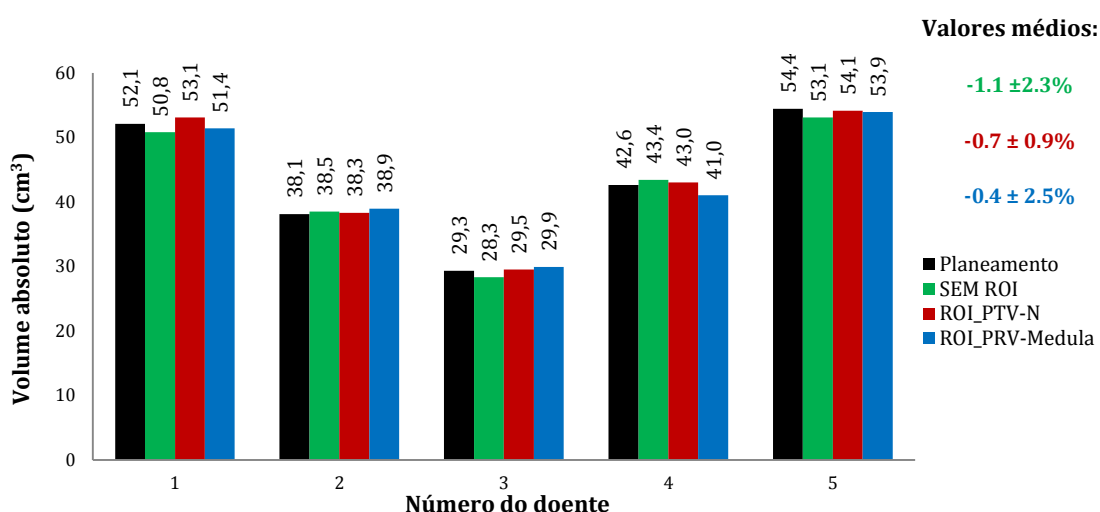


Gráfico 3. Volume absoluto da PRV-Medula (cm³) na CT de planeamento e na CT de controlo após aplicação dos diferentes registos deformáveis.

Glândula parótida direita: Segundo a literatura [25], as glândulas parótidas têm tendência a sofrer redução de volume durante o tratamento de Radioterapia. Como exemplo, mostra-se o Gráfico 4 para a parótida direita. Tal diminuição pode ser observada com a aplicação de qualquer um dos registos. A redução do volume pode ser resultado dos efeitos da radiação do tratamento. Devido à obtenção de valores médios bastante diferentes é importante para esta estrutura escolher o registo certo a partir da validação clínica.

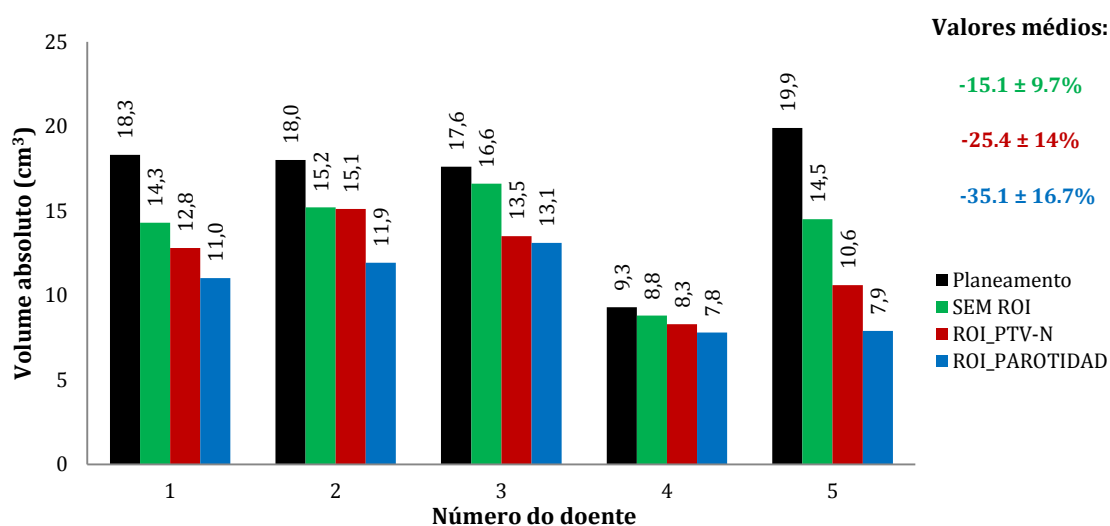


Gráfico 4. Volume absoluto da parótida direita (cm³) na CT de planeamento e na CT de controlo após aplicação dos diferentes registos deformáveis.

Portanto, mediante a avaliação clínica e a análise quantitativa (Gráficos 2 - 4) podemos dizer que a definição de diferentes ROIs conduz a diferentes resultados. Mas o registo mais adequado é o registo com a definição da ROI em torno do volume-alvo total, isto é, a ROI aqui definida como ROI_PTV-N.

Validado o registo deformável com a definição da ROI_PTV-N: ROI que inclui o tumor primário, os nódulos linfáticos de baixo e alto risco (representando o volume-alvo total), mais os órgãos de risco circundantes.

➤ Influência da aplicação de filtros

Agora para uma amostra de 9 doentes com tumores de cabeça e pescoço tratados com IMRT foi estudada a aplicação de diferentes filtros pré-definidos do software *Velocity AI* de forma a perceber qual a sua influência nos resultados quando se efectua o registo deformável. Como tal, repetiu-se o registo de imagem com a definição da ROI_PTV-N e da ROI_Estrutura. Similarmente ao estudo anterior foram avaliadas as diferenças mas agora entre a aplicação dos filtros *Bone* e *Head* e sem aplicação de qualquer filtro (Figura 27). Para tal, foi efectuada uma avaliação clínica de todos os órgãos de risco para todos os doentes pela mesma médica radioncologista e, baseada na validação clínica, uma análise quantitativa dos resultados.

Considerando a amostra dos 9 doentes verificou-se que para a mandíbula a ROI_Estrutura com a aplicação do filtro BONE foi validada clinicamente para a maioria dos doentes como sendo a melhor solução (Tabela 4). No caso particular da PRV-Medula, os contornos relativos aos vários registos eram bastante semelhantes entre si, contudo foi preferido pela médica as estruturas geradas com a aplicação do filtro BONE. Quanto às glândulas parótidas, o filtro BONE mostrou apresentar melhores resultados comparativamente com a aplicação do filtro HEAD ou sem qualquer filtro. No entanto, verificou-se que para cerca de metade dos doentes a definição da ROI_PTV-N_BONE foi mais eficaz enquanto que para a outra metade mostrou ser a ROI_Estrutura_BONE.

Tabela 4. Selecção pela médica radioncologista quanto à melhor combinação de ROI e filtros.

Mandíbula	ROI_Estrutura_BONE
PRV-Medula	ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE
Glândulas parótidas	ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE

Como exemplo, mostra-se a parótida esquerda, cuja validação clínica pode ser comprovada pela Figura 32.

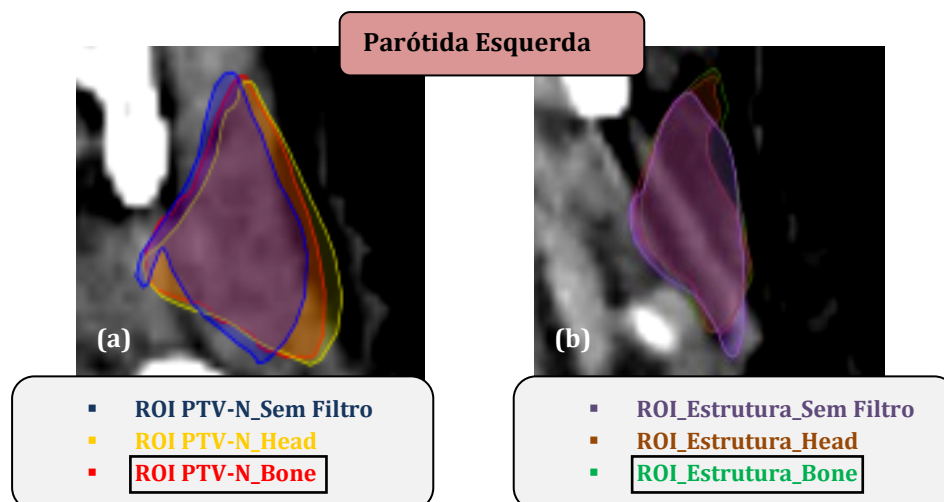


Figura 32. Demonstração para a parótida esquerda dos contornos relativos a cada um dos registos. Validado com (a) ROI_PTV-N_BONE; (b) ROI_Estrutura_BONE.

VALIDADO: Aplicação do filtro BONE.

Na análise quantitativa (Gráficos 5-7) comparou-se para cada órgão de risco o registo deformável de imagem ROI_PTV-N, representado a vermelho, com o registo ROI_Estrutura representada a azul, ambas com a aplicação do filtro BONE.

Mandíbula: Clinicamente foi validado o registo deformável com definição da ROI_Estrutura_BONE. Quantitativamente, comparando este registo com o registo ROI_PTV-N_BONE verifica-se que a diferença percentual entre os dois foi pequena: Estrutura_BONE: $-4.3 \pm 3.4\%$ e PTV-N_BONE: $-5.9 \pm 5.1\%$ (Gráfico 5).

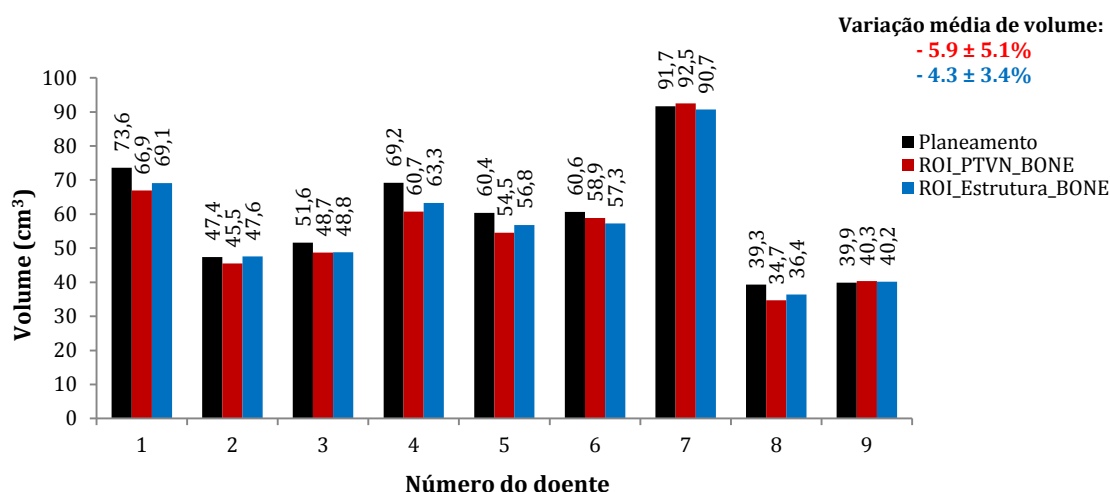


Gráfico 5. Volume absoluto da mandíbula na CT de planeamento e na CT de controlo para o registo ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE.

PRV-Medula: Clinicamente foi validada a aplicação do filtro BONE. Comparando a variação média de volume na PRV-Medula para os dois registos (ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE) verifica-se que a diferença foi pouco significativa: PTV-N_BONE: $-1.0 \pm 1.7\%$ e Estrutura_BONE: $1.4 \pm 1.9\%$ (Gráfico 6).

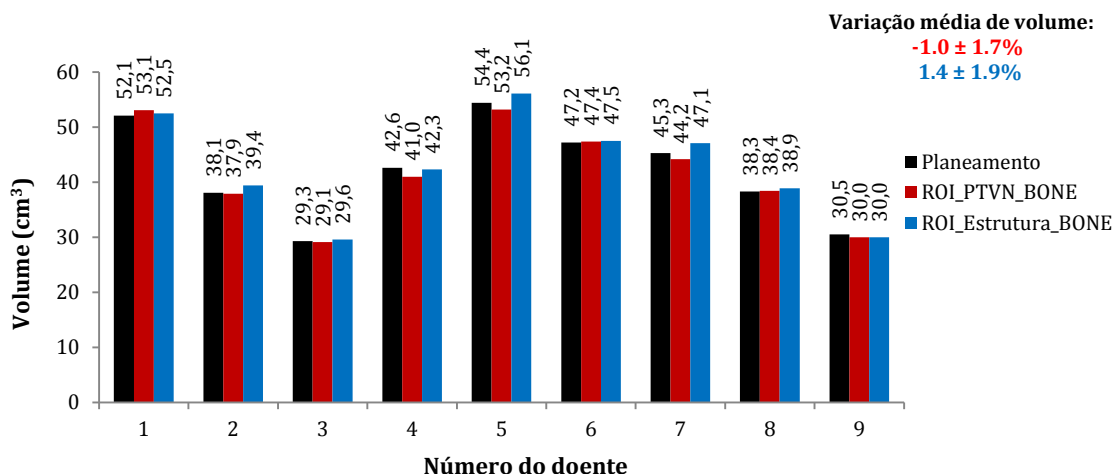


Gráfico 6. Volume absoluto da PRV-Medula na CT de planeamento e na CT de controlo para o registo ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE.

Assim, devido à diferença pouco significativa entre os dois registos, por uma questão de facilidade na prática clínica foi decidido estabelecer, neste caso para a mandíbula e PRV-Medula, o registo deformável de imagem com definição da **ROI_PTV-N** e aplicação do filtro **BONE**.

Glândulas Parótidas: Observando o Gráfico 7, a variação média de volume na parótida esquerda foi bastante diferente para os dois registos. Assim, devido à grande diferença dos resultados entre a ROI_PTV-BONE e a ROI_Estrutura_BONE ter-se-á de recorrer sempre à validação clínica por parte da médica radioncologista pois a partir da análise quantitativa é assim difícil de seleccionar o registo mais apropriado.

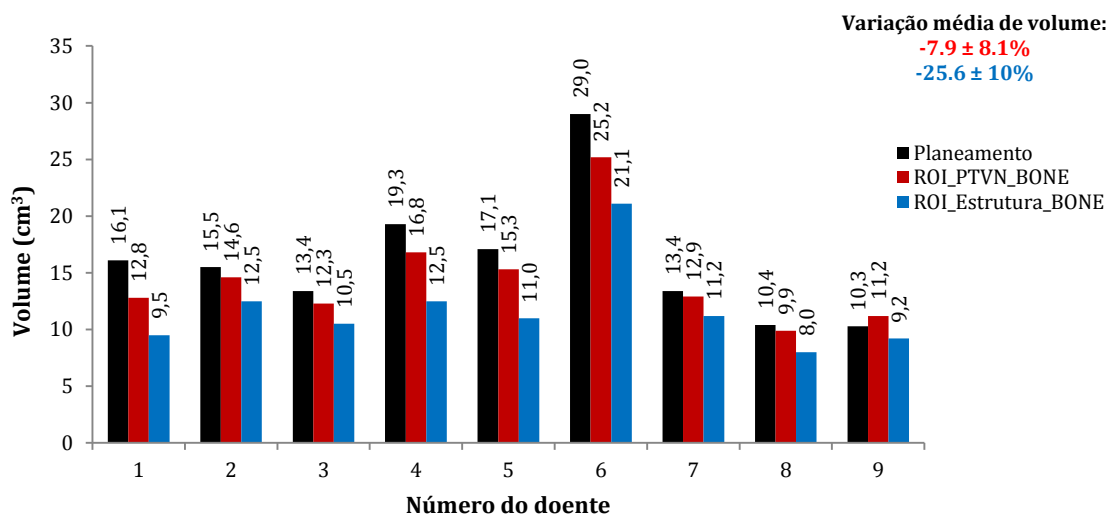


Gráfico 7. Volume absoluto da parótida esquerda na CT de planeamento e na CT de controlo para o registo ROI_PTV-N_BONE e ROI_Estrutura_BONE.

