

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

Tese de Mestrado

First experience DVH-based 3D EPID dosimetry for hypo-fractionated radiotherapy

Mestrado em Tecnologias de Física Médica

- Autor, investigador principal -

Ariana Micaela Almeida Rocha, LSc RT

- Orientador, investigador -

Joep Stroom, PhD – Fundação Champalimaud

- Professor, Orientador -

Nuno Teixeira, PhD - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa (ESTeSL, IPL).

Lisboa, outubro de 2021

- Título –

**First experience DVH-based 3D EPID dosimetry for hypo-fractionated
radiotherapy**

Mestrado em Tecnologias de Física Médica

- Autor, investigador principal -

Ariana Micaela Almeida Rocha, LSc RT

- Orientador, investigador -

Joep Stroom, PhD – Fundação Champalimaud

- Professor, Orientador -

Nuno Teixeira, PhD - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa (ESTeSL, IPL).

- Júri, prova pública -

Presidente: Luís Manuel Carvalho Freire, PhD. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa (ESTeSL, IPL).

Arguente: Paulo Ferreira, PhD. Fundação Champalimud.

Orientador: Nuno Teixeira, PhD. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa (ESTeSL, IPL).

Joep Stroom, PhD. Fundação Champalimud.

Lisboa, julho de 2022

Esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo Júri.

Agradecimentos e Dedicatória

Ao Doutor Joep Stroom e à Engenheira Mariana Pereira, sem os quais este projeto não faria sentido, agradeço disponibilidade, interesse na investigação e a partilha constante de conhecimento e enriquecimento pessoal, não só neste projeto em particular, mas em todo o meu desenvolvimento em Física Médica.

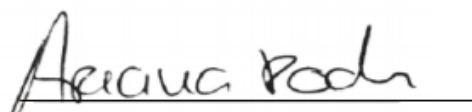
Ao Professor Nuno Teixeira pela orientação, assertividade e crítica na produção deste estudo, desde a sua projeção à sua concretização.

Ao Diretor Clínico do Serviço, Professor Carlo Greco que consentiu a realização deste estudo no Centro de Clínico Champalimaud.

Aos meus colegas Técnicos de Radioterapia do serviço de radioterapia do Centro de Clínico Champalimaud, e de uma forma geral, a toda a estrutura e todos, que no seu dia-a-dia, nas mais variadas profissões, contribuíram, direta ou indiretamente, para a concretização deste projeto.

Um especial agradecimento com muito carinho aos meus familiares e amigos e em especial aos meus pais pela paciência e ajuda.

Dedico este trabalho a alguém que não conheço, àquele a quem dirijo o meu foco no dia-a-dia bem como toda a minha expertise e todo o meu cuidado, o Utente, o Cliente, o Doente.



Ariana Micaela Almeida Rocha.

*“Once you start doing, you’ve now started
the process of figuring out
the right answer through action”*

Gary Vaynerchuk

(Empreendedor, autor de best-sellers, palestrante)

Produção Científica Complementar

No decurso da realização do estudo que integra esta dissertação de mestrado, foi submetido e aceite para discussão em *poster* um resumo/*abstract* ao congresso da Sociedade Europeia de Oncologia e Radioterapia (ESTRO) que se realizará em maio de 2022 na Dinamarca.

3D Portal Dosimetry for extreme hypofraction: pre-treatment and in vivo verification

Autores: Mariana Pereira¹, Joep Stroom¹, Ariana Rocha^{1,2}, Carlo Greco¹, Sebastiaan Nijsten³.

Afiliação dos autores:¹Chamalimaud Centre for the Unknown, Department of Radiation Oncology, Lisbon, Portugal; ²Mercurius Health; ³Maastricht University Medical Centre, Department of Radiation Oncology (MAASTRO Clinic), Maastricht, The Netherlands,

Resumo

Objetivos: A análise de índice gama (IG) é a análise padrão para o controlo da qualidade (QA) do plano dosimétrico individual do doente em radioterapia (RT), podendo ser difícil de interpretar e sua relevância tem vindo a ser demonstrada como duvidosa(1,2). Com dosimetria portal (EPID) *in-vivo*, desvios nos objetivos clínicos do plano dosimétrico do paciente são facilmente compreensíveis com avaliação baseada em histogramas dose-volume (DVH). O objetivo deste trabalho é demonstrar a viabilidade da solução MAASTRO *portal dosimetry* (EpiCoreMedPhys) para verificação dosimétrica 3D de tratamentos hipofracionados, usando métricas de DVH.

Métodos: O software EpiCoreMedPhys (ECMP, MAASTRO) foi usado para verificação de dose 2D e 3D com base na fluência de energia medida com o EPID aS1200 (Varian Medical Systems®), sem (pré-tratamento) e com um fantoma (*in-phantom*) ou paciente (*in-vivo*) entre o feixe de tratamento e o detetor. A dose 2D proveniente do ECMP foi avaliada com índice gama 3%/3mm para medições pré-tratamento, e 5%/3mm para *in-phantom* e *in-vivo* através dos resultados do γ *mean*. A dose 3D foi reconstruída com ECMP usando o algoritmo de cálculo de dose Monte Carlo (XVMC) e comparada com a dose 3D calculada pelo TPS (AAA, Eclipse™, Varian Medical Systems®). As verificações em fantoma foram realizadas utilizando ArcCheck® (Sun Nuclear corporation®). Trinta tratamentos hipofracionados ($D_{fr}>4Gy$) com planos de VMAT (13 próstata, 5 metástases ósseas, 4 metástases cerebrais, 4 gânglios linfáticos, 2 ginecológicos, 1 pâncreas e 1 pulmão) foram avaliados. Para cada plano, a distância mínima entre as lâminas do MLC (dmMLC) foi calculada e correlacionada com as diferenças de dose média, no γ *mean* para avaliações de dose a 2D, e para avaliações de dose 3D no $\Delta D50\%$, entre e distribuições de dose reconstruídas, para uma região de interesse (ROI), definida pelo volume da isodose de 50% planeada (*Field*). Para a avaliação das verificações *in-vivo* foram determinadas as diferenças médias de DVH da dose máxima, média e mínima, $\Delta D2\%$, $\Delta D50\%$ e $\Delta D98\%$, respetivamente, para o *Field*, para os alvos e órgãos

em risco (OAR's). Na presença de duas métricas de avaliação de QA's foi estudado o grau da correlação linear entre estas duas variáveis através do coeficiente de correlação de *Pearson* (r).

Resultados: Os resultados foram analisados de forma a iniciar nível de menor complexidade para o maior, começando nos resultados 2D, pré-tratamento, *in-phantom* e *in-vivo*, de seguida em 3D seguindo a mesma ordem. Nos resultados 3D foram encontradas diferenças substanciais de dose para campos pequenos (mdMLC<1cm) e altamente modulados, produzindo um $\Delta D50\%$ médio para o *Field* de -5,3%, nos resultados 2D com avaliação de IG (5%/3mm) o γ *mean* é 0,29 para a mdMLC<1cm, revelando um desvio médio de dose de 1,5%. A calibração geométrica e dosimétrica dmMLC pequenas é complicada e desvios de dose relevantes podem ser mascarados com avaliação com IG. Para as medições *in-vivo* a 3D com avaliação baseada em DVH existe um subdosagem sistemática de aproximadamente 5%, e em 2D estas medições apresentam um desvio médio de 1,4%. Além de heterogeneidades dos tecidos, das alterações anatómicas e erros de posicionamento que ocorrem durante os tratamentos dos pacientes, continuamos a investigar a subdosagem sistemática, podendo esta ser justificada devido a incertezas residuais na própria conversão da dose de trânsito no EPID. Na presença de duas métricas diferentes de avaliação de QA's *in-vivo*, a correlação encontrada entre ambas, o γ *mean* e a métrica DVH, foi uma correlação negativa (p -value < 0.05).

Conclusões: A dosimetria portal *in-vivo* de tratamentos RT hipofracionada com resultados 3D baseados em DVH, mostra que na dose medida, os desvios aumentam com a diminuição da dmMLC. Ao operar a reconstrução 3D da dose, verifica-se uma subdosagem sistemática de aproximadamente 5,0%. A subdosagem sistemática apresentada nos nossos resultados carece de uma investigação com maior número de observações e possível ajuste no modelo de verificação de dose.

Palavras-chave: Dosimetria portal, radioterapia hipofracionada, verificação *in-vivo*, DVH.

Abstract

Objectives: The gamma index analysis is the standard analysis for the quality control of the individual dosimetric plan of the radiotherapy (RT) patient. However, it can be difficult to interpret and its clinical relevance has been shown to be doubtful (1,2). With *in-vivo portal dosimetry* (EPID), deviations from clinical goals for a patient's dosimetric plan are readily understandable with assessment based on dose-volume histograms (DVH). The objective of this work is to demonstrate the feasibility of the MAASTRO portal dosimetry solution (EpiCoreMedPhys) for 3D dosimetric verification of hypofractionated treatments, using DVH metrics.

Methods: The EpiCoreMedPhys software (ECMP, MAASTRO) was used for 2D and 3D dose verification based on energy fluence measured with the EPID aS1200 (Varian Medical Systems®), without (pre-treatment) and with a phantom (in-phantom) or patient (in-vivo) between the treatment beam and the detector. The 2D dose from the ECMP was evaluated with a gamma index of 3%/3mm for pre-treatment measurements, and 5%/3mm for in-phantom and in-vivo measurements using the γ mean results. The 3D dose was reconstructed with ECMP using back-projection and a Monte Carlo dose calculation algorithm (XVMC) and compared to the 3D dose calculated by the TPS (AAA, Eclipse™, Varian Medical Systems®). Phantom checks were performed using the ArcCheck® cylinder (Sun Nuclear composition®). Thirty hypofractionated treatments ($D_{fr} > 4\text{Gy}$) with VMAT plans (13 prostate, 5 bone metastases, 4 brain metastases, 4 lymph nodes, 2 gynecological, 1 pancreas and 1 lung) were evaluated. For each plan, the minimum distance between MLC leaflets (dmMLC) was calculated and correlated with differences in mean dose, using the γ mean for 2D dose assessments (IG), and for 3D dose assessments the $\Delta D_{50\%}$, between planned and reconstructed doses was determined, for a region of interest (ROI) defined by the volume of the planned 50% isodose (called FIELD). For the evaluation of the in-vivo verifications, the average differences of the maximum, average and minimum dose DVH, $\Delta D_{2\%}$, $\Delta D_{50\%}$ and $\Delta D_{98\%}$, were determined respectively, for the FIELD, for the targets and organs at risk (OAR's). In the presence of two QA's evaluation metrics, the degree of linear correlation

between these two variables was studied through Pearson's correlation coefficient (r).

Results: The results were analyzed from the lowest complexity level to the highest, starting with the 2D, pre-treatment, in-phantom and in-vivo results, then in 3D following the same order. For the 3D results, substantial dose differences were found for small fields ($dmMLC < 1\text{cm}$) and highly modulated, producing an average $\Delta D_{50\%}$ for the FIELD of -5.3% , for the 2D results with IG evaluation ($5\%/3\text{mm}$) the γ mean is 0.29 for $dmMLC < 1\text{cm}$, corresponding to a mean dose deviation about 1.5% . Small $dmMLC$ geometric and dosimetric calibration is complicated and relevant dose deviations can be masked with IG evaluation. For in-vivo 3D measurements with DVH-based assessment there is a systematic underdosing of approximately 5% , and in 2D these measurements have an average deviation of 1.4% . In addition to tissue heterogeneities, anatomical changes and positioning errors that occur during patient treatments, we continue to investigate systematic underdosing, which may be due to residual uncertainties in the actual conversion of the transit dose in the EPID. In the presence of two different metrics for evaluating QA's in-vivo, the correlation found between both, the γ mean and the DVH metric, was a negative correlation ($p\text{-value} < 0.05$).