Registo deformável de imagem:

**Mandíbula e PRV-Medula: ROI_PTV-N_BONE;
Glândulas Parótidas: ROI_PTV-N_BONE ou ROI_Estrutura_BONE.**

Verificação clínica é sempre necessária.

4.1.2 Estudos em fantomas

Estudo 1

Primeiramente foi utilizado um fantoma de areia onde foram colocadas cinco estruturas de volumes conhecidos (Tabela 5) com o objectivo de simular duas situações:

- i. Redução tumoral: o volume reduz de 27.0 cm³ para 18.0 cm³ (Tabela 5.i)).
- ii. Aumento tumoral: o volume aumenta de 16.0 cm³ para 28 cm³ (Tabela 5.ii)).

De entre as cinco estruturas, uma foi utilizada como referência e, portanto, encontrou-se sempre imobilizada durante o estudo (Tabela 5. ref)). Os volumes foram todos medidos no IBILI (*Institute for Biomedical Imaging and Life Sciences*) em gobelés e provetas utilizando o método do deslocamento da água.

Tabela 5. Volumes das estruturas medidos no IBILI.

	Volumes na CT1 (cm ³)	Volumes na CT2 (cm ³)
i)	27.0	18.0
ref.	16.0	16.0
ii)	16.0	28.0

Com o intuito de determinar se o software *Velocity AI* é capaz de reproduzir os volumes reais das estruturas foram então adquiridas duas CTs (CT1 e CT2). Após o delineamento das estruturas na CT1, aplicou-se o registo deformável com a activação do filtro BONE, sendo as estruturas de CT1 deformadas para a CT2. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 6. Foram consideradas espessuras de corte de 3 mm e 1 mm.

Tabela 6. Deformação das estruturas da CT1 para a CT2 no *Velocity AI*.

Volumes medidos no IBILI	Volumes medidos no <i>Velocity AI</i>		Diferença percentual (%)	
	Volumes deformados na CT2 (cm ³)			
	3 mm	1 mm	3mm	1mm
18.0	36.7	23.5	103.9	30.6
16.0	20.2	20.6	26.3	28.8
28.0	26.2	27.5	-6.4	-1.8

A partir da análise da tabela acima, foi observado que para ambas as reconstruções (3 mm e 1 mm) o software *Velocity AI* não deformou de forma eficaz. A diferença percentual entre o volume deformado na CT2 pelo *Velocity AI* e o volume real de cada estrutura medido no IBILI para a CT2 foi menor considerando uma espessura de corte de 1 mm. No entanto, tais diferenças são muito significativas [30.6%, 28.8%, -1.8%]. Tais resultados podem ser justificados pela elevada densidade da areia utilizada, o meio envolvente das estruturas, podendo desta forma ser a causa para a falha na deformação e cálculo dos volumes pelo *Velocity AI*.

Assim sendo, procedeu-se a um segundo estudo recorrendo a um fantoma antropomórfico para estarmos o mais próximo possível das condições reais.

Estudo 2

Neste estudo foi utilizado um fantoma antropomórfico e estruturas de volumes conhecidos (Tabela 7). Foram obtidas diferentes CTs aqui separadas em Caso A, Caso B e Caso C, descritos a seguir.

Tabela 7. Volumes (cm³) correspondentes a cada uma das estruturas: Referência, Tumor, Parótida e Parótida acrescida de 20% do seu volume total.

	Volumes medidos na prática (cm ³)
Referência	1.13
Tumor	2.26
Parótida	11.30
Parótida + 20%	13.56

Caso A:

Neste caso foi avaliado se o software *Velocity AI* era capaz de reproduzir adequadamente os volumes reais das duas estruturas: a referência (localizada na fossa nasal esquerda do fantoma) e o tumor (do lado direito) (Figura 33), considerando imagens com diferentes espessuras de corte (1 e 3 mm) e um FOV 500 mm. Assim, após se ter aplicado apenas uma deformação no tumor sem

qualquer modificação no tamanho do seu volume, procedeu-se ao registo deformável entre as duas CTs (sem e com a deformação) utilizando uma ROI_Estrutura, sem e com a aplicação do filtro BONE.



Figura 33. Ilustração do posicionamento da referência (L) e do tumor (R) no fantoma antropomórfico.

Relativamente aos resultados obtidos, na comparação entre os volumes deformados pelo *Velocity AI* e os volumes reais, verificou-se que utilizando uma ROI ajustada a estas estruturas as diferenças percentuais de volume foram bastante significativas (Tabela 8). Tais resultados podem ser justificados com base no FOV utilizado. Uma vez que as estruturas apresentavam um volume bastante reduzido, um FOV 500 mm não foi o mais adequado (menor resolução de imagem). No entanto, visualmente, a aplicação do filtro BONE permitiu obter melhores resultados.

Tabela 8. Registo deformável de imagem com diferentes espessuras de corte e FOV 500 mm, utilizando uma ROI_Estrutura, com e sem a aplicação do filtro BONE.

	Volumes medidos na prática (cm ³)	Volume deformado no <i>Velocity AI</i> (cm ³)				Diferença percentual de volume (%)			
		SEM_Filtro		Filtro BONE		SEM_Filtro		Filtro BONE	
		3mm	1mm	3mm	1mm	3mm	1mm	3mm	1mm
Referência	1.13	0.7	0.4	0.7	0.6	-38.1	-64.6	16.7	-46.9
Tumor	2.26	1.6	2.2	1.3	1.7	-29.2	-2.7	-23.5	-24.8

Caso B:

Numa segunda etapa, com o objectivo de testar o software *Velocity AI* quanto à deformação de estruturas de grandes dimensões, foi introduzido externamente ao fantoma um volume a simular uma glândula parótida. Similarmente ao Caso A provocou-se uma deformação nesta estrutura sem alterar o tamanho do seu volume. A referência e o tumor mantiveram-se sempre na mesma posição sem sofrer qualquer tipo de deformação. De seguida foram adquiridas as respectivas imagens CT. As aquisições foram obtidas considerando espessuras de corte de 1mm e 3 mm e campos de visão distintos (FOV 250 mm e FOV 500 mm). No *Velocity AI* procedeu-se, posteriormente, ao registo deformável entre as duas CTs, antes e depois da deformação. Neste caso, o registo foi efectuado com a activação do filtro BONE, considerando duas situações: (1) Sem definição de ROI; (2) Com ROI_Estrutura.

(1) Sem definição de ROI:

Tabela 9. Volumes deformados no *Velocity AI* sem a aplicação de ROI.

	Volumes medidos na prática (cm ³)	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
		FOV 500	FOV 250	FOV 500	FOV 250
Referência	1.13	0.9	1.1	1.0	1.3
Tumor	2.26	2.0	2.1	1.8	2.2
Parótida	11.30	11.2	10.6	10.5	10.9

(2) Com ROI_Estrutura:

Tabela 10. Volumes deformados no *Velocity AI* considerando a ROI_Estrutura.

	Volumes medidos na prática (cm ³)	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
		FOV 500	FOV 250	FOV 500	FOV 250
Referência	1.13	0.8	0.5	0.6	0.5
Tumor	2.26	2.0	1.9	1.6	0.8
Parótida	11.30	12.7	11.6	13.9	11.3

Analisando os resultados obtidos da Tabela 9 e Tabela 10, verificamos que para os volumes mais pequenos (caso da referência e do tumor) foram obtidos melhores resultados sem a aplicação de qualquer ROI considerando uma espessura de corte de 1mm e um FOV 250 mm. Para a glândula parótida que sofreu deformação na sua forma foi aconselhável a definição de uma ROI em torno da mesma, isto é, a ROI_Estrutura porque permitiu chegar a resultados mais próximos aos medidos na prática.

CASO C:

Acrescentou-se agora à parótida deformada (representada a vermelho) 20% do seu volume total (representada a verde) (Figura 34). Este estudo tem, assim, como objectivo averiguar se o software *Velocity AI* realiza eficazmente a deformação das estruturas quando ocorre também uma variação no tamanho do volume.



Figura 34. Representação no fantoma antropomórfico da parótida acrescida de 20% do seu volume total.

No *Velocity AI* foi realizado o registo deformável entre a CT adquirida após a alteração na forma da parótida e a CT obtida após o aumento do seu volume. O registo deformável foi efectuado sem a definição de qualquer ROI e, por outro lado, com a aplicação de uma ROI em torno de cada estrutura de forma a determinar qual dos registos foi o mais adequado na deformação dos volumes. De igual modo, na aquisição das imagens CT foi considerada uma espessura de corte de 1 e 3 mm e campos de visão distintos (FOV 250 mm e FOV 500 mm).

(1) Sem definição de ROI:

Tabela 11. Volumes deformados no *Velocity AI* sem a aplicação de ROI.

	Volumes medidos na prática (cm ³)	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
		FOV 500	FOV 250	FOV 500	FOV 250
Referência	1.13	0.9	1.1	1.0	1.4
Tumor	2.26	2.1	2.1	1.8	2.1
Parótida + 20%	13.56	11.5	10.6	10.3	10.6

(2) Com ROI_Estrutura:

Tabela 12. Volumes deformados no *Velocity AI* considerando a ROI_Estrutura.

	Volumes medidos na prática (cm ³)	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
		FOV 500	FOV 250	FOV 500	FOV 250
Referência	1.13	0.5	0.8	0.2	0.9
Tumor	2.26	2.2	2.0	1.5	1.3
Parótida + 20%	13.56	14.7	13.6	13.4	13.7

Analisando a Tabela 11 e a Tabela 12 foi verificado que o software *Velocity AI* deformou adequadamente a glândula parótida quando definida uma ROI ajustada ao seu volume. O valor do FOV assim como a espessura de corte não influenciaram de forma significativa estes resultados.

Tendo em conta que nos estudos clínicos para as glândulas parótidas foi indicada para metade dos doentes a ROI_Estrutura como sendo a solução mais adequada para realizar a deformação, desta forma, podemos afirmar que o estudo no fantoma antropomórfico vai de acordo com o estabelecido pela análise dos casos clínicos.

Estudo no fantoma antropomórfico de acordo com os estudos clínicos.

PROTOCOLO DA UTILIZAÇÃO DO ALGORITMO DO REGISTO DEFORMÁVEL:

- **Todas as estruturas: ROI_PTV-N_BONE;**
- **Glândulas parótidas: ROI_Estrutura_BONE ou ROI_PTV-N_BONE com correção dos contornos se necessário.**

Aconselhável ocorrer sempre validação clínica pela médica radioncologista.

4.2 Estudo da variação do volume

Uma vez estabelecido o protocolo da utilização do algoritmo do registo deformável de imagem no *Velocity AI*, procedeu-se ao estudo da variação do volume de um conjunto de estruturas anatómicas entre a CT de planeamento e a CT de controlo num intervalo de tempo, em média, de aproximadamente 39 ± 10 dias. Os valores médios apresentados no canto superior direito dos gráficos abaixo (Gráficos 8 - 15) correspondem à diferença média percentual entre o volume deformado de cada estrutura na CT de controlo e o volume das estruturas desenhado pela médica radioncologista na CT de planeamento. Para este estudo foi considerada uma amostra de 30 doentes com tumores de cabeça e pescoço tratados com IMRT. Os órgãos de risco em estudo foram a mandíbula, PRV-Medula, parótidas ipsilateral e contralateral e a tiróide. Como volumes-alvo foram considerados o PTV-T (Tumor primário), GTV-Ns (adenopatias), PTV-N1 e PTV-N2 (nódulos linfáticos).

Mandíbula: A variação média percentual da diferença entre o volume deformado na CT de controlo e o volume de planeamento para a mandíbula, considerando uma amostra de 30 doentes, foi $-3.0 \pm 4.5\%$ (Gráfico 8). Tendo em conta que a mandíbula é uma estrutura rígida que não deforma com o decorrer do tratamento, tal variação pode ser resultado de incertezas no posicionamento do doente e de incertezas associadas ao algoritmo de deformação utilizado no software *Velocity AI*.

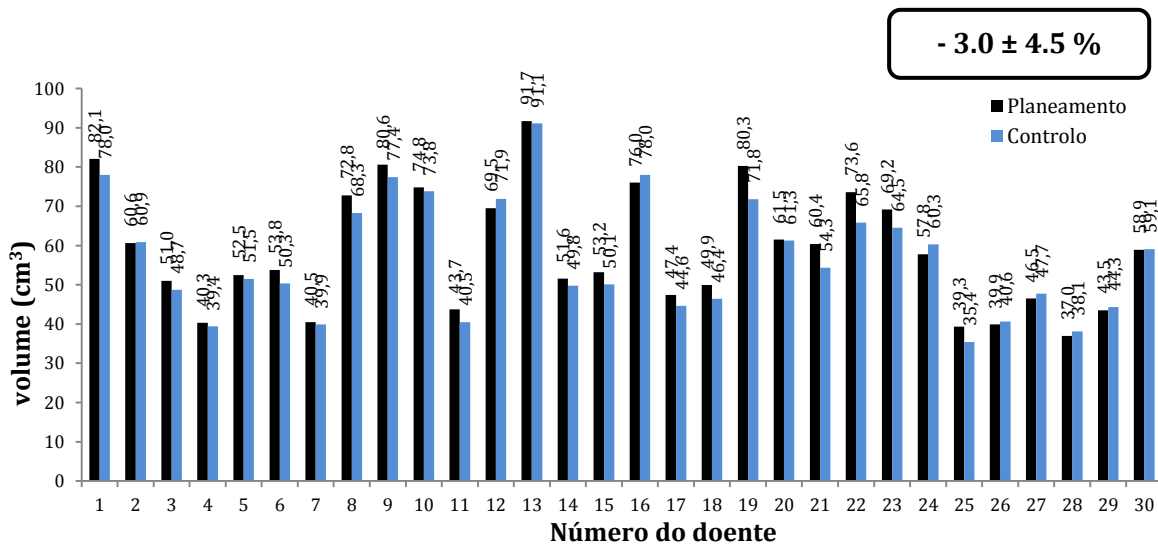


Gráfico 8. Volume da mandíbula na CT de planeamento desenhado pela médica radioncologista (barra preta) e volume deformado da mesma estrutura na CT de controlo pelo *Velocity AI* (barra azul) considerando uma amostra de 30 doentes.

PRV-Medula: No Gráfico 9 vê-se o mesmo tipo de gráfico para a PRV-Medula. Tendo em conta que é um órgão de risco que não deforma com o decorrer do tratamento, comparando o volume deformado na CT de controlo pelo *Velocity AI* com o volume de planeamento verificou-se que esta estrutura realmente não sofreu alterações significativas. Assim, obteve-se para a amostra dos 30 doentes uma diferença percentual média de volume de $-0.1 \pm 2.3\%$.

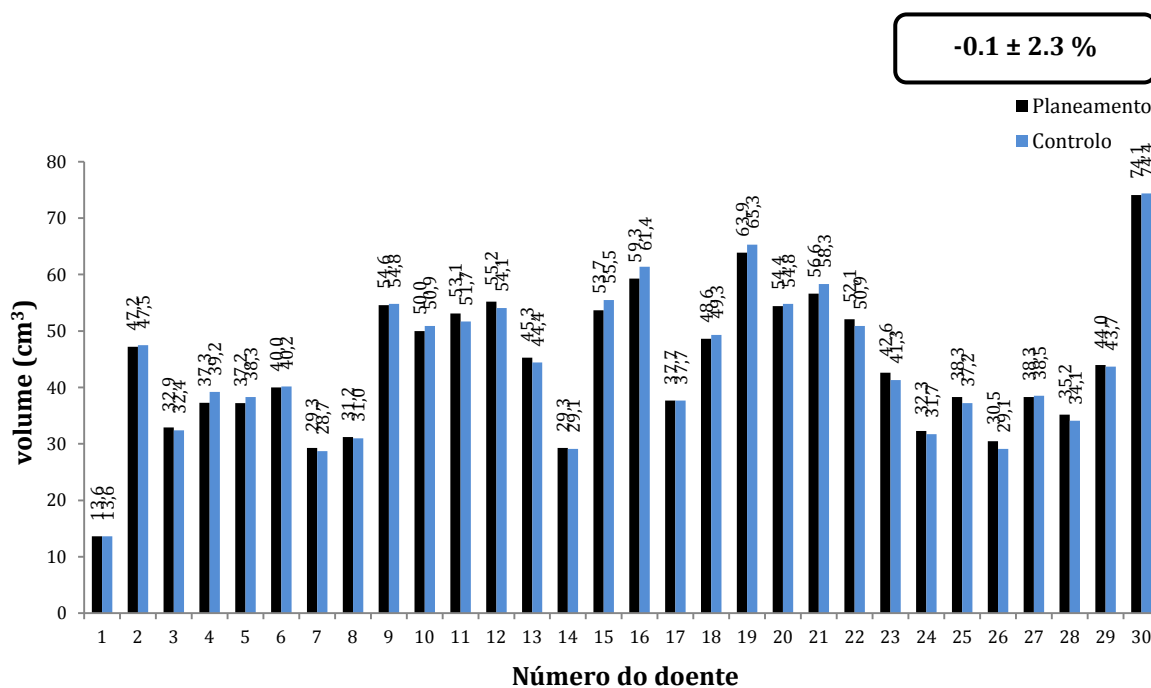


Gráfico 9. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para a PRV-Medula.

Glândulas parótidas: Foi considerada a parótida ipsilateral a que se encontra posicionada do mesmo lado que o volume tumoral primário estando, por este motivo, sujeita a doses de radiação mais elevadas. A parótida contralateral localiza-se do lado oposto ao tumor primário ou PTV-T. De acordo com estudos da literatura [24, 28] estas estruturas tendem a diminuir de volume com o decorrer do tratamento devido aos efeitos da radiação. Tal redução foi verificada neste estudo, sendo a variação média percentual de volume entre a CT de planeamento e a CT de controlo para as glândulas parótidas ipsilateral e contralateral de $-10.3 \pm 13.4\%$ e $-8.3 \pm 16.3\%$, respectivamente. Estando a parótida ipsilateral localizada numa região sujeita a maiores níveis de dose, assim se justifica a sua maior deformação quando comparada com a parótida contralateral. Neste estudo verificou-se que cerca de 83% (24/29) dos doentes apresentaram redução no volume da glândula parótida ipsilateral (Gráfico 10) e 77% (23/30) redução da parótida contralateral (Gráfico 11). No entanto, para uma pequena percentagem de doentes, foi verificado um aumento do volume de ambas as estruturas (doentes 20, 26 e 28). No doente 24 a glândula parótida ipsilateral não foi desenhada na CT de planeamento pela médica oncologista, razão pela qual para esta estrutura não foi representada qualquer barra no Gráfico 10.

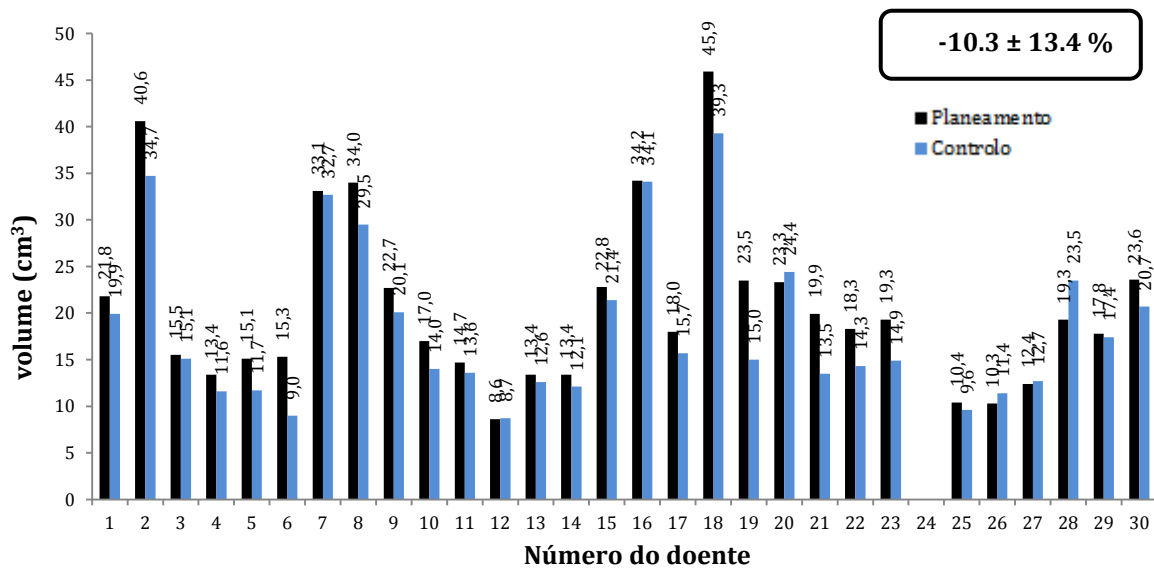


Gráfico 10. Volume de planeamento e volume deformato na CT de controlo para a parótida ipsilateral.

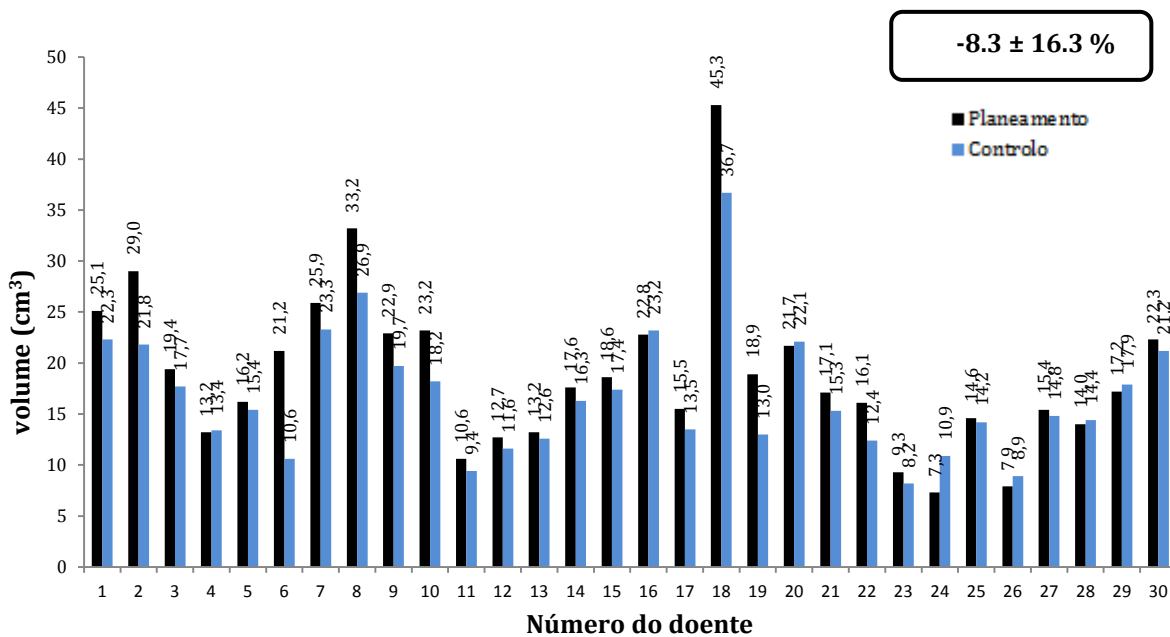


Gráfico 11. Volume de planeamento e volume deformato na CT de controlo para a parótida contralateral.

Tiróide: Relativamente à tiróide, analisando o Gráfico 12, verificou-se que a sua deformação é dependente do doente. De uma forma geral, considerando um total de 22 doentes, a variação média percentual de volume foi de $-2.2 \pm 8.4\%$. Considerando a amostra total, em 36% (8/22) dos doentes ocorreu um aumento do volume da tiróide ($+6.5 \pm 4.4\%$), em 55% (12/22) verificou-se uma redução do seu volume ($-9.0 \pm 4.2\%$) e em 9% (2/22) dos doentes não ocorreu deformação da tiróide.

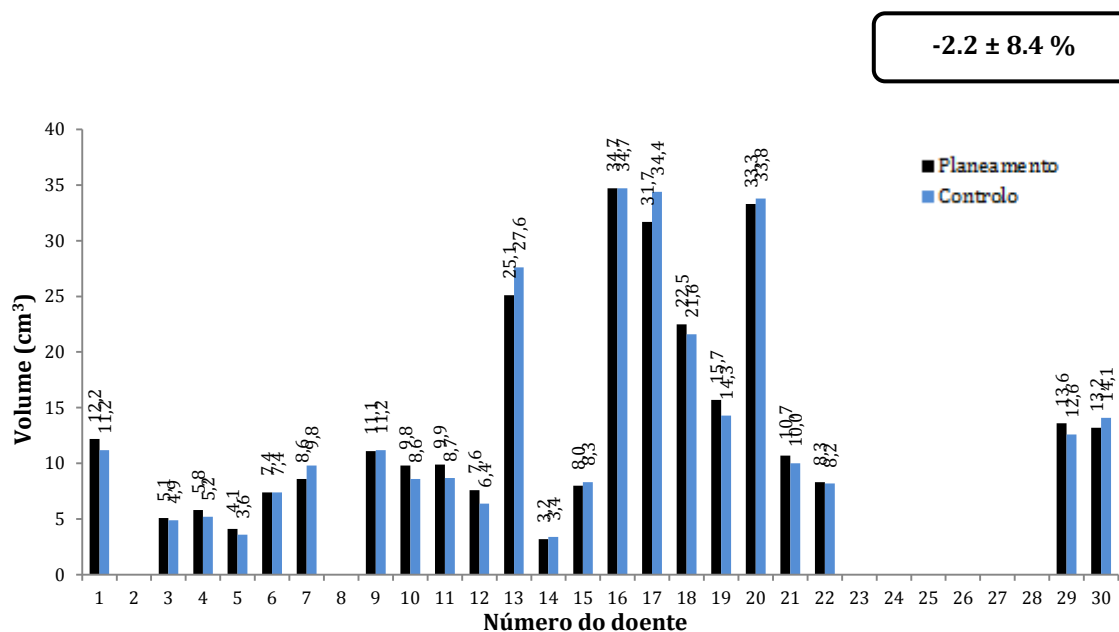


Gráfico 12. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para a tiróide. Para os doentes 2, 8, 23-28 esta estrutura não foi desenhada na CT de planeamento pela médica radioncologista, não sendo para estes representada qualquer barra no Gráfico 12.

Tumor primário (PTV-T): Considerando a amostra de 30 doentes, a diferença média percentual entre o volume deformado na CT de controlo pelo *Velocity AI* e o volume de planeamento para o PTV-T foi de $-0.1 \pm 7.8\%$. Além disso verificou-se que 16/30 doentes sofreram uma redução média neste volume de $-6.1 \pm 4.0\%$ enquanto que em 14/30 doentes se verificou um aumento médio cerca de $6.8 \pm 4.6\%$ (Gráfico 13).

Tendo em conta o objectivo central da Radioterapia, que consiste em eliminar o maior número de células malignas, teoricamente esperar-se-ia que estes volumes sofressem uma redução bastante significativa, no entanto tal não se verificou para metade dos doentes. Tal resultado pode ser justificado pelo facto de o tumor primário aqui avaliado corresponder a um PTV-T e não ao GTV (região visível e palpável do tumor). Assim, devido às heterogeneidades existentes no volume PTV-T a deformação no *Velocity AI* pode ser dificultada e, por este motivo, a redução do volume não se faz sentir de forma significativa. Contudo, também é possível ocorrer ao longo do tratamento uma progressão tumoral.

-0.1 ± 7.8 %

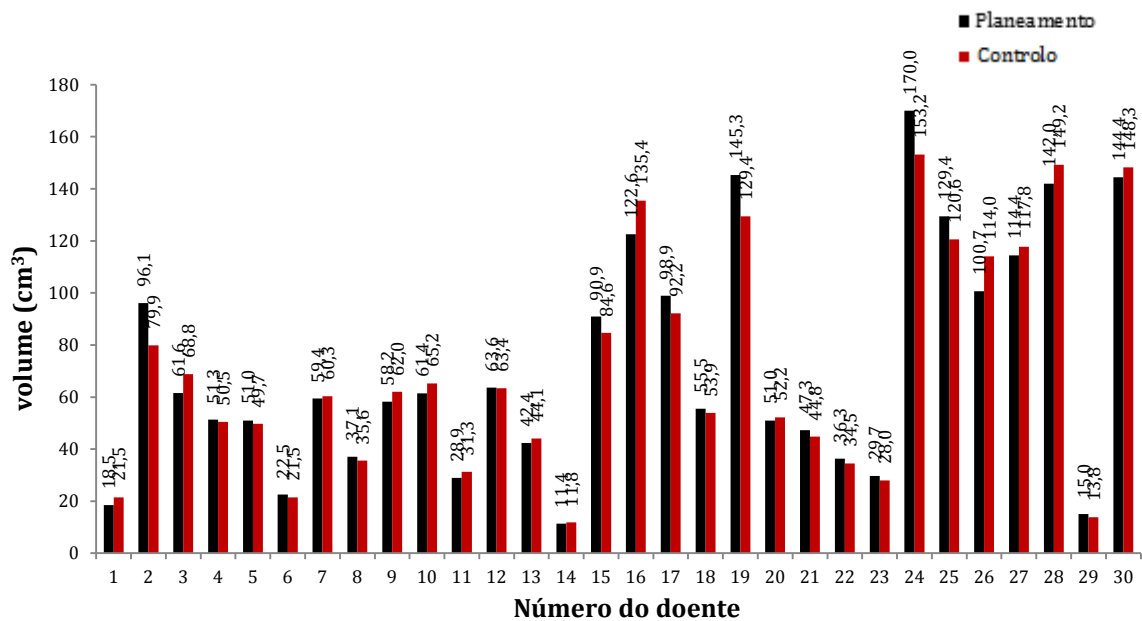


Gráfico 13. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para o PTV-T.

Adenopatias (GTV-N1, GTV-N2, GTV-N3): Adenopatias são gânglios linfáticos que apresentam um tamanho acima do normal constituindo pequenos tumores. A variação média do volume destas estruturas entre a CT de planeamento e a CT de controlo foi de $-12.2 \pm 14.2\%$ (Gráfico 14). Considerando a amostra dos 30 doentes, apenas 20 apresentaram adenopatias, sendo que 75% sofreu uma redução no seu volume ($-16.6 \pm 9.3\%$) e em 25% dos doentes ocorreu um aumento ($+10.9 \pm 6.5\%$) ou não se verificou qualquer modificação de volume. Avaliando agora a variação do volume das adenopatias para cada doente, a partir do Gráfico 14 é visível uma redução significativa sobretudo nos doentes 18, 19, 21 e 22.

Comparando estes resultados com os obtidos para o PTV-T é observado que a redução do volume nas adenopatias (GTV-N) foi mais significativa. Ao contrário do que acontece para o PTV-T, que inclui margens e, por isso, heterogeneidades dos tecidos, a deformação dos GTV-Ns no *Velocity AI* não é dificultada por esse motivo sendo, por isso talvez mais fácil observar-se uma redução tumoral do GTV.