Conclusions: In-vivo portal dosimetry of hypofractionated RT treatments with DVH-based 3D results shows that at the measured dose, the deviations increase with decreasing $dmMLC$. When operating the 3D reconstruction of the dose, there is a systematic underdosing of approximately 5.0% . We hope to correct this in the future using a greater number of observations and possible adjustment in the dose verification model.

Keywords: Portal dosimetry, hypofractionated radiotherapy, in-vivo verification, DVH.

Índice Geral

1. Introdução.....	1
1.1. Pertinência do Tema	1
1.2. Organização da Dissertação	5
1.3. Objetivo Geral e Objetivos Específicos	6
2. Enquadramento Teórico Parte I – Introdução à Radioterapia.....	8
2.1. O papel da Radioterapia no tratamento do cancro.....	8
2.2. Conceitos gerais de radioterapia.....	9
2.2.1 Princípios Radiobiológicos.....	10
2.2.2 Doses altas administradas em curtos períodos de tempo (Hipofracionamento)	12
2.2.3 Acelerador Linear (LINAC)	13
2.3. Técnicas modernas de tratamento de radioterapia: IMRT e VMAT. ...	18
2.4. Controlo da qualidade em tratamentos de IMRT e VMAT.....	21
3. EPID (Dispositivo de imagem portal eletrónica).....	24
3.1. Dispositivos de verificação de dose	26
3.2. Categorização e diferenciação dos diferentes EPID	27
3.2.1 EPID de silício amorfo (a-Si EPID)	29
3.2.2 Características do a-Si EPID (estabilidade, sensibilidade, artefactos)	31
3.3. Calibração do EPID.....	32
3.4. Métodos de dosimetria com EPID.....	34
3.4.1 Verificação Pré-tratamento e Verificação In-vivo	35
3.4.2 Métodos de Retroprojeção (Back Projection)	37
3.5.1 Verificação Pré-tratamento	38
3.5.2 Verificação In-Vivo.....	39
3.6. Verificação de dose.....	41
3.7. Comparação dos perfis de dose	41
3.8. Distância para concordância (Distance-to-Agreement- DTA).....	41

3.9. Avaliação de Índice Gama	42
3.10. Histograma Dose Volume	44
4. Metodologia	48
4.1. Desenho do Estudo.....	49
4.2. Questão de Partida e Hipóteses de Investigação	49
4.3. População e Amostra	50
4.3.1 População.....	50
4.3.2 Amostra	50
4.4. Aquisição de dados	51
4.4.1 Equipamento.....	51
4.4.2 Procedimento para aquisição de imagens portal de dose (PDI) ...	54
4.4.3 Procedimento para importação de dados no ECMP.....	59
4.4.4 Aquisição de PDIs no LINAC	60
4.5. Verificações de dose no software MAASTRO <i>portal dosimetry solution</i> (EpiCoreMedPhys)	61
4.6. Varian Portal Dosimetry	62
4.7. Análise dos dados	63
5. Resultados e Discussão	65
5.1. Resultados do ECMP a 2D (a nível do EPID)	65
5.1.1 Resultados do ECMP a 2D para o <i>workflow</i> pré-tratamento	65
5.2. Resultados do ECMP a 2D para o <i>workflow in-phantom</i>	70
5.3. Resultados do ECMP a 2D para o <i>workflow in-vivo</i>	74
5.4. Resultados do ECMP a 3D com avaliação através de DVH	77
5.5. Níveis de ação para a aceitação do plano de tratamento com critério DVH	88
5.6. Comparação dos resultados 3D da análise com Índice Gama vs análise com DVH	89
5.7. Perda de <i>frames</i> nas PDI'S adquiridas	92
5.8. Discussão dos resultados	95
5.8.1 Resultados 2D	95

5.8.2	Resultados 3D	96
5.8.3	Resultados da influência da dmMLC	100
5.8.4	Avaliação por IG vs DVH	101
6.	Conclusão.....	104
6.1.	Conclusões do presente estudo.....	104
6.2.	Perspetivas Futuras	105
7.	Referências Bibliográficas	106

Índice de Tabelas

Tabela 1- Características do EPID Varian LINAC.	52
Tabela 2- Características das verificações de dose realizadas. NT- imagens portais sem transmissão (non transmisson); T- imagens portais com transmissão (Transmisson).	61
Tabela 3- Exemplificação da tabela que está presente no report, onde é indicada a passagem ou chumbo dos beam no QA in-phantom.	71
Tabela 6-Resumo das medições 3D, organizadas por workflow. Tem presente o número de análises, as diferenças médias encontradas entre os planos dosimétricos do TPS para D98%, D2%, D50%, estes valores são mostrados em diferenças percentuais para o FIELD, CTV e PTV. A escala de cores indica os desvios das doses planeadas para valores médios (azul =subdosagem, vermelho=sobredosagem).....	86
Tabela 7-Resumo das medições 3D para o OAR reto. Tem presente o número de análises, as diferenças médias encontradas entre os planos dosimétricos do TPS para D2%, D50%, estes valores são mostrados em diferenças percentuais. A escala de cores indica os desvios das doses planeadas para valores médios (azul =subdosagem, vermelho=sobredosagem).	87
Tabela 4-Coeficiente de correlação de Pearson (r) entre IG e DVH com Valor-p também chamado de nível descritivo ou probabilidade de significância da correlação ente IG e DVH.	92
Tabela 8- Resumo das medições 3D, organizadas por workflow para tratamentos de próstata. Tem presente o número de análises, as diferenças médias encontradas entre os planos dosimétricos do TPS para D98%, D2%, D50%, estes valores são mostrados em diferenças percentuais para o FIELD, CTV e PTV.	1
Tabela 9- Dados do ECMP do workflow Pré-tratamento para dmMLC<1cm. Em média o γ mean é 0,23 (SD0,03).....	2
Tabela 10- Dados do ECMP do workflow In-Phantom para dmMLC<1cm. Em média o γ mean é 0,22 (SD0,05).....	3
Tabela 11- Dados do ECMP do workflow In-Vivo para dmMLC<1cm. Em média o γ mean é 0,30 (SD0,05).	4

Índice de Figuras

Figura 1- Classificação Nacional de Cancro como causa de morte em Idades <70 anos em 2019. Adaptado de Organização Mundial da Saúde (23).....	8
Figura 2- Principais componentes do LINAC. Adaptado de (33).....	14
Figura 3- Representação esquemática da gantry de um LINAC. Adaptado de (33).....	15
Figura 4- Exemplo da localização do MLC no trajeto do feixe. Adaptado de 32.	16
Figura 5- Representação esquemática do perfil do feixe convencional de fótons sem filtro aplanador (a), comparado ao perfil do feixe de um feixe de fótons atenuado com o filtro aplanador de uma energia equivalente em (b). Neste esquema, o MLC não é representado. Adaptado de (32).	18
Figura 6- Esquema típico da execução de um campo de IMRT utilizando a técnica de step-and-shoot. Adaptado de (34).....	19
Figura 7- Criação unidimensional de intensidade modelada através de um par de lâminas. Para o modo dinâmico unidirecional (da esquerda para a direita), a intensidade em cada o ponto x é proporcional à diferença entre o tempo tB (x) quando o limite da folha principal (B) cruza o ponto x e começa a irradiação, e o tempo tA (x) quando a folha final (A) cruza ponto x e interrompe a irradiação. Adaptado de (34).....	20
Figura 8- Processo de conversão indireta de energia para criação de imagens em aSi EPIDs. Adaptado de (41).	29
Figura 9- Diagrama da matriz EPID. A leitura é feita sequencialmente em linhas por pixel, e há um amplificador de carga para cada coluna de pixel. 1- Canais amplificadores de carga; 2- V _{BIAS} ; 3- Filas; 4- Porta para ativação dos pixels (Gate driver). Adaptado de (41).	30
Figura 10- Três possibilidades de realizar dosimetria com EPID, cada uma com a possibilidade de verificar uma distribuição de dose a nível do EPID ou dentro do paciente ou fanoma.	35
Figura 11- Exemplificação do processo de abordagem direta (forward approach) e abordagem por retrocesso (backward approach) para pré-tratamento e dosimetria in vivo.....	36
Figura 12- Representação geométrica do conceito teórico do método de avaliação gama para distribuições de doses 2D. Neste exemplo, o ponto avaliado, re, falha no critério. Adaptado de (51).	43
Figura 13- Representação esquemática do método de índice gama 1D. O eixo y é Dose, D, e o eixo x é a distância, r. A cruz é o ponto de referência e a linha azul representa a distribuição da dose avaliada com os círculos a sólido como sendo os pontos discretos ao longo da linha. Os critérios dr e dD criam uma elipse de aceitação em torno do ponto de referência. Neste esquema e usando a Eq. (3), ponto DE(rr), rr teria $\gamma > 1$, DE(re) seria $\gamma < 1$ e DE(re1) seria $\gamma = 1$, DE(re) seria $\gamma < 1$, então já que está dentro da elipse de aceitação. Portanto, o resultado da Eq. (4) seria $\gamma < 1$ para o ponto de referência. Adaptado de (52).	44
Figura 14- Edge™ System sem (a) e com (b) o EPID aberto.....	52
Figura 15- Representação do modelo de EPID aS1200, Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA. 1- Matriz de foto-díodos (área de sensibilidade); 2- Área de leitura eletrónica (converte a carga num sinal analógico); 3- Gate driver, região	

de ativação dos pixels. Adaptado de TrueBeam technical reference guide volume 2.	53
Figura 16- ArcCHECK visto pela parte da frente (a), pela parte de trás (b) e posicionado sobre a mesa do LINAC (c). Para posicionar o ArcCHECK corretamente, é necessário garantir o alinhamento os lasers com as marcas existentes ArcCHECK e, de seguida, com o campo luminoso.	54
Figura 17- Imagens adquiridas durante uma calibração dosimétrica do PortalVision aS1000: (a) Dark-Field e (b) Flood-Field.	55
Figura 18- Interface do Graphical User Interface do Frame-graber iTOOLS Capture.	56
Figura 19- Representação de uma imagem cumulativa PGM de um feixe/arco de radiação de uma tratamento de próstata.	57
Figura 20- ReadDCMPlan software de leitura dos parâmetros do plano dosimétrico do paciente.	59
Figura 21- beamsFromImgs software que permite identificar os beams (conjunto de imagens PGM) ao plano do doente.	59
Figura 22- Interface do ECMP para importação de dados.	60
Figura 23-Análise 2D de um tratamento VMAT de próstata através dos perfis de dose para o Beam 1 no workflow pré-tratamento. Apesar da ligeira overdose na periferia do campo, o perfil medido tem uma boa concordância com o perfil previsto (planeado).	65
Figura 24- Análise IG de um tratamento de próstata, realizada para cada um dos beams na estrutura Field com uma avaliação a 3%/3mm. A taxa de passagem gama (γ Pass) é superior a 99% para todos os beams, a cor verde uma boa correspondência dos pontos avaliados através da análise de IG.	66
Figura 25- Análise 2D através dos perfis de dose para cada beam para o workflow in-phantom de um tratamento VMAT de próstata. Existe uma boa concordância entre o perfil medido e previsto.	71
Figura 26- Análise 2D da imagem gama de um doente de próstata, realizada para cada um dos beams na estrutura Field com uma avaliação a 3%/3mm para o workflow in-phantom. Na região superior dos beams verifica-se uma pequena região laranja significando uma sobredosagem, no entanto, a cor predominante é verde, o que significa uma boa correspondência entre os previstos e os medidos.	72
Figura 27- Análise 2D através dos perfis de dose para cada beam para o workflow in-vivo de um tratamento VMAT de próstata. É visível uma ligeira underdose relativamente ao perfil previsto.	75
Figura 28- Análise 2D do IG é realizada para cada um dos beams na estrutura Field com uma avaliação a 3%/3mm para o workflow in-vivo.	75
Figura 29- Representação da reconstrução 3D da dose de um tratamento VMAT de próstata, no mesmo slice nos três workflows analisados. Especialmente in-vivo, é notória uma subdosagem em relação à dose planeada.	78
Figura 30- Representação dos DVH's baseados na dose proveniente do TPS comparados com a dose medida in-phantom (A) e pré-tratamento e in-vivo (B) para um doente de próstata (9Gyx5fr).	79
Figura 31-Diferença de dose relativa (medidas-planeadas divididas pela dose prescrita) para a dose máxima (D2%), dose média (D50%) e dose mínima (D98%) do FIELD, CTV e PTV para diferentes workflows de trabalho do ECMP. P- Plano aprovado/aceite); W- Aviso; F- Plano falha/não aprovado.	89