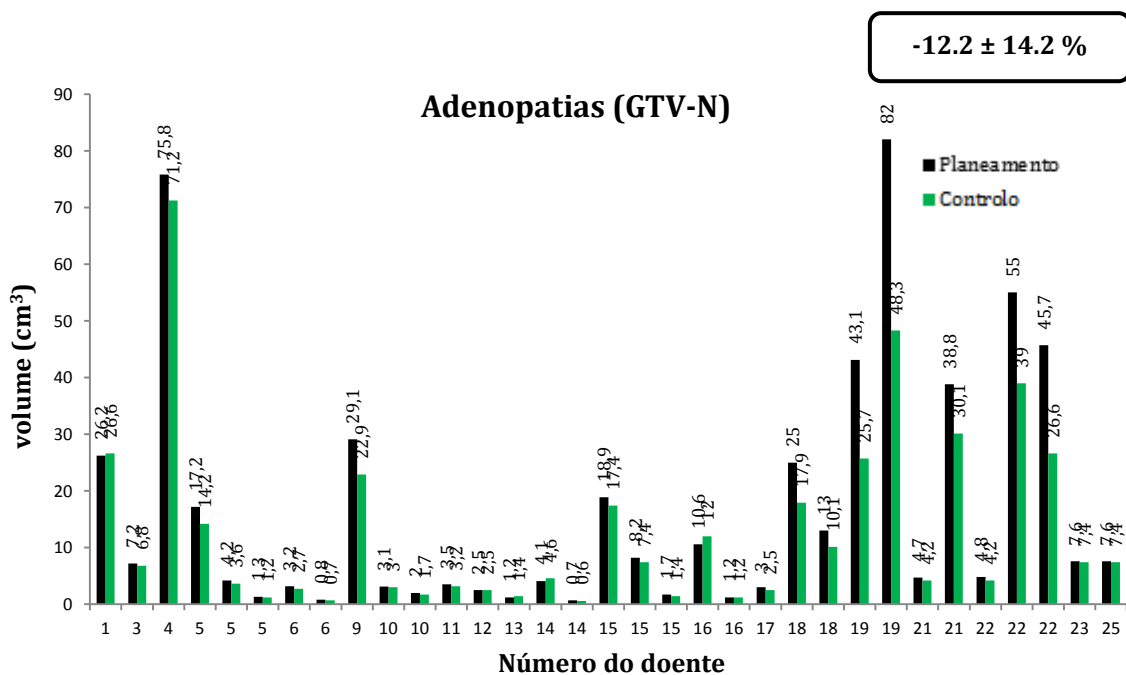


Gráfico 14. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para as adenopatias.

Região dos nódulos linfáticos (PTV-N1 e PTV-N2): Para o PTV-N1 (nódulo linfático de alto risco) e PTV-N2 (nódulo linfático de baixo risco) a variação média percentual de volume foi $-0.8 \pm 7.7\%$ e $+2.5 \pm 6.5\%$, respectivamente. Analisando o Gráfico 15, em 47% (14/30) dos doentes ocorreu um aumento de volume no PTV-N1 ($+5.3 \pm 3.9\%$), sendo que nos restantes 53% (16/30) verificou-se uma redução ($-6.1 \pm 6.1\%$). Pela observação do desvio-padrão, apesar da diferença média ser pequena tanto para o PTV-N1 e PTV-N2, há volumes que sofreram um aumento ou uma redução significativa.

-0.8 ± 7.7%

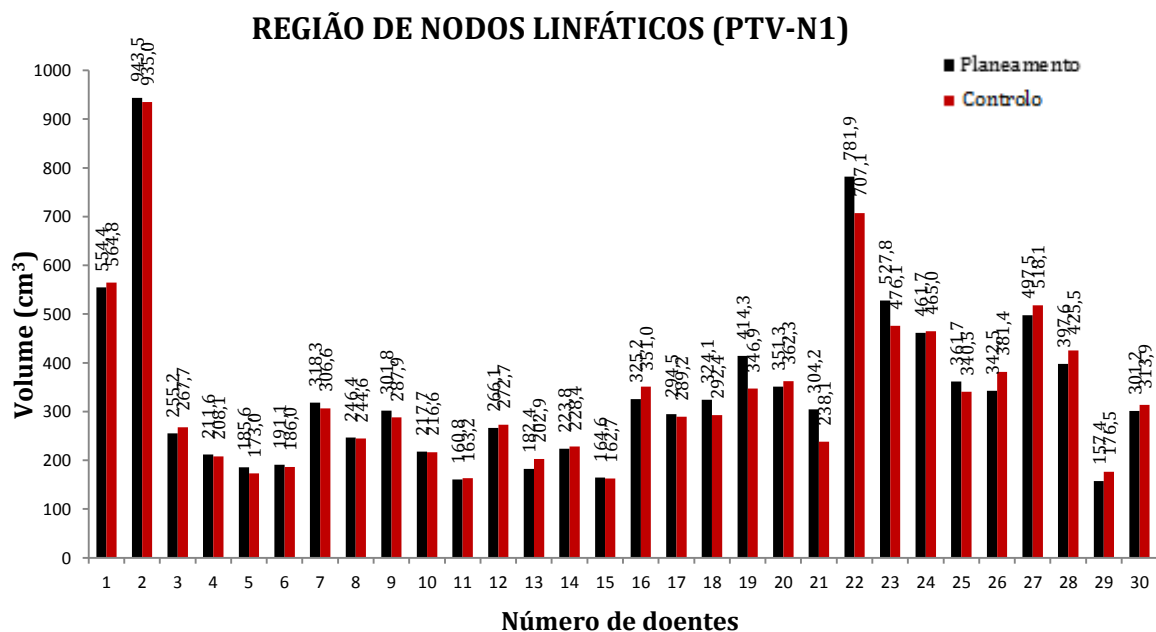


Gráfico 15. Volume de planeamento e volume deformado na CT de controlo para o PTV-N1.

As glândulas parótidas sofreram, em média, uma redução de volume cerca de 9%. Para os volumes-alvo a variação média de volume entre a CT de planeamento e a CT de controlo é dependente do doente. No entanto, para as adenopatias registou-se uma variação, em média, de aproximadamente -12%.

4.3 Estudo da variação da dose

Este estudo tem como objectivos: (1) comparar a dose de planeamento deformada para a CT de controlo pelo *Velocity AI* com a dose recalculada na CT de controlo pelo *Oncentra*; (2) estudar a variação dosimétrica em cada estrutura anatómica entre a dose planeada e a dose fornecida ao doente no dia da CT de controlo de forma a identificar quais os doentes que beneficiam de um replaneamento.

PRV-Medula: Para esta estrutura recorreu-se ao estudo da dose máxima por ser considerada um órgão de risco tipo série.

Comparando a dose deformada pelo *Velocity AI* com a dose recalculada pelo *Oncentra* (Gráfico 16), diferem em média de $-8.7 \pm 9.3\%$. Tendo em conta que o *Velocity AI* é um software de tratamento de imagem que não apresenta algoritmos de cálculo de dose, faz com que a dose seja deformada com a mesma matriz de deformação utilizada para deformar estruturas. Por sua vez, o sistema de planeamento *Oncentra* utiliza algoritmos de cálculo da dose bastante elaborados. Assim, dada a grande diferença obtida entre a dose deformada na CT de controlo pelo *Velocity AI* e a dose recalculada pelo *Oncentra* na segunda CT, tal quer dizer que o software *Velocity AI* não pode ser usado para avaliar dose.

Comparando a dose recalculada com a dose de planeamento, em média, este órgão de risco na CT de controlo é irradiado com uma dose cerca de $11.0 \pm 14.3\%$ superior. Tendo em conta que a dose de tolerância para a PRV-Medula é 45 Gy, assim, para manter a dose abaixo deste limite seria necessário efectuar replaneamento para os doentes 2,3,5,9,15-30 (Gráfico 16). Como os doentes 19-30 pertencem ao grupo dos doentes replaneados por terem sido observadas alterações anatómicas significativas, tais resultados comprovaram quantitativamente a necessidade de um replaneamento. Contudo, também os doentes 2,3,5,9,15-18 teriam beneficiado de um replaneamento.

É de chamar a atenção que para os doentes 2, 15, 17, 22 e 23, a dose de planeamento já se encontra acima da dose de tolerância. Tal deve-se à diferença de resolução existente entre os dois softwares. Foi então verificado, em média, uma diferença na resolução entre os mesmos dados no *Oncentra* e no *Velocity AI* de $\sim 4\%$ (análise baseada apenas no doente 2).

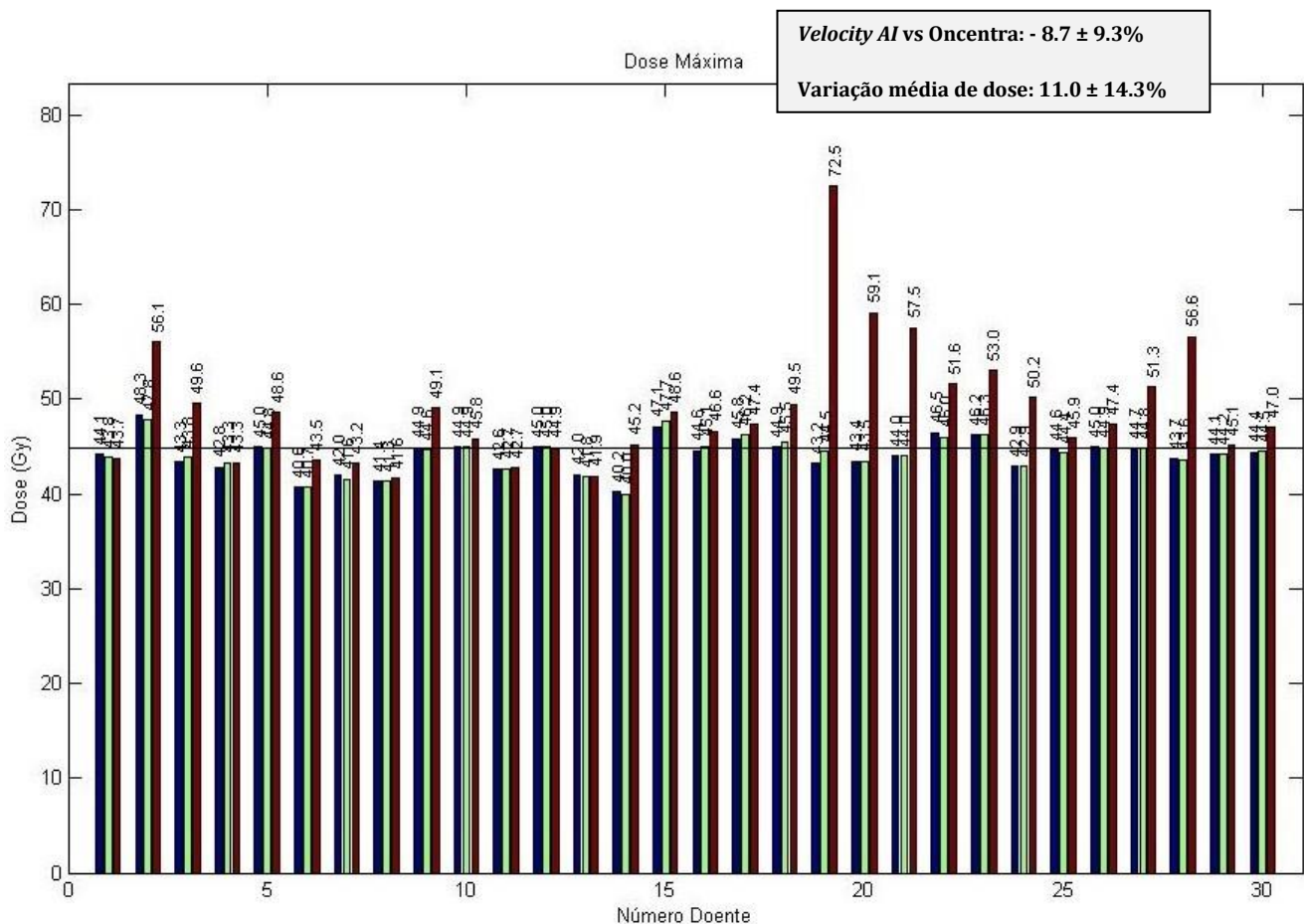


Gráfico 16. Dose máxima para a PRV-Medula. A barra azul corresponde à dose de planeamento. Esta também representa a dose de tolerância ou considerada aceitável pelo médico; a barra verde corresponde à dose de planeamento deformada para a CT de controlo pelo software *Velocity AI*; e a barra vermelha corresponde à dose recalculada pelo sistema de planeamento *Oncentra* na CT de controlo. Nesta última, o plano inicial de tratamento foi importado para a nova CT e a dose recalculada pelo *Oncentra*. Assim, pode-se dizer que corresponde à dose fornecida ao doente no dia em que efectuou a CT de controlo.

Parótida ipsilateral: Graficamente para a parótida ipsilateral recorreu-se ao estudo da dose média por se tratar de um órgão de risco do tipo paralelo.

Comparando a dose deformada na CT de controlo pelo *Velocity AI* com a dose recalculada obteve-se uma diferença, em média, de $-1.1 \pm 7.6\%$ (Gráfico 17). Apesar de esta diferença ser pequena é de chamar a atenção para o elevado valor do desvio-padrão, ou seja, existem doentes que apresentam diferenças significativas entre a dose obtida por cada um dos softwares. São exemplos os doentes 2, 4, 18-22, 28 e 29. Por este motivo, também neste órgão o software *Velocity AI* não pode ser usado para avaliar dose. Por sua vez, comparando a dose fornecida ao doente no dia em que foi efectuada a CT de controlo com dose inicialmente planeada verificou-se, em média, um aumento de dose cerca de 0.6 ± 2.6 Gy (Gráfico 17).

Considerando a amostra dos 29 doentes, 52% sofreram um aumento da dose na parótida ipsilateral ($2.6 \pm 1.4\text{Gy}$) e 48% dos doentes uma redução ($-1.7 \pm 1.6\text{ Gy}$).

Analisando individualmente os doentes, tendo em conta que não é aconselhável um aumento de dose superior a, aproximadamente, 3 Gy para esta estrutura, pois poderá resultar em complicações graves como o surgimento de xerostomia, desta forma, calculando a diferença entre a dose recalculada e a dose de planeamento verificou-se o seguinte:

- Nos primeiros dezoito doentes que não foram replaneados, apenas os doentes 4 ($>3.08\text{ Gy}$), 6 ($>3.27\text{ Gy}$) e 18 ($>4.06\text{ Gy}$) deveriam ser replaneados.
- Como os doentes 19-30 foram replaneados, confere-se que os doentes 19 ($>4.60\text{ Gy}$), 20 ($>3.31\text{ Gy}$), 21 ($>4.02\text{ Gy}$), 22 ($>3.83\text{ Gy}$), 28 ($>4.13\text{ Gy}$) e 29 (>2.74) foram os que beneficiaram mais do replaneamento.

Dos doentes acima mencionados que sofreram uma sobredosagem a nível da parótida ipsilateral, foi verificado para os doentes 4, 6, 18, 19, 21, 22 e 29 uma redução no volume da mesma estrutura. De acordo com a literatura [24], o aumento da dose nas glândulas parótidas leva a uma maior redução do seu volume. Embora teria sido útil correlacionar os desvios da dose média também com a perda de peso do doente, para alguns deles não foram registados o peso, impossibilitando essa análise.