Figura 32-Análise IG proveniente dos reports 3D do ECMP de um tratamento de próstata para os workflows In-Phantom, Pré-tratamento e In-Vivo nas estruturas Body, Field, GTV, CTV, PTV e Reto.	90
Figura 33- Perfis de dose 2D in vivo e imagens gama para o beam1 de um tratamento VMAT de ginecologia. Na imagem (a) sem correção de frames perdidas e (b) com correção de frames ausentes.	93
Figura 34- Resultados 3D in vivo, do tratamento ginecológico. (a) sem correção de frames perdidos e (b) com correção de frames perdidos.	94
Figura 35- Diferença de dose relativa prescrita para três pontos no DVH (D2%, D50% e D98%) das estruturas FIELD e PTV com base em imagens PGM sem (vermelho) e com (verde) a correção de frames perdidas. As Imagens não corrigidas resultam em desvios maiores em relação à DOSE planeada quando comparado com imagens corrigidas.....	95
Figura 36-DVH(a), imagem gama (b) e imagem do TPS (c) de um tratamento de próstata VMAT. O DVH e imagem gama são provenientes do workflow de pré-tratamento. No DVH as linhas a tracejado correspondem às medições, as linhas a cheio às curvas de dose provenientes do TPS.	98

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Com a linha preenchida está representado o número de entradas no website PubMed com o termo “portal dosimetry [MeSH Terms]” em função do tempo, com a linha a tracejado está representada a linha de tendência. Results by year (série temporal: de 01-01-19).	1
Gráfico 2- Com a linha preenchida está representado o número de entradas no website PubMed com o termo “EPID Dosimetry [MeSH Terms]” em função do tempo, com a linha a tracejado está representada a linha de tendência. Results by year série temporal 01-01-2000 a 01-03-2021.	26
Gráfico 3- Resultados do ECMP por patologia com avaliação através de γ mean (3%/3mm) no workflow pré-tratamento. Analisando todas as patologias em média o γ mean é de 0,23 (SD0,025), significando em média um desvio de dose neste workflow é de 0,69%.	67
Gráfico 4- Histogramas representativos da distribuição dos valores de γ mean considerando todas as patologias analisadas, organizados por beams. No gráfico (a) com média de γ mean sem diferenciação dos beams como entrada, no gráfico (b) com os beams diferenciados.....	67
Gráfico 5- Representação dos resultados do ECMP do workflow pré-tratamento (ao nível do EPID) com análise do γ mean (3%/3mm) em função da distância mínima do MLC. A média do γ mean para $dmMLC < 1cm = 0,23$ (SD0,025); γ mean $dmMLC$ 1-2cm=0,23 (SD0,024); γ mean $dmMLC$ 2-3cm=0,23 (0,027).	68
Gráfico 6- Comparação dos resultados 2D ao nível do EPID do Sistema Varian Portal Dosimetry com os resultados 2D ao nível do EPID para o ECMP, com análise IG de 3%/3mm. O sistema Sistema Varian Portal Dosimetryna maioria dos casos apresenta resultados ligeiramente melhores que o ECMP.	70
Gráfico 7-Resultados do ECMP por patologia avaliação através de γ mean, do workflow pré-tratamento (3%/3mm) e in-phantom (5%/3mm). O γ mean para o workflow in phantom é de 0,2, indicando um desvio de dose de 1,0%, superior ao verificado no workflow pré-tratamento (0,69%).	73
Gráfico 8- Representação dos resultados do ECMP do workflow in-phantom com análise do γ mean (5%/3mm) em função da distância mínima do MLC. Para $dmMLC < 1cm$ com resultados superiores de γ mean comparativamente às outras distâncias. γ mean $dmMLC < 1cm = 0,21$ (SD0,066); $dmMLC$ 1-2cm=0,20 (SD0,064); γ mean $dmMLC$ 2-3cm=0,20 (0,068).	73
Gráfico 9- Resultados do ECMP por patologia de tratamento com avaliação através de γ mean, do workflow pré-tratamento (3%/3mm), in-phantom e in-vivo (5%/3mm). Os resultados das medições pré-tratamento, in-phantom e in-vivo são 0,69%, 1,0% e 1,4% respetivamente.....	76
Gráfico 10- Representação dos resultados do ECMP do workflow in-vivo com análise do γ mean (5%/3mm) em função da distância mínima do MLC. γ mean $dmMLC < 1cm = 0,28$ (SD0,095); $dmMLC$ 1-2cm=0,27 (SD0,094); γ mean $dmMLC$ 2-3cm=0,28 (0,096).	77
Gráfico 11-Resultados 3D do ECMP para o workflow pré-tratamento, in-phantom e in-vivo na estrutura FIELD (corresponde à estrutura que engloba 50% da dose prescrita). Desvio de dose relativa (%) em relação à dose que recebe 50% do	

volume (D50%) por patologia. É visível uma subdosagem maior nos resultados in-vivo comparativamente às restantes medições.....	80
Gráfico 12- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow pré-tratamento na estrutura FIELD.	81
Gráfico 13- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow in-phantom na estrutura FIELD.....	81
Gráfico 14- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow in-vivo na estrutura FIELD.	82
Gráfico 15- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow pré-tratamento na estrutura CTV.	83
Gráfico 16- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow pré-tratamento na estrutura PTV.	83
Gráfico 17- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow in-vivo na estrutura CTV.	84
Gráfico 18- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow in-vivo na estrutura PTV.	84
Gráfico 19- Resultados da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow in-vivo na estrutura PTV e CTV.	85
Gráfico 20- Comparação dos valores de DHV pré-tratamento e in-vivo para o reto. Para as medições in-vivo existe uma subdosagem maior do que para as medições pré-tratamento.	87
Gráfico 21- Representação dos resultados 3D do ECMP para o workflow pré-tratamento, in-phantom e in-vivo para a estrutura FIELD (corresponde à estrutura que engloba 50% da dose prescrita). Desvio de dose relativa (%) em relação à dose que recebe 50% do volume (D50%) pela distância mínima das lamina do MLC.....	88
Gráfico 22-Comparação no FIELD da análise com IG com avaliação do Ymean com análise de DVH com avaliação do D50% nos 3 workflows em estudo. Existe uma maior correlação (negativa) para os resultados in-vivo do que para os resultados pré-tratamento e in-phantom.	91

Lista de Abreviaturas

#

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
3D-CRT	Radioterapia Tridimensional Conformacional

A

AAA	Algoritmo Anisotrópico Analítico (<i>Analytical Anisotropic Algorithm</i>)
AAPM	Associação Americana de Físicos Médicos (<i>American Association of Physicists in Medicine</i>)
a-Si	Silício amorfo

B

BEV	Visão do campo (<i>Beam's Eye View</i>)
BP	Perfil do campo (<i>Beam Profile</i>)
BT	Braquiterapia

C

CBCT	Tomografia Computorizada de Feixe Cônico (<i>Cone Beam Computer Tomography</i>)
CC	Corrente contínua
CCC	Centro Clínico Champalimaud
COVID-19	Doença de corona vírus 2019 (<i>Coronavirus disease 2019</i>)
CT	Tomografia Computorizada (<i>Computer Tomography</i>)
CTV	Volume alvo clínico (<i>Clinical Target Volume</i>)
CU	Unidade de Caibração
Cu	Cobre

D

DD	Diferença de dose
DF	Campo escuro (<i>dark-field</i>)
DICOM	Imagem Digital e Comunicações em Medicina (<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>)

DIRAC Diretório de Centros de Radioterapia (*Directory of Radiotherapy Centres*)

dmMLC Distância mínima colimadores multilâminas

DTA Distância à concordância (*distance-to-agreement*)

DVH Histograma Dose Volume (*dose histograma volume*)

E

ECMP *EPICoreMedPhys*

EPID Dispositivo de imagem portal eletrônica (*Electronic Portal Imaging Device*)

EURATOM Comunidade Europeia da Energia Atômica

F

FF *Flood-field*

FFF Sem filtro aplanador (*flattening filter free*)

G

Gd₂O₂S Oxissulfeto de gadolínio

Gy Gray

GTV Volume Tumoral Macroscópico (*Gross Tumor Volume*)

GUI Interface Gráfica do Usuário (*Graphical User Interface*)

I

IAEA Agência Internacional de Energia Atômica (*International Atomic Energy Agency*)

IG Índice Gama

IGRT Radioterapia Guiada por Imagem

K

Kv Quilovolt

L

LINAC Acelerador linear (*linear accelerator*)

LQ Modelo linear quadrático

M

MLC	Colimadores multilâminas
MRI	Ressonância Magnética (<i>Magnetic Resonance</i>)
MeV	Mega electrão volt
MU	Unidade monitor
MV	Megavolt
<i>o</i>	
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>P</i>	
PGM	<i>Portable Gray Map</i>
PDI	Imagem de Dose Portal (<i>Portal dose Image</i>)
PDIP	Imagem de Dose Portal Preditiva (<i>Portal dose Image Predictive</i>)
PI	Imagem Portal (<i>Portal Image</i>)
PTV	Volume alvo planejado (<i>Planning Target Volume</i>)
<i>R</i>	
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética (MRI <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
ROI	Região de interesse (<i>Region of Interest</i>)
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia Externa
<i>s</i>	
SBRT	Radioterapia Estereotática Corporal (<i>Stereotactic body radiation therapy</i>)
SGRT	Radioterapia Guiada por Superfície (<i>Surface Guided Radiation Therapy</i>)
SRS	Radiocirurgia Estereotática (<i>Stereotactic Radiosurgery</i>)
SSD	Distância Fonte Superfície (<i>Source to surface distance</i>)
<i>t</i>	
TPS	Sistema de planejamento do Tratamento (<i>Treatment Planning Systems</i>)
TC	Tomografia Computadorizada

v

VMAT Arco-Terapia Volumétrica Modelada (*Volumetric Modulated Arc Therapy*)

x

XVMC Algoritmo de Monte Carlo

1. Introdução

1.1. Pertinência do Tema

O interesse da sociedade por tópicos relacionados com a dosimetria por dispositivos eletrónicos de imagem portal (EPID) tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos, facto comprovado se avaliadas as tendências da comunidade científica que estuda e gera conhecimento ao nível da temática da dosimetria com EPID e da sua utilização no controlo da qualidade (QA) dos tratamentos de radioterapia (RT).

Através da ferramenta *Results by year* do website PubMed, foi analisado o número de publicações com o termo “portal dosimetry [MeSH Terms]” na base de dados online em função do tempo (Gráfico 1), e verificou-se um elevado aumento do número de publicações, principalmente após 2005, confirmando-se assim que a procura da sociedade tem uma resposta produtiva por parte da comunidade científica, culminando igualmente com a justificação e pertinência do tema tratado nesta dissertação.

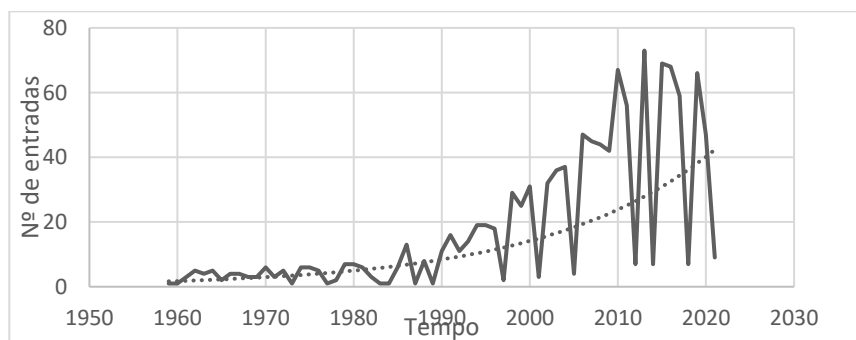


Gráfico 1- Com a linha preenchida está representado o número de entradas no website PubMed com o termo “portal dosimetry [MeSH Terms]” em função do tempo, com a linha a tracejada está representada a linha de tendência. *Results by year* (série temporal: de 01-01-19).

Os principais e mais recentes avanços na radioterapia externa moderna (RTE), particularmente desde a chegada da Terapia Volumétrica em Arco (VMAT), desenvolvem-se em áreas de métodos dosimétricos e ferramentas para realizar o QA específico do paciente (pré-QA e *in-vivo*), nos vários planos possíveis, 2D e 3D. Até então, os únicos dosímetros capazes de medir distribuições de dose em planos 3D eram dosímetros de polímeros em gel e detetores radiocrômicos (filmes). A opção mais usual para reconstruir, parcial ou a totalidade da distribuição de dose 3D é o uso de um conjunto de dosímetros consistindo uma matriz de detetores multidimensional(3). No entanto, com o desenvolvimento da tecnologia de EPID, é possível realizar o QA, reconstruindo as distribuições de dose 3D dentro do paciente, num fantoma ou ao nível do EPID.

No início de 1980 diferentes EPIDs foram estudados como alternativa para os filmes radiográficos(4). A tecnologia de EPID, desde logo revelou-se como um marco importante na radioterapia. Este sistema de imagem portal permitiu a possibilidade de verificar a geometria do feixe de tratamento em relação à anatomia do paciente, imediatamente antes da administração da dose de tratamento.

Em 1985, em Amesterdão é desenvolvida por Meertens *et al.* (5), uma matriz de câmeras de ionização (EPID), este grupo de trabalho para além de reiterar as vantagens clínicas dos EPID em relação aos filmes convencionais, demonstraram que os EPIDs podem ser utilizados em simultâneo para a configuração do posicionamento do paciente e para dosimetria *in vivo* de transmissão com um grande números de pontos medidos, podendo ser utilizados em tratamentos de alta precisão com elevada dose por fração (6).

Desde o estudo inicial de Blomgren *et al.* (7), que adotou os princípios da radiocirurgia estereotáxica (SRS), ou seja, uma alta dose por fração para regiões altamente localizadas dentro do crânio e para regiões fora do crânio, que o número de estudos que descrevem o uso de RT estereotáxica corporal (SBRT) continua a crescer (8). Estes tratamentos requerem alta precisão e a necessidade de acesso a modalidades de imagem adicionais que aumentam a probabilidade de controlo tumoral ao mesmo tempo que reduz a probabilidade de complicações em tecidos normais adjacentes. O crescimento de tratamentos com RT hipofracionada, tornou-se ainda mais proeminente com a pandemia por

COVID-19 (9–11). Consequentemente, existe um aumento da utilização da RT com intensidade modelada (IMRT) e VMAT que resulta num aumento da complexidade dos planos de tratamento e em prescrições de doses mais elevadas, colocando em ênfase a importância do QA do tratamento. Os programas de QA são usados para verificar o funcionamento correto de todos os componentes do planeamento dosimétrico do tratamento de RT (12).

Torna-se essencial monitorizar o alvo, de forma a perceber se o tratamento está a ser efectivamente bem administrado. Por esta razão, os procedimentos de QA rotineiros já não são suficientes e, de modo a detetar possíveis erros, torna-se necessário desenvolver novos procedimentos de QA (12).

As medições de QA de pré-tratamento são procedimentos rotineiros na maioria das instituições que tratam com IMRT e VMAT, estes procedimentos são recomendados por muitas organizações internacionais tais com American Society for Radiation Oncology(13), American Association of Physicists in Medicine (14), Swedish Radiation Protection Institute's (15), sendo justificado pelo aumento da complexidade destas técnicas altamente moduladas. Contudo as abordagens de QA pré-tratamento não são capazes de detetar alterações na anatomia do paciente, como ganho/perda de peso, crescimento/resposta do tumor ou erros de posicionamento do paciente, os quais podem ser detetados por dosimetria *in-vivo*. A dose real administrada ao doente pode desviar-se da dose planeada quando a anatomia usada para o planeamento do tratamento é diferente da anatomia durante o tratamento. Os erros de posicionamento ou os erros relativos a procedimentos clínicos podem levar também a uma administração de dose substancialmente diferente da distribuição de dose planeada. Por estas razões, a implementação de métodos de QA *in-vivo* torna-se muito relevante para verificar a dose real administrada ao doente durante o tratamento de RT (12). Para além disso, Nelms *et al.* (1) e Kry *et al.* (16), demonstraram que abordagens de QA pré-tratamento revelaram valor duvidoso na deteção de erros nas medições de QA realizadas. Apesar destas deficiências explanadas, o QA pré-tratamento ainda é um processo de verificação mais comum para o tratamento IMRT/VMAT em muitas instituições, enquanto que o QA de dosimetria *in-vivo* é um procedimento relativamente raro (12,17).

A introdução do método de dosimetria *in-vivo* como parte integrante de um programa abrangente de garantia da qualidade para administração de RT torna-se muito importante, sendo a sua implementação e uso clínico recomendado pelo Organização Mundial de Saúde (OMS) (18). Recentemente, Ford *et al.* (19) demonstraram que adicionar dosimetria *in-vivo* a programas de QA existentes fornece maior sensibilidade na detecção de erros nos tratamentos de RT. Os métodos de dosimetria *in-vivo* verificam a precisão do tratamento durante a sua administração no paciente, verificando se este se encontra dentro das tolerâncias, com a possibilidade de detetar erros que por método de QA pré-tratamento podem não ter sido detetados. Em alguns países, a dosimetria *in-vivo* é obrigatória para todos os pacientes tratados com RT externa (15), havendo vários grupos de investigadores a estudar métodos de dosimetria *in-vivo* baseados no uso de EPID, fáceis de implementar, simples, eficientes no seu uso diário e suficientemente precisos para a finalidade a que se destinam (20,21).

Para tal, muito ajudou a introdução de EPID de silício amorfo (aSi), devido às suas características, como aquisição rápida de imagem e alta resolução espacial, despertando a comunidade para a potencialidade para medições *in-vivo* com reconstrução e verificação de dose 3D.

A reconstrução de dose 3D torna-se relevante, pois permite a realização de um método de QA baseado nos histogramas dose volume (DVH) do paciente. A avaliação mais usual de QA é a análise de índice gama (IG), técnica padrão usada para comparar distribuições medidas com distribuições calculadas pelo sistema de planeamento (TPS). No entanto, Zhen *et al.* (22), verificou que existe uma fraca correlação na taxa de passagem por avaliação IG com a avaliação de dose com DVH. A revisão do resultado de QA pela análise com IG tem a desvantagem de se limitar apenas à percentagem de pontos que falham, os valores de IG selecionados não fornecem informações do valor de dose, nem da localização correspondente de pontos com falha. É por isso que a capacidade da análise do IG em detetar desvios clinicamente significativos foi amplamente questionada (22,23). Havendo produção científica que aponta que os métodos de avaliação com IG podem não prever erros de dose no paciente clinicamente relevantes, foram então desenvolvidos métodos de QA baseados em DVH do paciente de forma a resolver este problema.

Uma vantagem clara dos EPID é sua disponibilidade, o que os torna adequados para implementações em grande escala. Apesar disso, uma das principais razões pelas quais os EPID ainda não substituíram matrizes de detetores para verificação de dose reconstruída a 3D é pelo facto de não se encontrarem disponíveis muitas soluções comerciais. Além disso, existem poucos estudos que validam as distribuições de dose de EPID em comparação com medições de dose em 3D com matrizes em fantomas (3).

Com este trabalho pretende-se estudar, avaliar e validar a possibilidade do software MAASTRO Clinic *portal dosimetry* (EpiCoreMedPhys), desenvolvido na MAASTRO Clinic na Holanda, realizar QA in vivo/dosimetria in vivo, com reconstrução de dose 3D para avaliação do QA baseado em DVH de doentes com tratamentos hipofracionados.

1.2. Organização da Dissertação

A presente dissertação está organizada em 7 capítulos principais, subdivididos em várias secções, de forma a estruturar e proporcionar a sua leitura de um modo mais inteligível, quer na sua integra quer na sua parte.

Nesta introdução, apresenta-se uma breve justificação do tema escolhido e ainda os objetivos gerais e específicos que se esperam atingir, em seguida no enquadramento teórico apresenta-se, na primeira parte, a radioterapia, e o seu papel no tratamento do cancro, enquadrando conceitos gerais da RT e conceitos físicos pressuposto ao tratamento com RT. Na segunda parte do enquadramento teórico, apresenta-se uma introdução ao QA em RT e correspondente evolução tecnológica, a importância do QA, a descrição dos métodos de QA aplicados no tratamento de RT e as principais linhas de orientação para a realização de QA.

No capítulo da metodologia, são apresentados os passos executados para a construção deste estudo, desde os critérios para seleção da amostra, à otimização e aquisição dos QA em fantoma e na amostra selecionada, bem como o tratamento e avaliação dos mesmos.

Os resultados são apresentados simultaneamente com a sua discussão, por forma a simplificar, não só a sua compreensão individual, mas também a sua relação com estudos semelhantes, e as conclusões apuradas em seguida, complementadas por perspetivas futuras e sugestões de futuros estudos.

Finalmente, é exposta a lista de referências bibliográficas, na qual se apoia toda a investigação e enquadramento teórico, e ainda, complementarmente, são disponibilizados apêndices com conteúdos desenvolvidos e que deram apoio à realização e à obtenção dos resultados do presente estudo.

1.3. Objetivo Geral e Objetivos Específicos

Com este projeto, pretende-se estudar, avaliar e validar a possibilidade de, através da utilização de um software novo, que ainda não se encontra disponível no mercado, o MAASTRO portal dosimetry (EpiCoreMedPhys-ECMP), realizar QA *in-vivo*/dosimetria *in-vivo* de doentes com tratamentos de RT hipofracionados, avaliando o seu resultado com DVH.