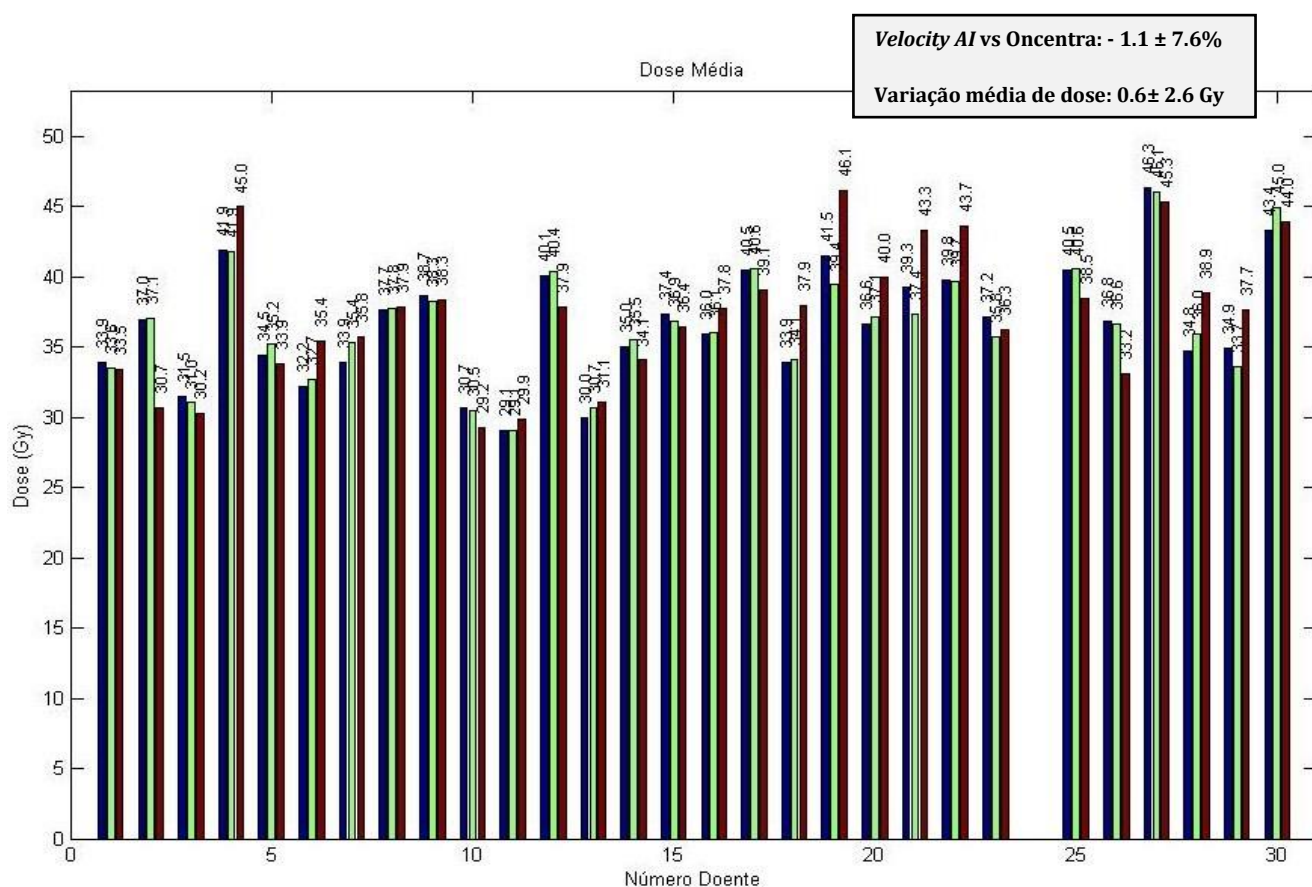


Gráfico 17. Dose média na parótida ipsilateral.

Para os restantes órgãos de risco, tais como a mandíbula, parótida contralateral e a tiróide os resultados obtidos relativamente a este estudo estão apresentados no quadro-síntese abaixo:

Tabela 13. Quadro-síntese: Estudo da dose para os órgãos de risco.

	Dose máxima		Dose média	
	D _{VEL} VS D _{ONCENTRA}	D _{PLAN} VS D _{CONTROLO}	D _{VEL} VS D _{ONCENTRA}	D _{PLAN} VS D _{CONTROLO}
Mandíbula	-0.2 ± 3.1 %	0.2 ± 3.0 %		
PRV-Medula	-8.7 ± 9.3 %	11.0 ± 14.3 %		
Parótida ipsilateral			-1.1 ± 7.6 %	0.6 ± 2.6 Gy
Parótida contralateral			0.1 ± 9.0 %	0.4 ± 3.5 Gy
Tiróide	-0.9 ± 3.0 %	1.1 ± 3.2 %	1.9 ± 3.9 %	-1.6 ± 3.7 %

Tumor primário (PTV-T): Segundo o ICRU 50, a dose no PTV não deve variar mais do que -5% e +7% do valor da dose prescrita. Uma dose abaixo dos 95% não é aconselhável pois isso significa uma redução na cobertura do PTV (subdosagem) podendo originar pontos frios e, assim, o surgimento de recidivas. Uma dose acima dos 107% (sobredosagem) pode ser prejudicial com a formação dos chamados pontos quentes. Assim, para a análise da variação de dose no PTV-T foram estudados a dose quase máxima (D_{2%}) e a dose quase mínima (D_{98%}).

Comparando a dose deformada na CT de controlo pelo *Velocity AI* com a dose recalculada obtida pelo Oncentra, estas diferem em $-0.4 \pm 2.0\%$ e em $3.6 \pm 8.0\%$ para a D_{2%} e D_{98%}, respectivamente (Gráficos 18-19). É de chamar a atenção para o elevado desvio padrão para a D_{98%}, significando que o *Velocity AI* não é adequado para avaliar dose.

Por sua vez, comparando a dose fornecida ao doente no dia em que se efectuou a CT de controlo com a dose de planeamento, verificou-se que em média o tumor primário não sofreu alterações significativas na dose quase máxima ($0.4 \pm 2.1\%$). Observando o Gráfico 18, que mostra a variação dos valores de dose D_{2%}, considerando a amostra dos 30 doentes, 57% sofreu um aumento de dose D_{2%} (em média, $1.4 \pm 2.1\%$) e 43% uma diminuição (em média, $-0.9 \pm 1.2\%$). Analisando agora individualmente cada doente, apenas para os doentes 28 e 29 se observaram diferenças significativas entre a dose de planeamento e a dose fornecida no dia da CT de controlo de cerca de +8.7% e +3.7%, respectivamente.

Analisando, de igual forma, o Gráfico 19 correspondente à dose quase mínima, D_{98%}, a diferença entre a dose recalculada na CT de controlo e a dose de planeamento nos doentes 13 (-6.2%), 16 (-8.1%), 19 (-29.6%), 20 (-7.1), 23 (-6.0%) e 25 (-5.1) foi significativa. Como tal seria benéfico efectuar um replaneamento, o que aconteceu de facto na prática clínica para os últimos quatro doentes devido à observação de alterações significativas da sua anatomia. Por outro lado, nos doentes 2 (-3.6%), 3 (-3.6%), 9 (-4.5%), 21 (-3.1%) e 27 (-3.3%) que apresentam uma diminuição percentual da dose quase mínima entre 3-5% é aconselhado uma observação da sua distribuição de dose antes de se efectuar um replaneamento.

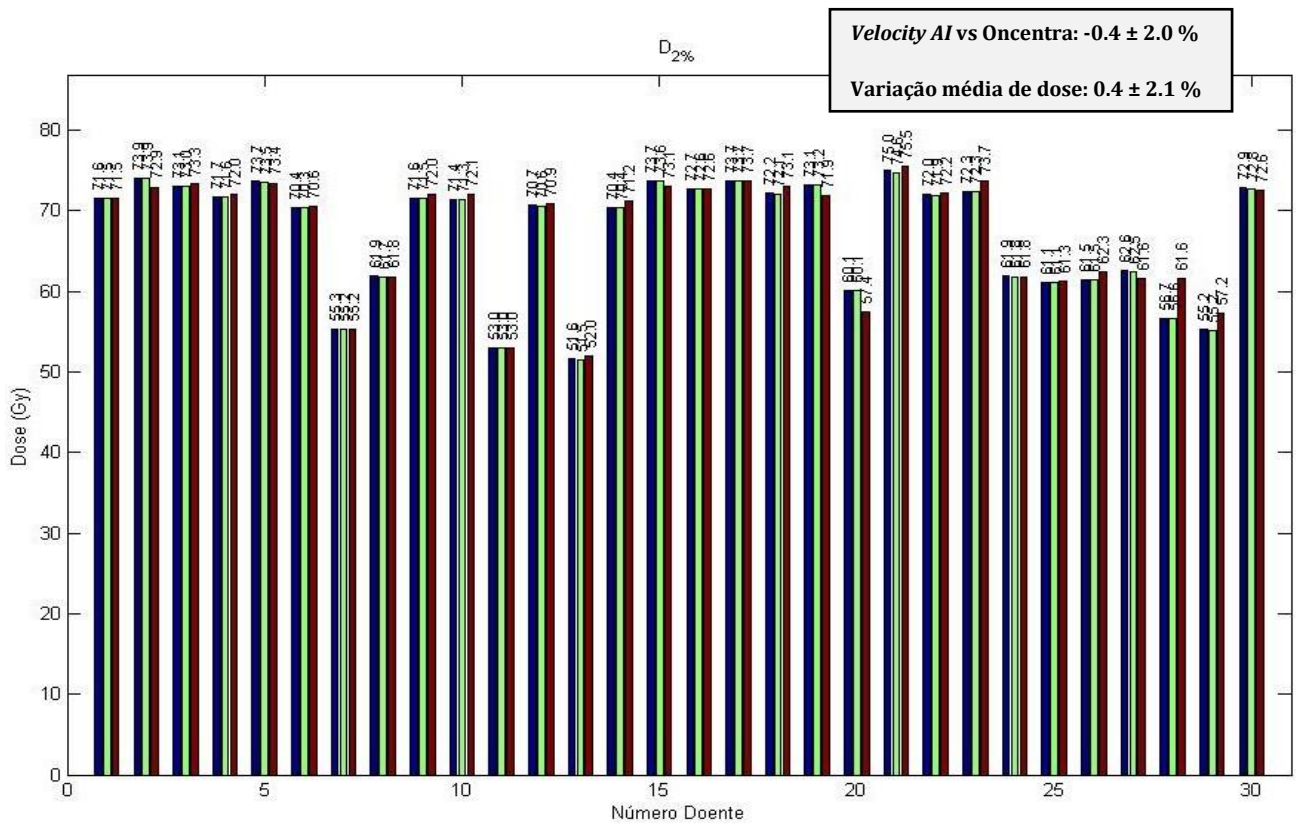


Gráfico 18. Dose quase máxima ($D_{2\%}$) para o tumor primário (PTV-T).

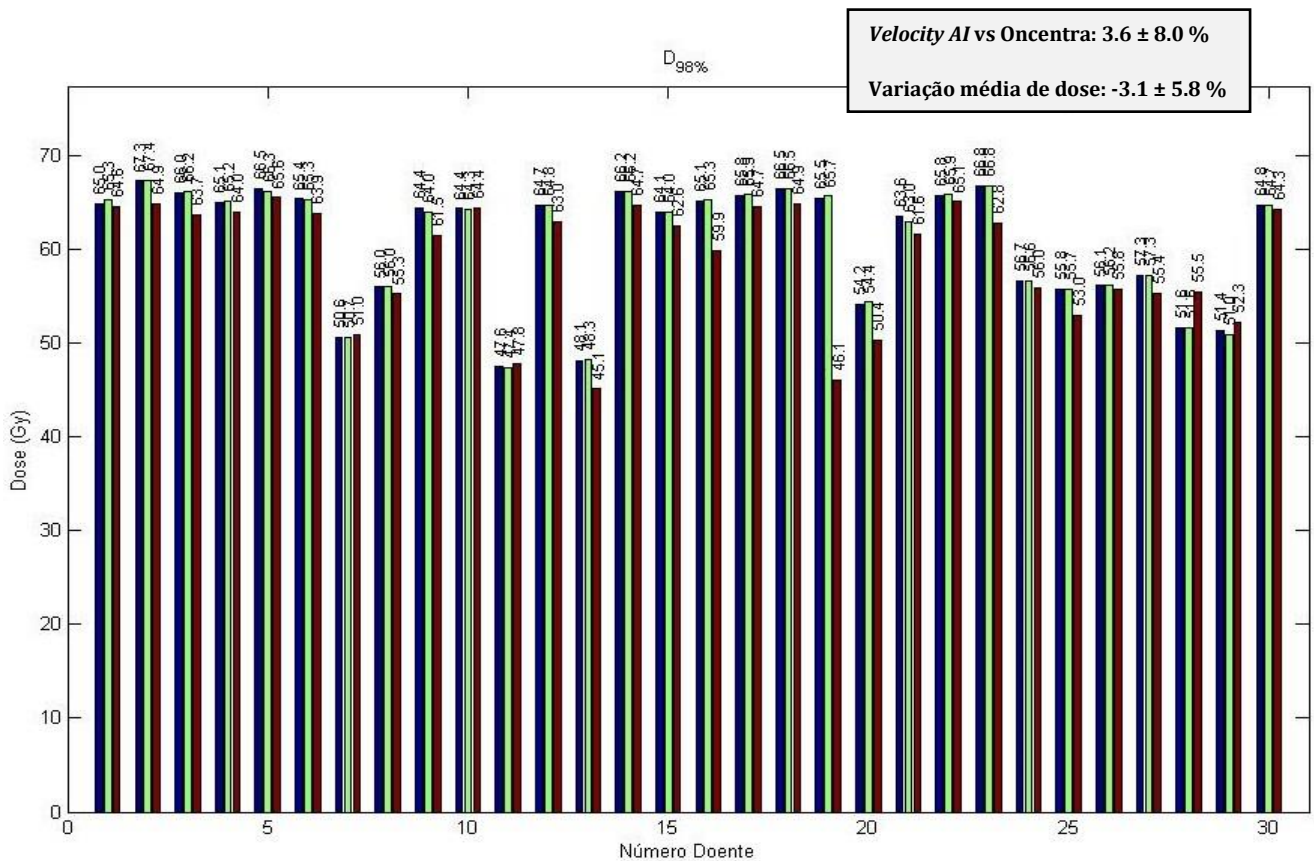


Gráfico 19. Dose quase mínima ($D_{98\%}$) para o tumor primário (PTV-T).

Para os volumes GTV-Ns, PTV-N1 e PTV-N2 também foram analisadas a dose quase máxima ($D_{2\%}$) e a dose quase mínima ($D_{98\%}$). Os resultados são mostrados na Tabela 14 e os respectivos gráficos mostrados no APÊNDICE D.

Tabela 14. Estudo da dose para o PTV-T, GTV-N, PTV-N1 e PTV-N2.

	$D_{2\%}$		$D_{98\%}$	
	$D_{VEL VS}$ $D_{ONCENTRA}$	$D_{PLAN VS}$ $D_{CONTROLO}$	$D_{VEL VS}$ $D_{ONCENTRA}$	$D_{PLAN VS}$ $D_{CONTROLO}$
	PTV-T	$-0.4 \pm 2.0\%$	$0.4 \pm 2.1\%$	$3.6 \pm 8.0\%$
GTV-N	$-0.8 \pm 1.4\%$	$0.7 \pm 1.4\%$	$1.5 \pm 2.7\%$	$-1.4 \pm 2.7\%$
PTV-N1	$-0.8 \pm 2.1\%$	$0.7 \pm 2.3\%$	$10.2 \pm 21.1\%$	$-7.1 \pm 12.1\%$
PTV-N2	$-1.3 \pm 2.8\%$	$1.3 \pm 3.1\%$	$10.0 \pm 19.6\%$	$-7.9 \pm 11.7\%$

Na comparação da dose deformada na CT de controlo pelo *Velocity AI* com a dose recalculada pelo sistema de planeamento Oncentra foi observado que, em geral, para todos os volumes-alvo a dose quase máxima apresentou diferenças pouco significativas, assim como a dose quase mínima para o PTV-T e GTV-N. Contudo, observaram-se diferenças, em média, até aproximadamente 10% na dose quase mínima para os nódulos linfáticos (PTV-N1 e PTV-N2), indicando que o software *Velocity AI* não deve ser usado para avaliar dose.

Analisando a diferença média percentual entre a dose de planeamento e a dose fornecida ao doente à data da CT de controlo, observou-se que para todos os volumes-alvo a dose quase máxima sofreu diferenças reduzidas. Por sua vez, foram verificadas diferenças significativas até -8% na dose quase mínima, indicando que a dose fornecida é significativamente inferior ao planeado inicialmente.

A matriz de dose deformada pelo *Velocity AI* não serve para avaliar dose.

A PRV-Medula apresentou na CT de controlo uma dose 11% superior. Nos nódulos linfáticos foi registado uma diferença, em média, de aproximadamente -8% comparativamente à dose inicialmente planeada. Em geral, as glândulas parótidas e os volumes-alvo não sofreram alterações significativas na dose, contudo, avaliando caso a caso existem doentes que beneficiam de um replaneamento.