A persecução deste objetivo geral basear-se-á em diversos objetivos específicos, nomeadamente:

- Desenvolver uma primeira experiência de QA *in-vivo*/dosimetria *in-vivo* em aceleradores lineares (LINAC) da Varian Medical Systems®, otimizada de forma a corresponder a parâmetros mínimos para que possa avaliar a sua precisão e eficiência;

- Quantificar as diferenças entre a dose planeada e a dose administrada em pacientes com tratamentos hipofracionados;

- Avaliar a sensibilidade para detetar alterações na administração de dose devido à variabilidade existente durante o decorrer do tratamento de RT, nomeadamente, respiração do doente, alterações anatómicas, posicionamento e movimento do paciente);

- Avaliar a performance do método de reconstrução de dose em 3D e a técnica de QA *in-vivo*/dosimetria *in-vivo*, que permite o cálculo DVH;

- Descrever as vantagens e desvantagens da aplicação do software e da técnica de QA *in-vivo*/dosimetria *in-vivo*;

- Comparar os dados obtidos com a literatura existente;
- Aplicar o software e a técnica de QA *in-vivo*/dosimetria *in-vivo* na prática clínica, associando-os, à única prova clínica em como o tratamento planeado, foi o tratamento realizado.

2. Enquadramento Teórico Parte I – Introdução à Radioterapia

2.1. O papel da Radioterapia no tratamento do cancro

O cancro é a principal causa de morte e uma importante barreira para o aumento da esperança e expectativa de vida em todos os países do mundo. Na Figura 1, Estão demonstradas as regiões do mundo onde, de acordo com estimativas da OMS em 2019, o cancro é a primeira ou a segunda principal causa de morte antes da idade de 70 anos em 112 de 183 países e ocupa o terceiro ou quarto lugar em outros 23 países (24).

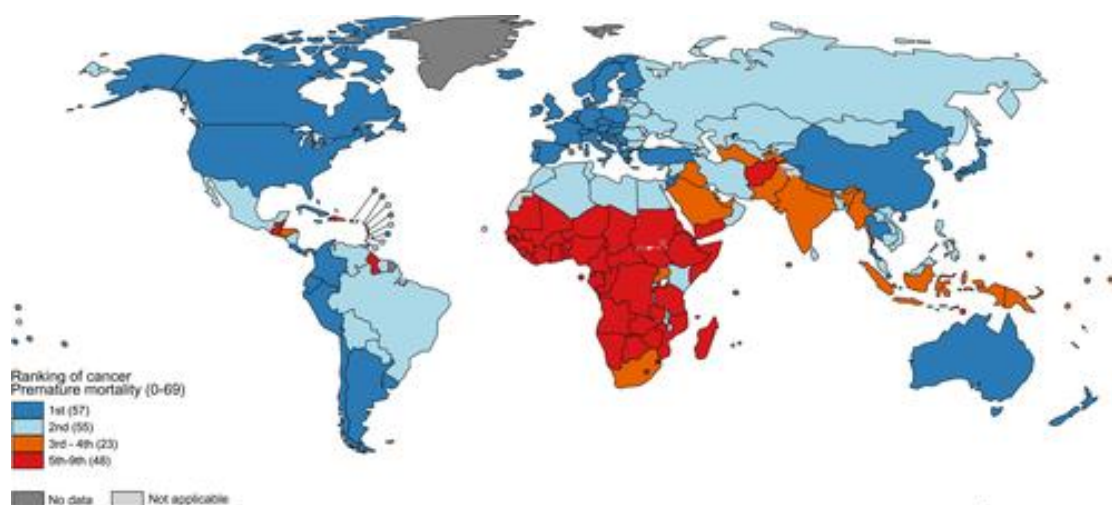


Figura 1-Classificação Nacional de Cancro como causa de morte em Idades <70 anos em 2019. Adaptado de Organização Mundial da Saúde (23).

Em Portugal as doenças oncológicas têm um peso crescente na nossa sociedade, sendo, no nosso país, a segunda causa de morte e a primeira antes dos 65 anos de idade (25). Em 2020, o número total de cancros diagnosticados em Portugal foi de 60467, correspondente a aproximadamente 0,6% da população portuguesa (24). Estima-se que mais de 50% dos doentes

oncológicos tenham indicação para serem submetidos a radioterapia como parte do seu esquema terapêutico, em alguma fase do seu tratamento.

A RT surge como tratamento neoadjuvante, antes da cirurgia, e como terapia adjuvante após o tratamento cirúrgico ou de quimioterapia (ou ambos), desempenhando assim, um papel importante como parte integrante dos tratamentos oncológicos, no caso da sua omissão, podemos afetar negativamente o controlo local e a sobrevida global dos pacientes oncológicos. É ainda muito importante, em pacientes metastizados, com metástases ósseas ou cerebrais, com compressão da medula e distúrbios do mediastino (síndrome da veia cava inferior), realizar radioterapia paliativa para melhorar significativamente o controle da dor e a qualidade de vida dos pacientes (26).

2.2. Conceitos gerais de radioterapia

A RT tem duas práticas distintas: radioterapia externa (RTE) e braquiterapia (BT); dependendo se a fonte de radiação ionizante é externa ao paciente (denominada radioterapia por feixe externo / RTE) ou interna/próximo ao paciente (denominada braquiterapia). São utilizados equipamentos médicos distintos para a prática de RTE e BT. A maioria da radioterapia é realizada como RTE, sendo a BT necessária para locais específicos da doença. A proporção de unidades de tratamento RTE para unidades de tratamento de BT em todo o mundo é de 9 para 1 de acordo com o banco de dados da Agência Internacional de Energia Atómica (IAEA-DIRAC) (27).

No caso da RTE, um feixe de radiação ionizante é direcionado para uma parte específica do corpo. É utilizada uma configuração de vários feixes com ângulos ideais de forma a poupar ao máximo os tecidos saudáveis adjacentes.

Os tipos de radiação ionizante que são mais comuns usar em RTE são os raios-X de megavoltagem (megavolt ou feixes de fótons MV), eletrões (MeV) e prótons, produzidos por um acelerador linear (LINAC).

A RTE é um processo de várias etapas, uma vez tomada a decisão de tratar com radiação. Os aspetos técnicos da RT abrangem amplamente três etapas: (i) imagens para o planeamento do tratamento, denominada simulação;

(ii) planeamento do tratamento; e (iii) débito do tratamento, onde são incluídas imagens de verificação.

2.2.1 Princípios Radiobiológicos

Após a descoberta dos raios X em 1895, Roentgen *et al.* o primeiro tratamento RTE foi administrado num tratamento único. No entanto, na década de 1930, foi demonstrado que RT multifracionada foi mais eficaz do que tratamento com doses únicas, uma vez o fracionamento do tratamento criou um efeito diferencial benéfico, entre as células tumorais e as células normais. Em 1934, Coutard *et al.* propôs um esquema de fracionamento de 200 Röntgen por fração em 5 frações por semana, que posteriormente foi convertido, no padrão de esquema contemporâneo de 2Gy por fração/dia em 5 dias por semana. Estes primeiros desenvolvimentos e observações clínicas e radiobiológicas levaram ao desenvolvimento do princípio básico e fracionado da RTE convencional com 25-35 frações durante 4-6 semanas, administrando uma dose total que varia de acordo com o volume do tumor e da dose máxima que os tecidos saudáveis adjacentes toleram.

No entanto, na faixa de dose de radiação convencional (geralmente 1–4Gy por fração com doses totais de 60–70Gy), a radiosensibilidade do tumor varia muito de tumor para tumor, na presença de tecidos diferentes. Além disso, a RTE para todos os tumores com dose, frações e ciclo de tratamento iguais carece obviamente de personalização e pertinência, devido às diferenças a nível patológico, a nível da diferenciação e comportamento biológico dos tumores. Consequentemente, o efeito esperado, dificilmente é alcançado com a RTE multifracionada convencional em tratamentos de tumores radioresistentes, por exemplo, adenocarcinoma de pulmão, tumores pancreáticos, cancro de fígado, melanoma, tumores renais e sarcomas. Portanto, as evidências reunidas durante várias décadas indicaram que esta abordagem pode não ser a ideal para todos os tumores. Pesquisas clínicas e radiobiológicas revelaram que as respostas dos tecidos tumorais e normais à RTE multifracionada são comumente pautadas por cinco princípios radiobiológicos, conhecidos como 5R's: 1- Reparação de dano subletal, 2- Repopulação de células após radiação, 3- Redistribuição de células

no ciclo celular, 4- Reoxigenação das células sobreviventes e 5- Radiossensibilidade das células tumorais.

O primeiro efeito radiobiológico (reparo do dano subletal), descreve a capacidade das células em reparar o dano subletal induzido pela radiação, retornando aos valores iniciais de sensibilidade. Enquanto as células saudáveis exibem uma alta capacidade de reparar danos subletais, as células tumorais exibem uma baixa capacidade de reparar danos subletais, levando à acumulação de danos irreversíveis e causando a morte celular. É importante notar que a taxa de dano de reparação induzido pela radiação está diretamente relacionada a vários fatores, incluindo a dose por fração e a natureza dos tecidos e células.

O segundo efeito radiobiológico (repopulação de células após a radiação) é o processo pelo qual células saudáveis irreversivelmente danificadas ou mortas são substituídas por proliferação celular após uma fração de tratamento.

O terceiro efeito radiobiológico (redistribuição das células no ciclo celular), refere-se ao processo pelo qual as células progridem ao longo do ciclo celular, atingindo o momento mais sensível da radiação. A sensibilidade das células varia de acordo com o momento do ciclo celular. Por exemplo, na mitose, as células são mais sensíveis à radiação, uma vez que a compactação do DNA o torna mais suscetível aos efeitos danosos da radiação e menos acessível às enzimas de reparo. As células tumorais apresentam alta taxa mitótica (maior capacidade proliferativa) e, portanto, são consideradas mais radiossensíveis do que os tecidos saudáveis. Como resultado, fração a fração, há uma proporção menor de células tumorais sobreviventes no estágio de mitose.

O quarto efeito radiobiológico (reoxigenação das células sobreviventes) corresponde ao processo pelo qual as células hipóxicas se oxigenam após a irradiação. As áreas mais oxigenadas dos tumores estão localizadas na periferia, enquanto as áreas menos oxigenadas estão nas regiões centrais. Portanto, em regiões do tumor mais oxigenadas, mais radiossensíveis, após uma fração, as células da periferia morrerão mais rapidamente, sendo o oxigênio redirecionado para células vizinhas com baixo teor de oxigênio. Isso resulta num aumento de células tumorais oxigenadas na próxima fração - reoxigenação das células sobreviventes.

Por fim, o último efeito radiobiológico (radiossensibilidade das células tumorais) é considerado um fator intrínseco e é modelado pela equação linear quadrática (LQ). O LQ é usado para calcular os efeitos para diferentes esquemas de irradiação fracionada compreendendo dose e número de fração (28,29).

2.2.2 Doses altas administradas em curtos períodos de tempo (Hipofracionamento)

Com o forte avanço das novas tecnologias nas últimas décadas, diversos avanços técnicos e tecnológicos em RT, onde se inclui a IMRT) e a VMAT, a RT guiada por imagem (IGRT) e a RT guiada por imagem de superfície (SGRT), têm sido implementadas na prática clínica diária com o objetivo de obter uma melhor cobertura de volume alvo e reduzir significativamente irradiação de tecidos saudáveis adjacentes, elevando a capacidade para maximizar conformidade/gradiente de dose. Assim, torna-se possível a administração de altas doses garantido a reprodutibilidade e precisão dos tratamentos (30). O paradigma de fracionamento de RT mudou, podendo em muitos casos alterar de tratamentos multifracionados para tratamentos hipofracionados.

Como consequência nos últimos anos, observou-se um interesse significativo em esquemas hipofracionados, superiores a 2,5Gy por fração, influenciado principalmente pelos resultados clínicos obtidos pela radiocirurgia estereotáxica (SRS), e pela eficácia encorajadora da radioterapia estereotaxia fracionada (SBRT) que foi alcançada no tratamento de cancro de pulmão, cancro de fígado e de cérebro considerados anteriormente como radorresistentes (29).