5 CONCLUSÃO

O *Velocity AI* é um software de tratamento de imagens que apresenta diversos tipos de registo de imagem, entre eles o registo deformável. Para que possa ser utilizado na prática clínica como ferramenta auxiliar no planeamento dos tratamentos em Radioterapia foi estabelecido um protocolo de utilização do algoritmo do registo deformável de imagem de forma a obter resultados mais fidedignos. Assim, é recomendado, para cada caso clínico, que o registo rígido seja efectuado, se possível, sempre pelo mesmo utilizador com o intuito de evitar discrepâncias nos resultados, pois para além da existência de incertezas associadas ao próprio algoritmo, verifica-se uma forte dependência do registo com o utilizador devido ao facto da sobreposição das imagens CT ser efectuada manualmente. Para casos clínicos de doentes com tumores de cabeça e pescoço, o protocolo validado clinicamente inclui a utilização para todas as estruturas de uma ROI a incluir o volume-alvo total mais os órgãos de risco circundantes (ROI_PTV-N) com a activação do filtro BONE. Ao proceder, então, ao registo de imagem deve-se produzir uma vez o registo rígido seguido de quatro vezes o registo deformável. Ainda assim, é obrigatória uma validação clínica de todas as estruturas anatómicas após o registo de imagem pela médica radioncologista.

Embora o *Velocity AI* seja eficaz na deformação das estruturas, por se tratar de um software de registo de imagem sem algoritmos de cálculo de dose não pode ser usado na prática para avaliar as alterações de dose ao longo do tratamento. Como resultado a matriz de deformação da dose não corresponde à dose real fornecida ao doente. Por este motivo foram obtidas diferenças, em média, até 10% entre a dose deformada na CT de controlo pelo *Velocity AI* e a dose recalculada no sistema de planeamento *Oncentra*.

Na comparação da dose fornecida ao doente no dia da CT de controlo com a dose inicialmente planeada, obtiveram-se diferenças significativas para a PRV-Medula, em média, de + 11%. Assim, existem doentes que beneficiam de um replaneamento. Estes devem ser seleccionados sempre que forem observadas alterações anatómicas significativas, como a perda de peso, e sempre que seja ultrapassada para cada estrutura anatómica a dose de tolerância.

Referências

- [1] "Plano nacional de prevenção e controle das doenças oncológicas 2007/2010", Jul. 2009.
- [2] Nakamura N., Shikama N., Oguchi M., "Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)", Department of Radiation Oncology, St. Luke's International Hospital. 2010 Jun;68(6):1035-9.
- [3] Serviço de Radioterapia dos H. U. C. (Regulamento)
<http://www.huc.min-saude.pt/radioterapia/pt/regulamento.htm>
- [4] Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy, Bethesda, USA: Report 50: International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), 1993.
- [5] M.C. Lopes, "Um século de: Terapia com Radiação," Gazeta de Física: Sociedade Portuguesa de Física, vol. 30, Jan. 2007, pp. 14-29.
- [6] "Radiotherapy Dose-Fractionation", The Royal College of Radiologists, June 2006
- [7] Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), Report 62: International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), 1999.
- [8] Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Report 83: International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), 2010.
- [9] <http://www.phantomlab.com/products/rando.php>
- [10] R.E. Drzymala, R. Mohan, L. Brewster, J. Chu, M. Goitein, W. Harms, M. Urie, "Dose-volume histograms", International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics, Volume 21, Issue 1, 15 May 1991, Pages 71-78
- [11] Podgorsak, E. B. (Ed.). Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Vienna: International Atomic Energy Agency, p.657, 2005.
- [12] <http://www.aapm.org/meetings/2011SS/documents/MackieUncertainty.pdf>
- [13] Cleto, A. C., et al. "Manual de Boas Práticas de Radioterapia." Conselho Nacional Executivo Da Ordem Dos Médicos (ed.). Portugal (2008).
- [14] Lan Y, Ren H, Li C, Min Z, Wan J, Ma J, Hung CC., "Inverse Planning Optimization Method for Intensity Modulated Radiation Therapy.", Technol Cancer Res Treat. 2013 Apr 24.
- [15] "Boletim APDIO 46: Otimização do Planeamento de tratamento em Radioterapia de Intensidade Modulada", 2012. http://apdio.pt/documents/10180/10774/Boletim_46.pdf
- [16] <http://www.einstein.br/Ensino/eventos/Documents/radioterapia-em-cancer-de-cabeca-e-pescoco.pdf>
- [17] <http://www.abfm.org.br/c2005/palestras/palestra95.pdf>
- [18] C.S. Chui, M.F. Chan, E. Yorke, S. Spirou, e C.C. Ling, "Delivery of intensity-modulated radiation therapy with a conventional multileaf collimator: comparison of dynamic and segmental methods," Medical Physics, vol. 28, Dez. 2001, pp. 2441-2449.
- [19] Indra J. Das "Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): Impact of ICRU-83", Department of Radiation Oncology, Indiana University School of Medicine, USA.
- [20] A. Hartford et al. "American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guidelines for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)," Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 73, No.1, pp. 9-14, 2009.

- [21] Sterzing, F., Engenhardt-Cabillic R., Flentje, M., Debus, J., "Options of image - guided radiotherapy – a new dimension in radiation oncology". *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (16): 274 – 80.
- [22] Judit Boda-Heggemann, Frank Lohr, Frederik Wenz, Michael Flentje, Matthias Guckenberger "kV Cone-Beam CT-Based IGRT", *Strahlentherapie und Onkologie*, May 2011, Volume 187, Issue 5, pp 284-291
- [23] P. Castadot, J.A. Lee, X. Geets, V. Gégouire, "Adaptative Radiotherapy of Head and Neck Cancer", *Semin Radiat Oncol* 20:84-93, 2010
- [24] David L. Schwartz and Lei Dong, "Adaptive Radiation Therapy for Head and Neck Cancer—Can an Old Goal Evolve into a New Standard?", *Journal of Oncology* Volume 2011 (2011), Article ID 690595, 13 pages
- [25] M. Beltran, M. Ramos, J.J. Perez-Hoyos, M.Sancho, E.Puertas, S. Benavente, M. Ginjaume, J.Giralt, "Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head and neck cancer", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol.13, No.6, 2012.
- [26] W. Wang, H.Yang, W.Hu, G.Shan, W.Ding, C.Yu, B.Wang, X.Wang, Q. Xu, "Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma", *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol.77, No.2, pp.617-621, 2010.
- [27] L. Zhao, Q. Wan, Y. Zhou, X. Deng, C. Xie, S.Wu, "The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma", *Radiotherapy and Oncology* 98 (2011) 23-27.
- [28] S. Marzi, P. Pinnarò, D.D'Alessio, L.Strigari, V.Bruzzaniti, C.Giordano, G.Giovinazzo, L.Marucci, "Anatomical and dose changes of gross tumor volume and parotid glands for head and neck cancer patients during Intensity-modulated Radiotherapy: Effect on the Probability of Xerostomia Incidence", *Clinical Oncology* 53 (2012) e54-e62.
- [29] <http://www.medicinanet.com.br/imagens/20120208093749.jpg>
- [30] Lois Romans, "CT Image Quality" - CE Webservice
<http://www.cewebsource.com/coursePDFs/CTImageQuality.pdf>
- [31] <http://www.fsc.ufsc.br/~canzian/fsc5908/rev-rad-phy-chap-7.pdf>
- [32] <http://www.uiowa.edu/hri/courses/physicsOfMedicalImagingReview/lectureTalk008.html>
- [33] F. Marques, "Controlo de qualidade em tomografia computadorizada", Tese de Mestrado, 2009, Universidade de Lisboa.
- [34] <http://medicalphysicsweb.org/cws/product/P000011243>
- [35] Manual "Velocity 2.7 Basic Training".
- [36] http://downloads.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/sample-content/9780781777513_Romans_Comprehensive/samples/Chap04.pdf

Apêndices

APÊNDICE A - Código em MATLAB

1. LER DVH

```
function [OrganName,dose,volumeCum,volumeDif,vtotal]=readDVH_Ve(filename)

% Abrir o ficheiro
fid=fopen(filename);
if fid == -1
    fprintf('\nCouldn't open the file %s \n\n', filename);
    dose=NaN;volumeCum=NaN;OrganName=[];volumeDif=NaN;vtotal=NaN;
    return
end

% Leitura dos dados do ficheiro
eofstat = 0; k=1;
while ~eofstat
    line=fgetl(fid);
    ROI=sscanf(line,'%s,,');
    ROI=ROI(1:end-2);
    OrganName(k)={ROI};
    fgetl(fid);
    A = fscanf(fid, '%g,%g', [2 inf]);
    A=A';
    dose(:,k)=A(:,1);
    volumeDif(:,k)=A(:,2);
    vtotal(:,k)=sum(volumeDif(:,k));
    volumeCum(:,k)=(vtotal(:,k)-cumsum(volumeDif(:,k)))./vtotal(:,k)*100;

    fgetl(fid);
    k=k+1;
    eofstat = feof(fid);
end
fclose(fid);

function bar_doseStat()

close all
```

2. OBTER OS PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS

```
function [Statistics,volumeCum,vtotal] = doseDVH_Ve(filename)

[OrganName,dose,volumeCum,volumeDif,vtotal]=readDVH_Ve(filename);

if isnan(dose)
    Statistics.D2=NaN;
    Statistics.D98=NaN;
    Statistics.D50=NaN;
    Statistics.DoseMinima=NaN;
    Statistics.DoseMaxima=NaN;
    Statistics.DoseMedia=NaN;
    return
```

```

end

% Obtenção dos valores de D2%, D50%, D98%, Dmáx, Dmin, Dméd
%A=[dose volumeDif volumeCum];

DoseMinima=min(dose,[],1);
DoseMaxima=max(dose,[],1);
DoseMedia=sum(volumeDif.*dose)./sum(volumeDif);

numberCurves=size(dose,2);

D50=zeros(1,numberCurves);
D98=zeros(1,numberCurves);
D2=zeros(1,numberCurves);

for i=1:numberCurves
    D2(i)=interp1q(flipud(volumeCum(:,i)),flipud(dose(:,i)),2);
    D50(i)=interp1q(flipud(volumeCum(:,i)),flipud(dose(:,i)),50);
    D98(i)=interp1q(flipud(volumeCum(:,i)),flipud(dose(:,i)),98);
end

Statistics.D2=D2;
Statistics.D98=D98;
Statistics.D50=D50;
Statistics.DoseMinima=DoseMinima;
Statistics.DoseMaxima=DoseMaxima;
Statistics.DoseMedia=DoseMedia;

```

3. CRIAR OS GRÁFICOS DE BARRAS

```

% Ler e abrir ficheiros
dir_IPO = 'C:\Users\Tania Marques\Desktop\IPO\';
listPatients={'284536''284580''285404''288276''288415''288667''289164'...
'289777''291292''292207''293109''296813''291438''284431''121561''301767'...
'290483''303674''299714''299408''293788''297053''294677''281400''283223'...
'281552''283702''270618''195010''302347'};

patientNumber=numel(listPatients);

[num] = xlsread('C:\Users\Tania Marques\Dropbox\TANIA_IPO\INFORMAÇÃO
DOENTES.xlsx','Data','AG4:AH33');
tmp=[num(:,1) num(:,1) num(:,2)];
clear num
num = tmp;clear tmp

listStructures={'MANDIBULA' 'PRV-MEDULA' 'PAROTIDAIPS' 'PAROTIDACONTR'...
'TIROIDE' 'PTV-T1' 'PTV-N1' 'PTV-N2' 'GTV-N1' 'GTV-N2' 'GTV-N3'};
structuresNumber=numel(listStructures);

for j=1:structuresNumber
    for i=1:patientNumber
        cd([ dir_IPO listPatients{i}])
        Statistics=DoseDVH_Ve([listStructures{j} '.csv']);
        Data_D2(i,:)=Statistics.D2.*num(i,:);
        Data_D98(i,:)=Statistics.D98.*num(i,:);
        Data_D50(i,:)=Statistics.D50.*num(i,:);
        Data_DoseMinima(i,:)=Statistics.DoseMinima.*num(i,:);
        Data_DoseMedia(i,:)=Statistics.DoseMedia.*num(i,:);
        Data_DoseMaxima(i,:)=Statistics.DoseMaxima.*num(i,:);
        Data_volume(i,:)=vtotal;
    end
end

```



```

%Escrever tabelas em Excel
xlswrite([dir_IPO 'Tabelas.xlsx'],Data_D2,listStructures{j},'D4')
xlswrite([dir_IPO 'Tabelas.xlsx'],Data_D98,listStructures{j},'K4')
xlswrite([dir_IPO 'Tabelas.xlsx'],Data_DoseMedia,listStructures{j},'R4')
xlswrite([dir_IPO 'Tabelas.xlsx'],Data_DoseMaxima,listStructures{j},'Y4')
xlswrite([dir_IPO 'Tabelas.xlsx'],Data_DoseMinima,listStructures{j},'AF4')
xlswrite([dir_IPO 'Tabelas.xlsx'],Data_volume,listStructures{j},'AM4')

% Fazer plots de barras
f=figure(j);
clf

subplot(2,3,1)
barhandle=bar(Data_D2)
add_text(barhandle,Data_D2)
bar(Data_D2)
title('D_2_%')
xlabel('Número Doente')
ylabel('Dose (Gy)')

subplot(2,3,2)
barhandle=bar(Data_D98)
add_text(barhandle,Data_D98)
bar(Data_D98)
title('D_9_8_%')
xlabel('Número Doente')
ylabel('Dose (Gy)')

subplot(2,3,3)
barhandle=bar(Data_DoseMedia)
add_text(barhandle,Data_DoseMedia)
bar(Data_DoseMedia)
title('Dose Média')
xlabel('Número Doente')
ylabel('Dose (Gy)')

subplot(2,3,4)
barhandle=bar(Data_DoseMaxima)
add_text(barhandle,Data_DoseMaxima)
bar(Data_DoseMaxima)
title('Dose Máxima')
xlabel('Número Doente')
ylabel('Dose (Gy)')

subplot(2,3,5)
barhandle=bar(Data_DoseMinima);
add_text(barhandle,Data_DoseMinima)
bar(Data_DoseMinima)
title('Dose Mínima')
xlabel('Número Doente')
ylabel('Dose (Gy)')

subplot(2,3,6)
barhandle=bar(Data_volume)
add_text(barhandle,Data_volume)
bar(Data_volume)
title('Variação Volume')
xlabel('Número Doente')
ylabel('Volume (cc)')

set(f,'name',listStructures{j},'numbertitle','on',...
'Position',[1 41 1360 652])
xlim ([0 31])
legend('Dose de Planeamento','Dose Deformada Velocity','Dose de
Controlo','location','BestOutside')
saveas(f,[dir_IPO listStructures{j} '.fig'], 'fig')
end

```

```

function add_text(barhandle,data)

compHandle = length(barhandle);

for conta = 1: compHandle

    tmp=get(barhandle(conta));
    tmp1=tmp.Children;
    tmp2=get(tmp1);

    for x=1:length(data(:,1))
        xcoord=tmp2.XData(:,x);

text(mean([xcoord(1),xcoord(end)]),data(x,conta)+1,num2str(data(x,conta),'%.1f
'),'Rotation',90,...
'FontSize',6)
        clear xcoord
    end
    clear tmp tmp1 tmp2
end
ylim([0 max(max(data))+0.15*max(max(data))])

```

APÊNDICE B - Características dos doentes

Tabela B. 1. Informação detalhada de cada doente.