A SBRT é definida por uma alta dose por fração num curto período de tempo, administra-se tipicamente 40-60Gy em 1–5 frações e na SRS são irradiadas lesões com 18–25Gy numa única sessão de tratamento (31).

Alguns estudos realizados com esquemas fracionados com altas doses concluíram que a capacidade das células saudáveis em reparar danos subletais é significativa, ou seja durante a sessão de tratamento, que é mais prolongada em esquemas hipofracionados ou de dose única, do que em esquemas convencionais, as células saudáveis conseguem retornar a valores de sensibilidade iniciais. A irradiação tumoral numa sessão única evita a

redistribuição do ciclo celular uma vez predomina a morte das células tumorais nas fases do ciclo celular em que são irradiadas. O repovoamento de células tumorais durante o tratamento também é insignificante, uma vez que o tratamento é concluído em 1 ou 2 semanas no máximo. Para tumores tratados numa única sessão onde a dose é extremamente alta, o dano vascular é tão extenso que o ambiente intratumoral é drasticamente alterado, levando à morte celular indireta. Consequentemente, o modelo linear quadrático (LQ) é inaplicável quando os tumores são tratados com doses superiores a 10Gy numa única sessão, sendo considerado para tumores são tratados com esquemas hipofracionados com doses menores que 10Gy por fração (29,31).

Durante a época desafiadora da pandemia de COVID-19, cada centro de radioterapia teve que implementar políticas e procedimentos específicos para reduzir o risco de infecção. Os radioncologistas tiveram que redefinir e adaptar os protocolos de tratamento atuais. Uma das estratégias mais amplamente aplicadas foi a utilização de esquemas hipofracionados, o que pressupõe, menos idas ao hospital, diminuindo o tempo total nas instalações, diminuindo a necessidade de transporte diário e por vezes prolongado, diminuindo significativamente o risco de exposição à infecção (9,11,26).

2.2.3 Acelerador Linear (LINAC)

Os LINAC convencionais surgiram na década de 1970 como o design padrão para aplicações de RTE (32). Um LINAC usa radiofrequência (RF) de alta intensidade, ondas eletromagnéticas que permitem acelerar os elétrons para elevadas energias, num percurso linear ao longo de um guia de ondas. A frequência da cavidade ressonante do LINAC em uso clínico é cerca de 3 bilhões de Hertz. O LINAC médico atual evoluiu de aceleradores de corrente contínua (CC ou DC “direct current”) e aceleradores de RF.

Os principais componentes do LINAC são: *drive stand*, *gantry*, modelador, mesa de tratamento e a consola de controlo do LINAC (Figura 2).

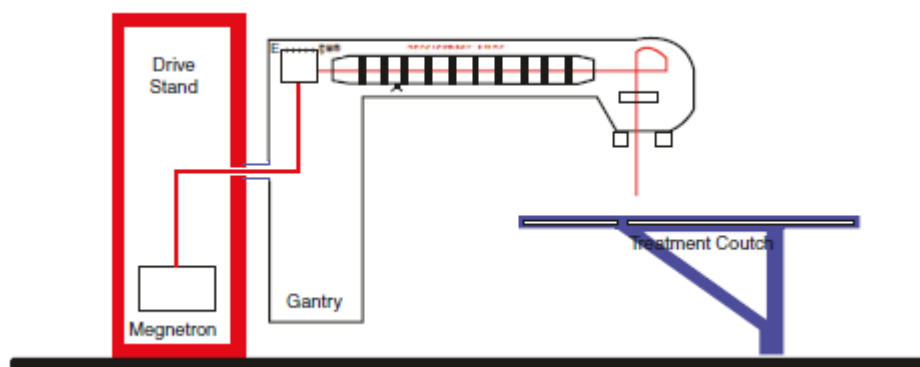


Figura 2- Principais componentes do LINAC. Adaptado de (33).

O *drive stand* é uma cabine retangular grande, situada atrás da *gantry*, que está firmemente presa ao chão da sala. A *gantry* gira sobre o eixo horizontal do *drive stand*. Os principais componentes que estão situados no *drive stand* são: *klystron* ou *magnetron*, guia de ondas de RF, circulador (conecta o *klystron* ao guia de onda de RF) e o sistema de arrefecimento de água.

As micro-ondas são usadas para acelerar os eletrões para a energia cinética desejada. O *magnetron* atua como uma fonte de micro-ondas de alta potência necessária para aceleração de eletrões, enquanto um *klystron* é um amplificador de micro-ondas.

A *gantry* direciona o feixe de fótons ou eletrões para o paciente, rodando sobre um isocentro. Os principais componentes que estão na *gantry* são: a *electron gun*, a guia aceleradora e a cabeça de tratamento. Os eletrões são produzidos pelo *electron gun* ou canhão de eletrões por emissão termiônica. A guia aceleradora é uma estrutura que se encontra em vácuo ou preenchida com gás, é utilizado na transmissão de micro-ondas. A sua estrutura inclui uma série de discos colocados a distâncias iguais com orifícios circulares no centro. As micro-ondas produzidas por *klystron* ou *magnetron* são transportadas para a guia aceleradora de forma a acelerar os eletrões. A cabeça de tratamento permite o direcionamento e modificação do feixe, e, contem dispositivos de monitorização. Para terapia com fótons, na cabeça de tratamento existe o *bending magnet*, alvo, colimador primário, *beam flattening filter* ou filtro de aplanamento do feixe, que pode ou não estar presente, câmaras de ionização, colimadores secundários, cunhas, blocos e compensadores. O *bending magnet* muda a direção do feixe de eletrões em direção ao paciente (Figura 3).

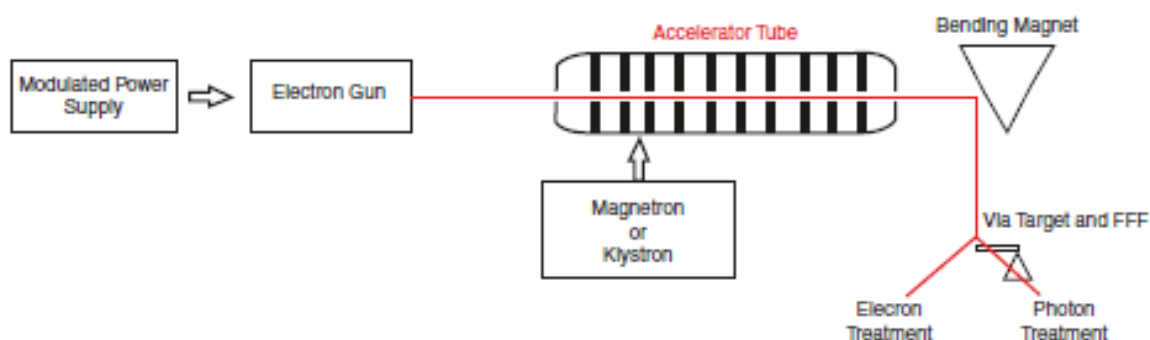


Figura 3- Representação esquemática da gantry de um LINAC. Adaptado de (33).

Para ser realizada terapia com fótons é necessário que exista a colisão dos elétrons com o alvo de alta densidade que cria fótons de raios-X, basicamente, os elétrons acelerados colidem com um alvo primário, sendo desacelerados emitindo radiação de travagem (*bremstrahlung*), o que resultará na produção de raios-X. Os raios X produzidos são então modificados por blocos posicionados na cabeça do LINAC ou por um colimador multilâminas incorporado na cabeça do LINAC.

Existem colimadores primários bem como colimadores secundários, os colimadores primários definem o tamanho máximo do campo. O colimador primário fornece um campo circular. O colimador secundário molda o campo, geralmente num campo quadrado (40x40cm). Os feixes de radiação são colimados ajustando as mandíbulas, tanto o colimador superior como o inferior. As mandíbulas são geralmente de elevado número atômico, como tungsténio ou chumbo.

Outra componente muito importante, presente também na cabeça de tratamento, são as câmaras de ionização uma vez que monitorizam a dose, a taxa de dose e a simetria do campo. Existem duas câmaras de ionização, a primeira câmara de ionização mede as unidades monitores (MU) e para o feixe quando a radiação pretendida é completamente administrada, enquanto a segunda câmara de ionização fornece um backup em caso de falha da primeira câmara.

As MU são uma medida à saída do LINAC. A definição mais comum, e a utilizada nesta tese, a câmara de ionização lê 1 MU quando uma dose absorvida de 1cGy é administrada num ponto a uma dada profundidade no fantoma, com

a superfície do fantoma posicionada de modo que o ponto especificado está no isocentro da máquina e o tamanho do campo é de 10x10cm no isocentro. Esta é uma medição importante, uma vez que à saída do acelerador linear só pode ser lida, através das câmaras de ionização, a carga que passa pela câmara de ionização.

2.2.3.1 Sistema de colimação multilâminas

Os colimadores multilâminas (MLC), são dispositivos modeladores de feixes utilizados em substituição aos blocos colimadores, sem eles, o LINAC só seria capaz de tratar campos de tratamento quadrangulares ou retangulares (Figura 4). São compostos por lâminas/folhas de um metal de elevado número atômico, tipicamente tungstênio, com mecanismos de movimento independentes (motores) usados para criar várias formas individualizadas, permitindo poupar o tecido normal e direcionar a dose de radiação para o local a tratar. Cada folha no MLC tem, normalmente, uma largura no isocentro que varia de 0,25 cm a 1 cm e pode ser movida individualmente para corresponder à posição definida para cada plano de tratamento, sendo assim possível melhorar a distribuição da dose. Um MLC incorpora de 20 a 60 pares de folhas de tungstênio finas e muito próximas. Os MLC tornaram-se um elemento-chave na administração de tratamentos em RTE, principalmente com o surgimento da IMRT e VMAT, sendo um acréscimo à tecnologia de distribuição de dose do LINAC.

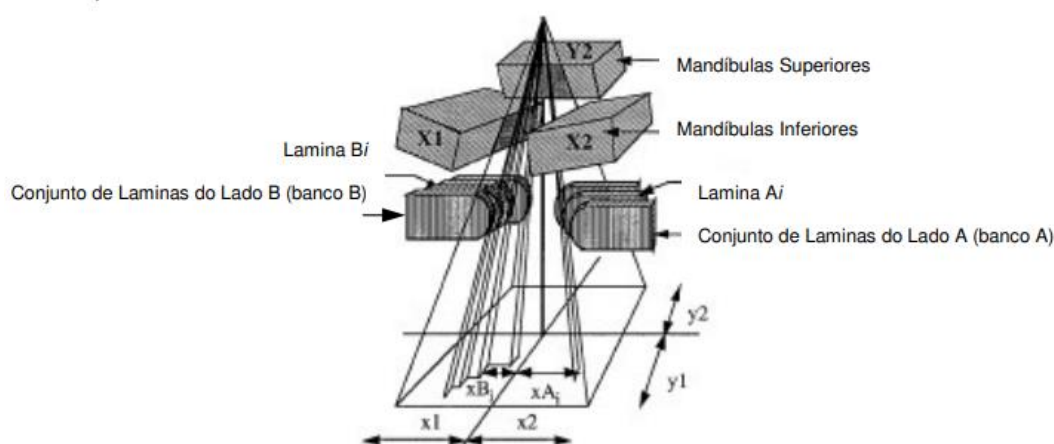


Figura 4- Exemplo da localização do MLC no trajeto do feixe. Adaptado de 32.

2.2.3.2 Características do feixe de energia com FFF.

O desenvolvimento da IMRT e VMAT, bem como de nova radioterapia com esquemas hipofracionados como SRS e SBRT, onde um número elevado de MU são frequentemente necessárias, estimularam o interesse em operar o LINAC com um modo de atenuação livre de filtro (FFF), consulte a Figura 5 (a).