		Idade	Género	Tipo de Tumor	Stage AJCC	Data CT planeamento	Data CT controlo	Peso inicial	Peso CT controlo
SEM REPLANEAMENTO	1	44	M	Hipofaringe	IV	08-11-2010	07-12-2010	62,6	64,2
	2	80	M	MTTS Cervicais	IV	22-09-2010	02-11-2010	94,8	93,0
	3	55	F	Orofaringe	IV	12-11-2010	15-12-2010	53,0	53,0
	4	41	F	Nasofaringe	IV	30-03-2011	04-05-2011	60,0	57,0
	5	37	F	Nasofaringe	III	20-01-2011	23-02-2011	61,0	59,5
	6	51	F	Orofaringe	IV	17-02-2011	06-04-2011	71,0	66,0
	7	53	F	Cavidade Oral	IV	25-05-2011	29-06-2011	112,0	110,2
	8	67	M	Laringe	IV	06-04-2011	11-05-2011	70,7	72,1
	9	26	M	Nasofaringe	III	30-06-2011	10-08-2011	75,9	75,3
	10	39	M	Cavidade Oral	IV	27-12-2011	15-02-2012	64,7	63,8
	11***	42	F	Laringe	III	13-12-2011	12-01-2012	56,0	54,6
	12	33	M	Cavidade Oral	IV	28-02-2012	18-04-2012	58,5	57,6
	13***	58	M	Orofaringe	III	14-06-2011	20-07-2011	69,3	65,5
	14	79	F	Nasofaringe	III	09-11-2010	15-12-2010	53,5	52,5
	15	45	F	Nasofaringe	IV	30-08-2011	04-10-2011	57,0	53,3
	16	69	M	Orofaringe	IV	22-01-2013	05-03-2013		
	17	51	M	Orofaringe	IV	31-05-2011	14-07-2011		
	18	52	M		IV	19-02-2013	26-03-2013		
COM REPLANEAMENTO	19	40	F	Nasofaringe	IV	25-07-2012	11-09-2012	90,0	
	20**	62	M	Hipofaringe	IV	11-09-2012	21-09-2012	70,5	67,6
	21	54	M	Orofaringe	IV	27-12-2011	22-09-2012	50,2	45,8
	22	51	M	Nasofaringe	III	21-03-2012	03-05-2012	85,2	83,6
	23	48	M	Orofaringe	IV	10-01-2012	07-03-2012	58,7	51,8
	24	61	M	Faringe+Laringe		23-03-2010	07-05-2010		
	25	46	M	Orofaringe	IV	09-07-2010	05-08-2010		
	26	44	M	Laringe+Faringe	IV	02-06-2010	30-06-2010		
	27	73	M	Língua	IV	21-09-2010	02-11-2010		
	28**	78	M	MTTS Cervicais	III	11-12-2008	08-01-2009		
	29**	64	F	Cavidade Oral	III	17-01-2012	13-03-2012	65,8	65,9
	30	47	M	Língua	IV	29-01-2013	12-03-2013		

** Dose administrada em 2 planos IMRT

***Dose administrada em 3 planos IMRT

APÊNDICE C- Estudo da variação da dose: Tabelas

1- PRV-Medula

Tabela C.1. 1. Cálculo da variação de dose máxima para a PRV-Medula.

	Dose Máxima			PLAN vs REC (%)	VEL vs REC (%)
	Planeamento	Deformada_Velocity	Dose Recalculada		
1	44,15	43,81	43,75	-0,90	0,13
2	48,35	47,81	56,07	15,98	-14,74
3	43,35	43,84	49,56	14,3	-11,5
4	42,83	43,32	43,28	1,0	0,1
5	45,01	44,83	48,57	7,9	-7,7
6	40,64	40,74	43,51	7,1	-6,4
7	41,97	41,58	43,18	2,9	-3,7
8	41,36	41,30	41,59	0,5	-0,7
9	44,87	44,60	49,11	9,5	-9,2
10	44,94	44,93	45,83	2,0	-2,0
11***	42,63	42,67	42,70	0,2	-0,1
12	44,99	45,01	44,86	-0,3	0,3
13***	42,03	41,76	41,88	-0,4	-0,3
14	40,21	39,99	45,21	12,4	-11,6
15	47,11	47,73	48,58	3,1	-1,7
16	44,56	45,06	46,61	4,6	-3,3
17	45,81	46,22	47,36	3,4	-2,4
18	44,92	45,47	49,47	10,1	-8,1
19	43,23	44,53	72,46	67,6	-38,5
20**	43,43	43,46	59,10	36,1	-26,5
21	43,97	43,98	57,53	30,8	-23,5
22	46,46	45,96	51,56	11,0	-10,8
23	46,20	46,25	53,04	14,8	-12,8
24	42,87	42,94	50,22	17,2	-14,5
25	44,59	44,37	45,88	2,9	-3,3
26	44,98	44,87	47,38	5,3	-5,3
27	44,71	44,76	51,26	14,6	-12,7
28**	43,73	43,61	56,57	29,4	-22,9
29**	44,14	44,17	45,14	2,3	-2,2
30	44,39	44,45	47,04	6,0	-5,5
			MEDIA	11,0	-8,7
			DESVIO PADRAO	14,3	9,3

** Dose administrada em 2 planos IMRT

***Dose administrada em 3 planos IMRT

2- Parótida Ipsilateral

Tabela C.2. 1. Cálculo da variação da dose média para a parótida ipsilateral.

	Dose Média			PLAN vs REC (Gy)	VEL vs REC (%)
	Planeamento	Deformada_Velocity	Dose Recalculada		
1	33,91	33,55	33,45	-0,5	0,3
2	36,96	37,09	30,69	-6,3	20,8
3	31,49	31,05	30,25	-1,2	2,6
4	41,93	41,85	45,00	3,1	-7,0
5	34,48	35,19	33,86	-0,6	3,9
6	32,17	32,72	35,44	3,3	-7,7
7	33,93	35,35	35,78	1,9	-1,2
8	37,70	37,80	37,90	0,2	-0,3
9	38,67	38,31	38,35	-0,3	-0,1
10	30,66	30,50	29,25	-1,4	4,3
11***	29,09	29,08	29,92	0,8	-2,8
12	40,09	40,38	37,90	-2,2	6,6
13***	29,97	30,70	31,10	1,1	-1,3
14	35,04	35,49	34,08	-1,0	4,2
15	37,38	36,88	36,45	-0,9	1,2
16	35,96	36,10	37,81	1,9	-4,5
17	40,47	40,57	39,06	-1,4	3,9
18	33,89	34,12	37,95	4,1	-10,1
19	41,55	39,44	46,14	4,6	-14,5
20**	36,64	37,12	39,95	3,3	-7,1
21	39,31	37,41	43,33	4,0	-13,7
22	39,83	39,69	43,67	3,8	-9,1
23	37,21	35,77	36,26	-0,9	-1,4
24					
25	40,54	40,56	38,45	-2,1	5,5
26	36,82	36,62	33,15	-3,7	10,5
27	46,34	46,09	45,33	-1,0	1,7
28**	34,76	35,95	38,89	4,1	-7,6
29**	34,95	33,66	37,68	2,7	-10,7
30	43,37	44,97	43,98	0,6	2,3
			MEDIA	0,6	-1,1
			DESVIO PADRAO	2,6	7,6

** Dose administrada em 2 planos IMRT

***Dose administrada em 3 planos IMRT

3- PTV-T

Tabela C.3. 1. Cálculo da variação da dose quase máxima para o PTV-T.

	D _{2%}			PLAN vs REC (%)	VEL vs REC (%)
	Planeamento	Deformada_Velocity	Dose Recalculada		
1	71,58	71,53	71,52	-0,1	0,0
2	73,94	73,94	72,94	-1,4	1,4
3	73,05	72,98	73,35	0,4	-0,5
4	71,73	71,63	71,97	0,3	-0,5
5	73,68	73,48	73,44	-0,3	0,1
6	70,39	70,31	70,58	0,3	-0,4
7	55,30	55,25	55,21	-0,2	0,1
8	61,86	61,74	61,83	-0,1	-0,2
9	71,57	71,46	72,01	0,6	-0,8
10	71,40	71,31	72,08	1,0	-1,1
11***	53,04	53,02	52,97	-0,1	0,1
12	70,66	70,61	70,93	0,4	-0,5
13***	51,58	51,54	52,00	0,8	-0,9
14	70,38	70,36	71,19	1,2	-1,2
15	73,70	73,61	73,05	-0,9	0,8
16	72,72	72,65	72,61	-0,2	0,1
17	73,70	73,66	73,68	0,0	0,0
18	72,18	72,10	73,06	1,2	-1,3
19	73,12	73,16	71,89	-1,7	1,8
20**	60,07	60,07	57,38	-4,5	4,7
21	74,97	74,65	75,53	0,8	-1,2
22	71,95	71,94	72,18	0,3	-0,3
23	72,30	72,28	73,69	1,9	-1,9
24	61,89	61,83	61,83	-0,1	0,0
25	61,12	61,14	61,32	0,3	-0,3
26	61,46	61,48	62,33	1,4	-1,4
27	62,63	62,48	61,60	-1,7	1,4
28**	56,66	56,63	61,57	8,7	-8,0
29**	55,20	55,17	57,23	3,7	-3,6
30	72,86	72,77	72,60	-0,4	0,2
			MEDIA	0,4	-0,4
			DESVIO PADRAO	2,1	2,0

** Dose administrada em 2 planos IMRT

***Dose administrada em 3 planos IMRT

Tabela C.3. 2. Cálculo da variação da dose quase mínima para o PTV-T.

	D _{98%}			PLAN vs REC (%)	VEL vs REC (%)
	Planeamento	Deformada_Velocity	Dose Recalculada		
1	64,95	65,34	64,64	-0,5	1,1
2	67,34	67,35	64,89	-3,6	3,8
3	66,04	66,19	63,68	-3,6	3,9
4	65,08	65,24	64,03	-1,6	1,9
5	66,48	66,26	65,55	-1,4	1,1
6	65,42	65,29	63,86	-2,4	2,2
7	50,63	50,69	50,97	0,7	-0,5
8	56,02	56,03	55,28	-1,3	1,3
9	64,45	64,01	61,53	-4,5	4,0
10	64,40	64,34	64,42	0,0	-0,1
11***	47,59	47,41	47,77	0,4	-0,8
12	64,75	64,79	62,99	-2,7	2,9
13***	48,10	48,29	45,14	-6,2	7,0
14	66,19	66,21	64,71	-2,2	2,3
15	64,08	64,01	62,61	-2,3	2,2
16	65,15	65,30	59,89	-8,1	9,0
17	65,83	65,86	64,66	-1,8	1,9
18	66,54	66,51	64,92	-2,4	2,4
19	65,51	65,71	46,10	-29,6	42,5
20**	54,21	54,41	50,39	-7,1	8,0
21	63,59	63,01	61,62	-3,1	2,3
22	65,77	65,92	65,12	-1,0	1,2
23	66,82	66,77	62,80	-6,0	6,3
24	56,66	56,64	55,97	-1,2	1,2
25	55,78	55,73	52,96	-5,1	5,2
26	56,15	56,22	55,78	-0,7	0,8
27	57,27	57,27	55,39	-3,3	3,4
28**	51,64	51,63	55,54	7,6	-7,1
29**	51,37	50,95	52,31	1,8	-2,6
30	64,77	64,70	64,33	-0,7	0,6
			MEDIA	-3,1	3,6
			DESVIO PADRAO	5,8	8,0

** Dose administrada em 2 planos IMRT

***Dose administrada em 3 planos IMRT

APÊNDICE D – Estudo da variação da dose: Gráficos de barras

1- Adenopatias (GTV-N)

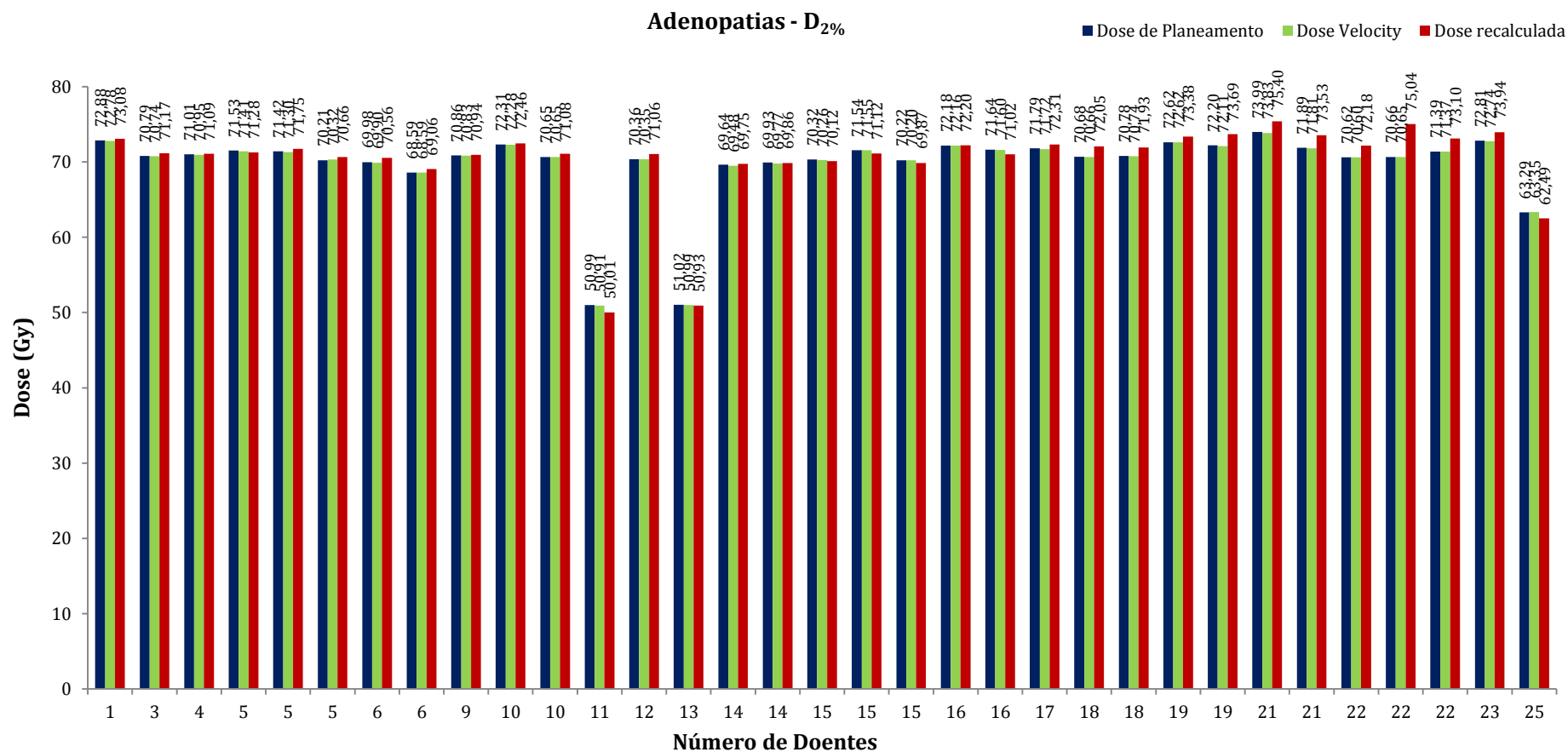


Gráfico D.1. 1. Dose quase máxima para o GTV-N. A barra azul corresponde à dose de planeamento, a barra verde corresponde à dose de planeamento deformada para a CT de controlo pelo software *Velocity AI*; e a barra vermelha corresponde à dose recalculada pelo *Oncentra* na CT de controlo.