O principal benefício dos feixes FFF é a possibilidade de debitar altas taxas de dose num curto período de tempo, reduzindo significativamente, o tempo de tratamento, o que se traduz em menos tempo para o paciente na mesa de tratamento imobilizado, possibilitando um maior conforto para o paciente e diminuindo consideravelmente a possibilidade de imprecisões devido à movimentação do paciente. Por exemplo, para tratamentos de próstata e nasofaringe o tempo pode ser reduzido em 43% com feixes FFF (34).

Um feixe FFF produz um perfil de dose não uniforme com energia média inferior em comparação com FF (Figura 5 (b)) para a mesma energia nominal. Os feixes FFF reduzem a dispersão na cabeça do acelerador, diminuem a transmissão das lâminas, diminuem a variação de energia na direção lateral e reduzem a dose periférica. A dose a 20 cm distância na periferia do campo pode, em média, ser reduzida em 23-31% em planos SBRT de 6 e 10MV. A não uniformidade da fluência de fótons FFF deve ser compensada através do planeamento dosimétrico, com a modulação da intensidade do feixe, o que acarreta maior complexidade a estes planos de tratamento, no entanto é incerto se a distribuição é qualitativamente equivalente à dos planos com FF (34).

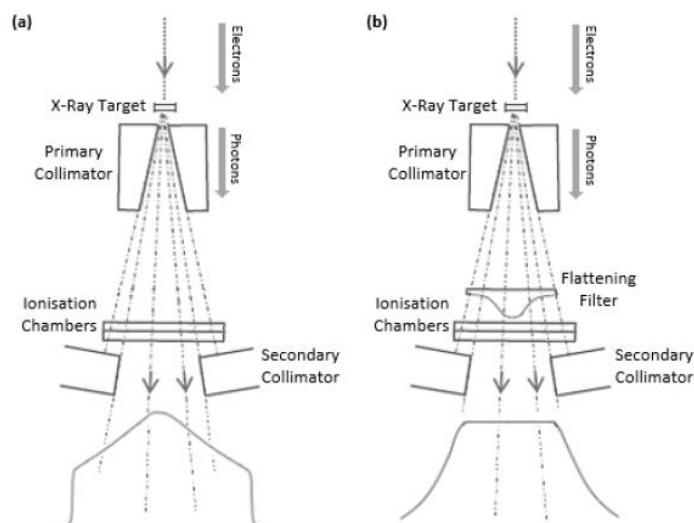


Figura 5- Representação esquemática do perfil do feixe convencional de fótons sem filtro aplanador (a), comparado ao perfil do feixe de um feixe de fótons atenuado com o filtro aplanador de uma energia equivalente em (b). Neste esquema, o MLC não é representado. Adaptado de (32).

2.3. Técnicas modernas de tratamento de radioterapia: IMRT e VMAT.

A IMRT é atualmente uma das formas mais avançadas de radioterapia conformacional. Esta técnica usa LINAC com tecnologia avançada, conseguindo obter doses mais precisas e conformacionais no volume alvo ou em áreas específicas dentro do mesmo, ou seja, permite que a dose de radiação se adapte à forma tridimensional do volume alvo. Em comparação com a radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), a IMRT proporciona duas importantes características: intensidade não uniforme dos feixes de radiação e o planeamento inverso computadorizado.

A intensidade de radiação variável é gerada por cada feixe, em contraste com a intensidade uniforme usada por outras técnicas de radioterapia. Para cada feixe de radiação é definido um ângulo da gantry, os feixes são subdivididos em pequenos campos, denominados segmentos, cada um com um nível de intensidade individual, permitindo a construção de um padrão bastante complexo. Existem dois modos de IMRT, a IMRT dinâmica e a IMRT *step-and-shoot*.

No modo *step-and-shoot* ou estático (Figura 6), a técnica a modulação da fluência de radiação dos campos de tratamento é obtida através da utilização

sequencial de um número discreto de subcampos (ou segmentos) com diferentes formas geométricas. Na transição entre estes subcampos o feixe de radiação é interrompido até que a posição geométrica das lâminas do próximo segmento seja atingida. De seguida o feixe de radiação é novamente ativado durante o tempo previsto e é de novo interrompido para que o MLC possa assumir a sua próxima posição. O processo é repetido até que toda a sequência programada seja administrada (35).

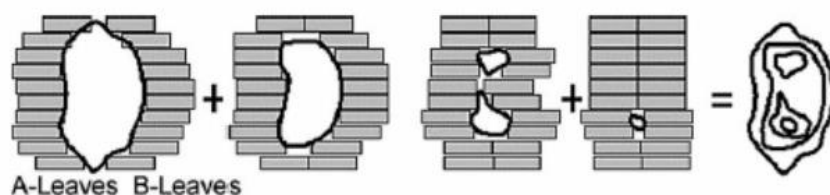


Figura 6- Esquema típico da execução de um campo de IMRT utilizando a técnica de step-and-shoot. Adaptado de (34).

A administração da técnica de IMRT pode também ser realizada em modo dinâmico, denominada de *Sliding Window* (Figura 7). Esta forma de administração de tratamentos baseia-se no movimento contínuo do sistema de colimação multilâminas. A obtenção de uma matriz de dose com fluências variáveis é resultado da utilização dos pares de lâminas que compõem o MLC utilizado e que se deslocam continuamente durante a irradiação. Para cada um desses pares de lâminas é definida uma determinada velocidade ao longo do campo de tratamento durante a irradiação desse campo. A variação da fluência pretendida para campo de tratamento é obtida através da variação da abertura e da velocidade entre cada par de lâminas opostas, sendo que para a obtenção do mapa final de dose de cada campo, são calculadas estas variáveis para todos os pares de lâminas que influenciam a dimensão pretendida dessa fluência (35).

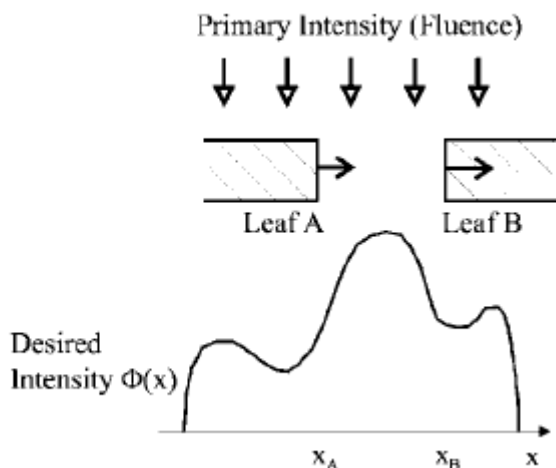


Figura 7- Criação unidimensional de intensidade modelada através de um par de lâminas. Para o modo dinâmico unidirecional (da esquerda para a direita), a intensidade em cada o ponto x é proporcional à diferença entre o tempo $t_B(x)$ quando o limite da folha principal (B) cruza o ponto x e começa a irradiação, e o tempo $t_A(x)$ quando a folha final (A) cruza ponto x e interrompe a irradiação. Adaptado de (34).

A VMAT é uma técnica moderna, na qual uma distribuição da dose é precisa e tridimensional. Este método de tratamento combina o movimento dinâmico do colimador multilâminas tal como descrito na situação de *Sliding Window* conjugado com a rotação da *gantry*. Neste caso, os campos de tratamento, porque passam a ter uma componente rotacional em relação ao doente, perdem essa nomenclatura e tomam o nome de arcos de tratamento. A posição da *gantry* e a forma que o MLC toma são indexadas à administração de MU calculadas pelo TPS. Estes três componentes dinâmicos (ou seja, MLC, ângulo da *gantry* e taxa de dose) devem permanecer sincronizados durante todo o tratamento, a fim de fornecer a dose pretendida para o volume alvo de planeamento (PTV) e órgãos em risco (OAR) (36). Assim, além das velocidades de movimentação de cada um dos componentes, têm que ser calculadas na definição do plano de tratamento, como é que estas, estão diretamente relacionadas com a dose que se pretende administrar.

2.4. Controlo da qualidade em tratamentos de IMRT e VMAT

A ideia da radioterapia conformacional através da modulação de intensidade da dose foi apresentada no início de 1990. Os relatos da primeira experiência clínica IMRT foram publicados em meados de 1990 e em simultâneo foram publicados artigos com o *commissioning* dos sistemas de entrega e garantia QA dos mesmos (37).

Desde o início da aplicação clínica da IMRT, que os procedimentos para o sistema de entrega e o QA específico do plano do paciente têm sido desenvolvidos com base em técnicas de medição e cálculo. A verificação do QA em IMRT é um processo importante porque possibilita verificar a precisão dos cálculos de dose do plano e detetar erros clinicamente relevantes na administração da radiação, garantindo assim a segurança dos pacientes e a fidelidade do tratamento planeado e o administrado.

A Associação Americana de Físicos em Medicina (AAPM) publica relatórios com descrição das recomendações sobre a implementação de sistemas de entrega e QA pré-tratamento em IMRT, como é o caso do AAPM 119 e 218 (14,38).

Vários componentes têm de ser considerados quando é implementada a IMRT na clínica, como aceitação e *commissioning* do LINAC e do TPS, assim como o desenvolvimento e a implementação de um programa abrangente de QA.

Um programa abrangente de QA é realizado em vários níveis, começando com o QA de parâmetros relacionados com a máquina, como nivelamento e estabilidade do feixe, precisão das posições das lâminas do MLC e modelação precisa do LINAC na fase de *commissioning* do TPS.

Ao administrar o tratamento de RTE, uma pequena diferença na sensibilidade biológica à radiação entre o tumor e o tecido saudável pode ser explorada para aumentar a dose geral no tumor, aumentando a probabilidade de controle do tumor, não comprometendo os tecidos saudáveis adjacentes. Consequentemente, cada fração deve ser administrada de forma reprodutível, e a administração da dose no paciente deve ser o mais próximo possível da dose prescrita e calculada pelo TPS. Para alcançar uma alta precisão na distribuição da dose absorvida, é de extrema importância que a distribuição da dose seja verificada durante o tratamento. Erros posicionais de MLC podem resultar em

diferenças substanciais de dose durante a administração da VMAT, sendo ainda mais preponderantes para campos altamente modulados, e em tratamentos hipofracionados, onde a distância entre as folhas opostas de MLC é por norma pequena (36).

Vários grupos investigaram o impacto dosimétrico de diferentes tipos de erros de MLC em distribuições de dose com VMAT. Oliver *et al.* (39) relataram a sensibilidade da administração de dose de planos VMAT para erros aleatórios e sistemáticos de MLC. Para erros sistemáticos, as diferenças de dose são 2,8Gy por mm de erro posicional das folhas. Já para erros aleatórios de MLC, foi demonstrado que até 5mm, o impacto na administração de dose mostrou-se insignificante.

A verificação da dose revela-se assim de extrema importância podendo ser realizada de várias formas. A forma mais utilizada para a realização de QA pré-tratamento geralmente consiste em medições de dose (com filme, câmara de ionização, díodo, etc.) combinadas com medições de isodoses no fantoma, ou mesmo por meio de dosimetria em gel. Filmes radiográficos e radiocrômicos podem ser usados para verificar as distribuições de dose em 2D, tendo uma alta resolução espacial (ou seja, maior capacidade de diferenciar dois objetos). Uma vez que nos tratamentos de IMRT apresentam grandes gradientes de doses no plano do feixe, os filmes têm sido utilizados especialmente para a verificação desses tipos de tratamentos. No entanto, os filmes têm algumas desvantagens que incluem a demorada avaliação da dose e a possibilidade de erros durante o processamento, digitalização e análise. Outro sistema de dosimetria atualmente disponível para realizar a verificação da dose é a dosimetria em gel. A dosimetria em gel permite uma medição da distribuição de dose 3D, mas é limitada pelo complexo processo de preparação e pela análise cara, que usa um equipamento de ressonância magnética (MRI).