Adenopatias - D_{98%}

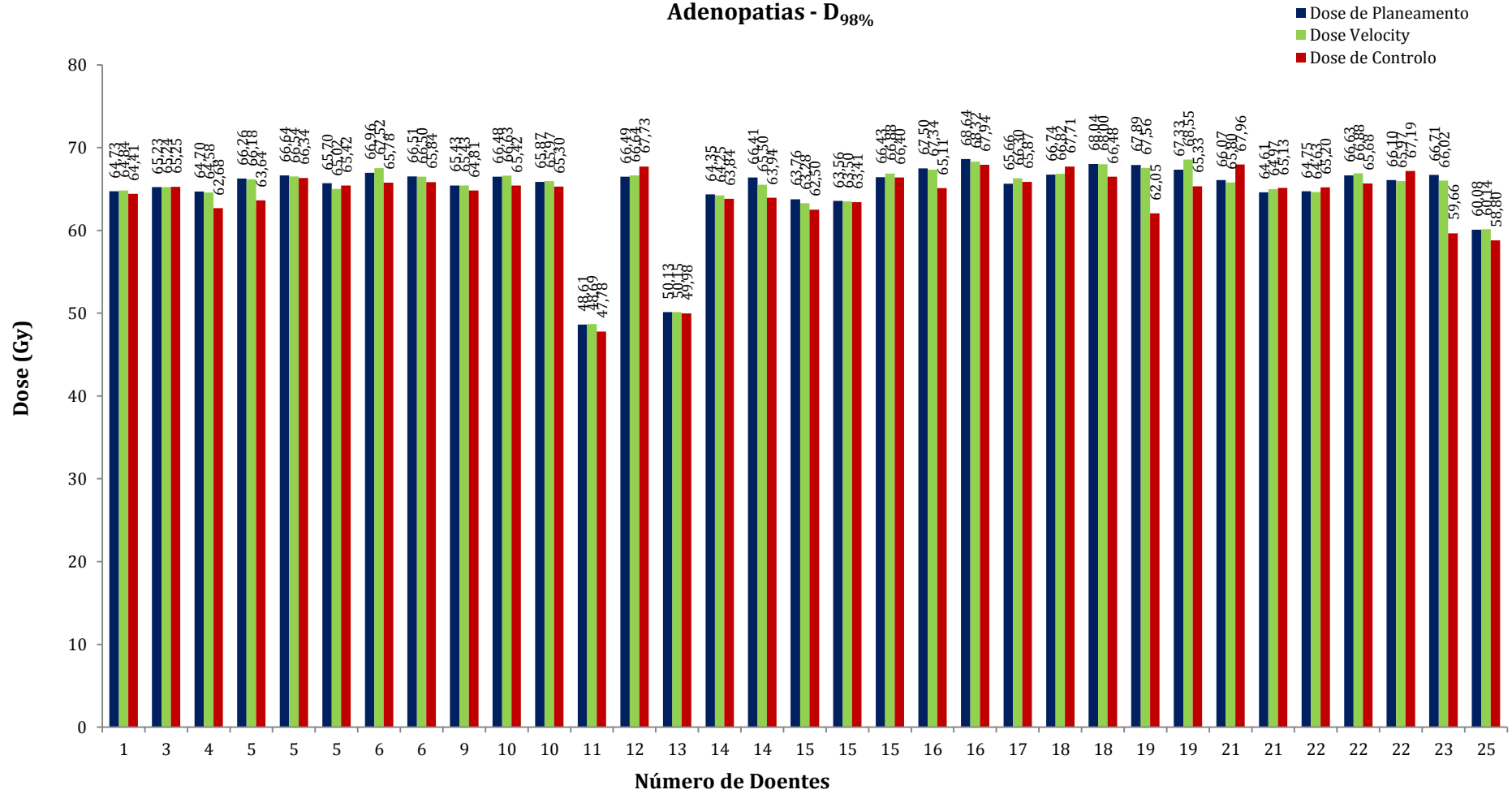


Gráfico D.1. 2. Dose quase mínima para o GTV-N.

2- PTV-N1

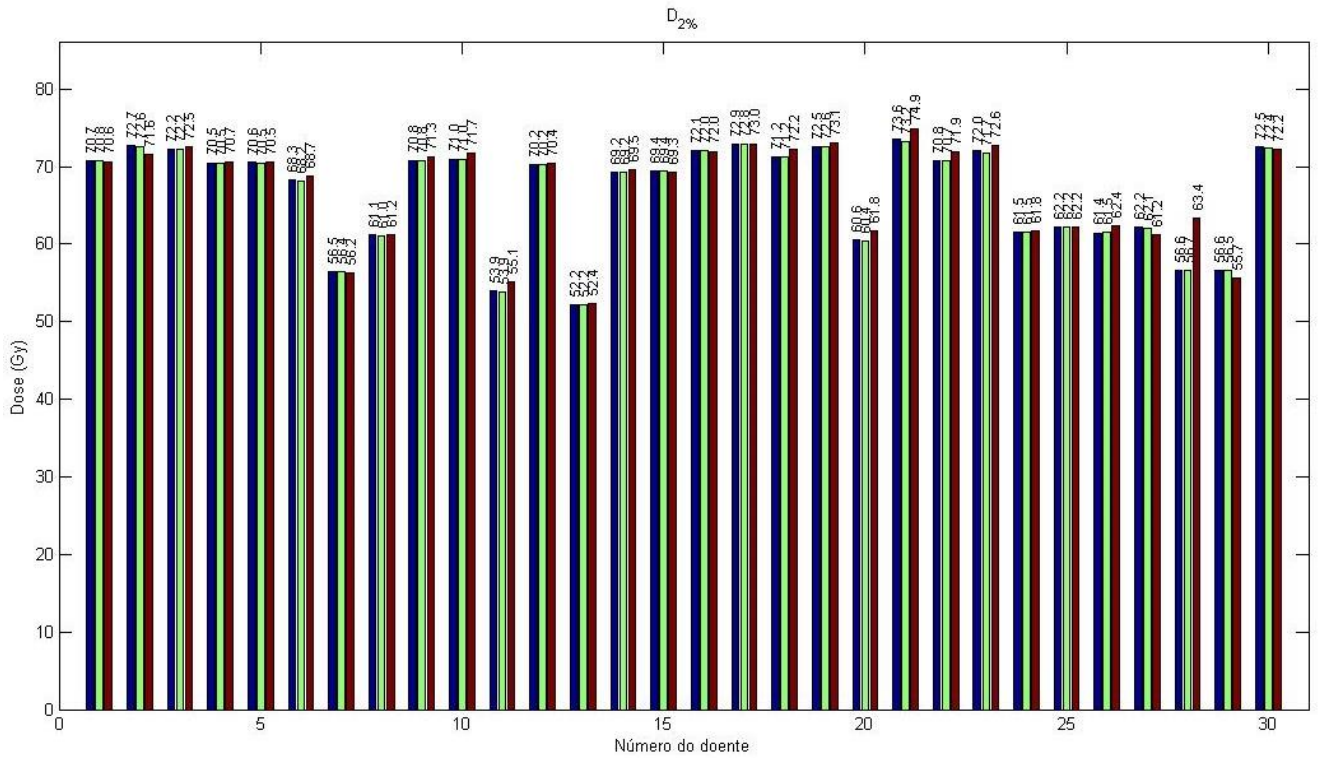


Gráfico D.2. 2. Dose quase máxima para o PTV-N1.

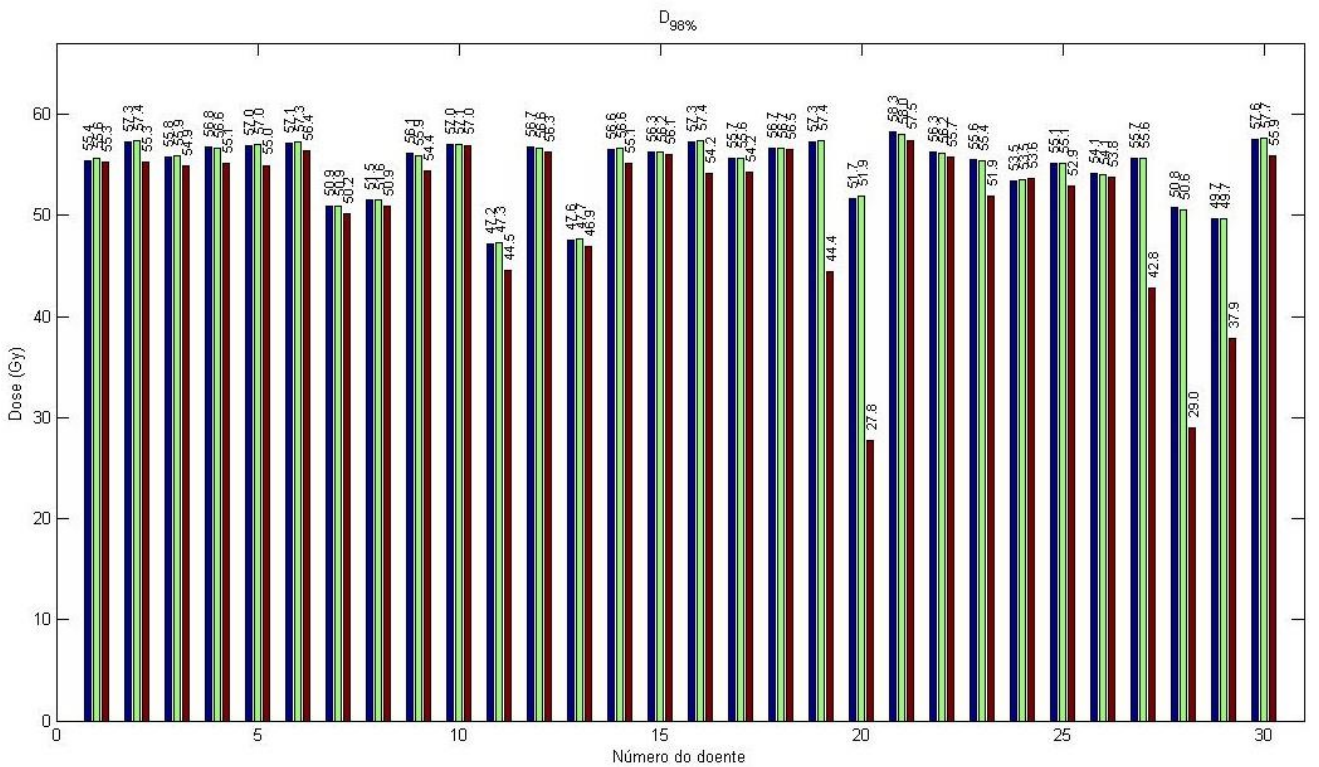


Gráfico D.2. 1. Dose quase mínima para o PTV-N1.

3- PTV-N2

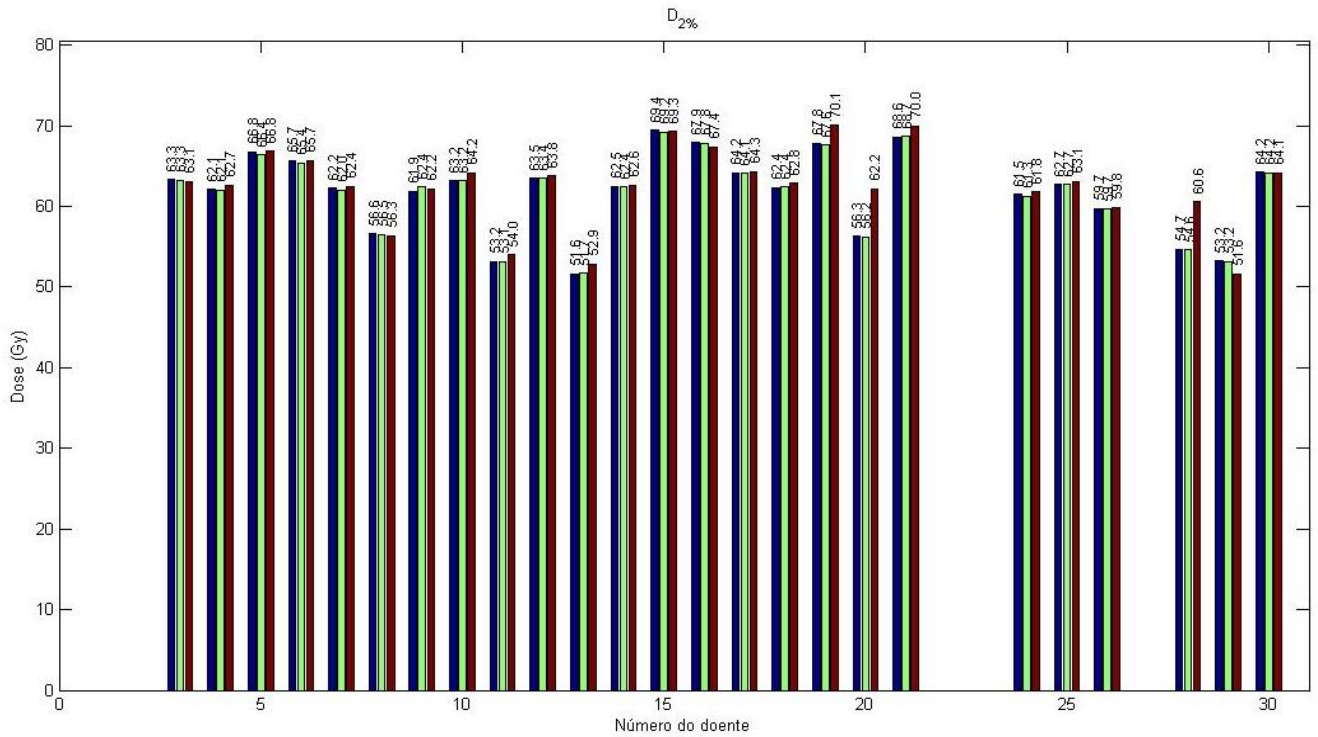


Gráfico D.3. 1. Dose quase máxima para o PTV-N2.

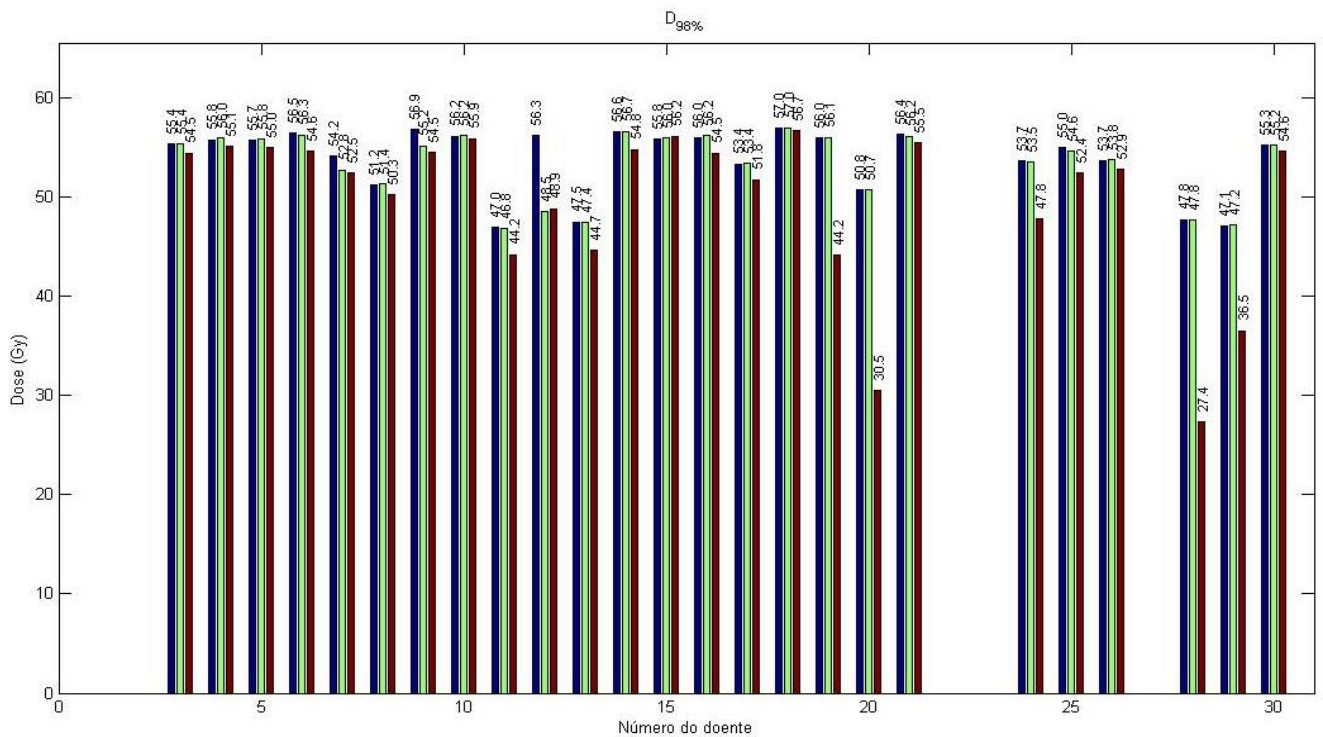


Gráfico D.3. 2. Dose quase mínima para o PTV-N2.