Finalmente, uma ferramenta eficiente para o pré-tratamento de QA específico do paciente é o EPID. Os EPID já se encontram acoplados ao LINAC, fornecendo feedback digital em tempo real ao utilizador, sem a necessidade de hardware adicional para realizar a dosimetria do portal.

As medições de EPID podem ser realizadas com requisitos mínimos de configuração e uma conversão de dose 2D pode ser feita imediatamente usando as imagens de dose portal (PDI). Embora uma imagem EPID contenha

informações 2D e não 3D, ainda assim, é possível reconstruir a distribuição de dose 3D dentro do paciente ou fantoma através de um procedimento de retroprojeção da PDI medida em três dimensões. Para um cenário de QA específico do paciente pré-tratamento com EPID, dois requisitos básicos e de extrema importância devem ser atendidos: em primeiro lugar, um modo de aquisição adequado deve estar disponível para detetar todas as doses depositadas no gerador de imagens durante a irradiação do campo de tratamento; em segundo lugar, é necessário ser capaz de prever como a PDI integrada deve se parecer para a correta da distribuição de fluência.

3. EPID (Dispositivo de imagem portal eletrónica)

Os avanços na RTE aumentaram a exigência de precisão para a administração da dose aos pacientes. Os procedimentos de controle de qualidade, antes e durante o tratamento, podem, potencialmente, garantir um alto nível de precisão, necessária para tratamentos, que são concebidos para alcançar o controle adequado da doença, assim como na redução das complicações dos tecidos normais adjacentes.

Com elevado número de pacientes em tratamento nos departamentos de radioterapia em todo o mundo, é necessário existir uma compensação entre uma verificação exaustiva para atingir um nível de precisão exímio e desejável e a carga de trabalho necessária para realizar tais procedimentos.

Em geral, vários são os aspetos que devem ser incorporados nos procedimentos de verificação em RTE. Devem ser estruturados procedimentos de verificação usando protocolos e fluxos de trabalho nas áreas de verificação do posicionamento do paciente assim como na verificação da dose administrada ao paciente. Os padrões da verificação de dose necessitam de acompanhar o ritmo da exigência dos tratamentos de alta precisão.

Com o aumento da utilização da IMRT foi possível que as prescrições de doses aumentassem e fosse possível alterações no registo eletrónico e transferência de dados de tratamento do paciente, o que provocou uma procura por verificação da garantia QA específica do paciente. A complexidade dos planos de tratamento é a consequência da evolução tecnológica, tornando cada vez mais difícil descobrir possíveis erros porque os níveis de dose e formas de campo não são intuitivos e, portanto, são mais difíceis de detetar. Durante o processo de planeamento do tratamento, desvios da dose planeada podem estar presentes se as características do acelerador linear não forem introduzidas com

precisão no TPS, por exemplo, parâmetros como o efeito *tongue-and-groove* ou transmissão do MLC. Também podem ocorrer erros devido a problemas na transferência de dados, especialmente durante a conversão de informação contida em papel para sistemas eletrônicos, ou de sistemas manuais para automáticos.

Independentemente de qual a técnica de tratamento usada, convencional ou avançada, da dimensão do departamento, ou o tratamento recorre a tecnologia mais recente ou não, os erros podem, e muitas vezes ocorrem, durante o processo de débito do tratamento. Os procedimentos de QA recomendados podem não ser neste momento suficientes, sendo necessário introduzir procedimentos de verificação específicos do paciente para detetar possíveis erros. Além disso, o requisito legal para a RTE tem sido revisto. A legislação nacional e internacional (por exemplo, a Diretiva CE 2013/59/EURATOM) impõe requisitos sobre esses tipos de procedimentos de verificação.(40)

Pouco depois da introdução do EPID na rotina clínica para verificação do posicionamento do paciente, concluiu-se que as imagens EPID contêm informações sobre a dose administrada. Consequentemente, vários grupos investigaram as características dosimétricas dos vários tipos de EPID. Em alguns casos, os EPID passaram a substituir a dosimetria tradicional na clínica para verificação dos planos dosimétricos.

O interesse em dosimetria com EPID aumentou após a conclusão das suas evidentes vantagens, como aquisição de imagem, alta resolução, formato digital e o seu potencial para medições *in vivo* e verificação de dose 3D. O Gráfico 2, ilustra o aumento de interesse da comunidade científica, através do número de publicações relacionadas com dosimetria com EPID ao longo de um período de mais de duas décadas.

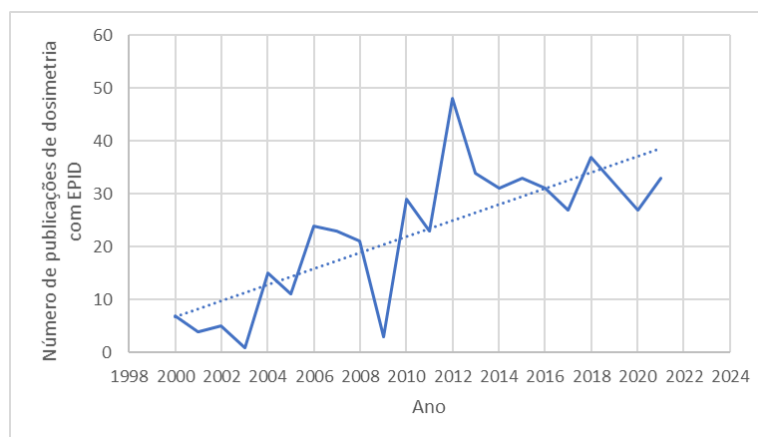


Gráfico 2- Com a linha preenchida está representado o número de entradas no website PubMed com o termo “EPID Dosimetry [MeSH Terms]” em função do tempo, com a linha a tracejado está representada a linha de tendência. Results by year sério temporal 01-01-2000 a 01-03-2021.

3.1. Dispositivos de verificação de dose

Embora esta dissertação esteja baseada na utilização do EPID para dosimetria, existem outros dispositivos que também são usados para verificar a dose antes ou durante o tratamento. Dispositivos como detetores únicos, filmes e gel têm sido amplamente estudados e utilizados. Como os EPID, também vários detetores de matriz foram produzidos/desenvolvidos de forma a medir a fluência de energia ou dose absorvida em duas dimensões. As opções comerciais estão disponíveis com base em diferentes técnicas de medição. Estes incluem detetores bidimensionais que consistem numa matriz com grande número de câmaras de ionização ou doídos colocados de forma igualmente espaçada ou em pontos específicos num fantoma. Os detetores de matriz podem ser anexados à *gantry* do LINAC ou colocados sobre a mesa de tratamento.

Com estes dispositivos é possível realizar uma verificação rápida do feixe de radiação comparando o *output* desses dispositivos com uma distribuição de dose prevista pelo TPS. Uma possível desvantagem desses dispositivos é a existência de poucos pontos de medição e, portanto, uma baixa resolução espacial, o que potencialmente limita os procedimentos de verificação de campos com alta intensidade de modulação. Foi proposta uma possível solução para esta desvantagem, onde o detetor é deslocado entre várias irradiações no mesmo plano, no entanto este procedimento aumenta o tempo de verificação.

Uma vantagem de usar EPID para dosimetria é que a maioria dos departamentos que o desejam utilizar e, portanto, verificar de forma mais exaustiva os tratamentos geralmente mais complicados, já possuem o dispositivo acoplado ao LINAC. Este tipo de dosimetria com EPID normalmente requer software adicional para análises dos resultados.

Os vários EPID que estão comercialmente disponíveis podem ser categorizados de acordo com seu design técnico. Os primeiros EPID disponíveis comercialmente foram o EPID de câmara de ionização com líquido e o EPID baseado em câmara. Mais recentemente, o EPID de silício amorfo tornou-se o gerador de imagens de portal mais comum e amplamente disponível.

3.2. Categorização e diferenciação dos diferentes EPID

A literatura publicada sugere que o desenvolvimento e o uso de dispositivos de imagem de portal eletrônica (EPID) começaram na década de 1950 (41).

Os EPID podem ser distinguidos principalmente de acordo com duas categorias: sistemas óticos e sistemas não óticos.

Em relação aos sistemas óticos, foram considerados um sistema pioneiro. Foi desenvolvido um EPID baseado numa câmara que compreendia um tubo intensificador de imagem de raios-X cuja saída de luz era opticamente acoplada a uma câmara de TV Vidicon (Strandqvist *et al.* 1958, Wallman *et al.* 1958) através de um arranjo de lente-espelho.

Um sistema semelhante foi desenvolvido, consistia num cintilador fluorescente acoplado a uma câmara Orthicon através de uma combinação de espelho-lente (Andrews *et al.* 1958). Este sistema foi modificado pela adição de uma placa de metal na parte da frente do cintilador fluorescente (Benner *et al.* 1962), e desenvolvido e melhorado anos mais tarde por vários grupos (Leong *et al.* 1986, Shalev *et al.* 1989, Munro *et al.* 1987, 1988, 1990a, 1990b, Ezz *et al.* 1991, Swindell *et al.* 1991, Racliffe *et al.* 1993, Jaffray *et al.* 1995a, 1995b, Bissonnette *et al.* 1994, 1997a, 1997b, Drake *et al.* 2000).

A comercialização de EPID baseados em câmaras começou no final dos anos 1980. Foi posteriormente desenvolvida uma tecnologia ótica bidimensional

alternativa para imagens portais eletrônicas baseadas no mesmo gênero das utilizadas nos cintiladores de cristal líquido de matriz ativa (Antonuk et al 1991a, 1992a, 1998a, 1998b). Este sistema, denominado EPID de a-SI ou painel plano, consistia num cintilador de fósforo e uma matriz com díodos e transístores.

Além desses sistemas óticos bidimensionais, foi desenvolvida outra abordagem interessante de sistema ótico, envolvendo uma matriz de detetores unidimensionais colocadas no *field of view* (FOV) (Morton e Swindell 1987, Morton 1988, Morton *et al.* 1991) com esta abordagem foi possível obter imagens de alta qualidade. Uma nova versão deste tipo de EPID foi desenvolvida anos mais tarde (Spies *et al.* 2000, Evans *et al.* 2000) permitindo obter um maior rendimento da coleção de luz e uma melhor relação sinal-ruído.

Embora a maior parte dos esforços para desenvolver EPID óticos tenha sido direcionada para sistemas bidimensionais, não foi caso para sistemas não óticos. O primeiro sistema não ótico desenvolvido, consistia numa matriz linear de díodos de silício (Taborsky *et al.* 1982, Lam *et al.* 1986, 1987) e díodos fotovoltaicos (Entine *et al.* 1992, 1993). Enquanto o primeiro dispositivo era conhecido como câmara de ionização com líquido, o segundo dispositivo era conhecido como foto-díodo de cristal de cintilação. Outro sistema não ótico desenvolvido foi baseado numa câmara de ionização de matriz bidimensional (Van Herk e Meertens 1987, Van Herk 1991, Van Herk *et al.* 1992, Merteens *et al.* 1985, 1990). Este sistema ficou disponível comercialmente desde 1990 e, foi equiparado aos sistemas EPID baseados em câmaras, usando uma placa de metal/cintilador de fósforo, produzindo imagens com uma quantidade significativa de informações clinicamente úteis. Mais recentemente, outras duas novas abordagens não óticas foram exploradas para o desenvolvimento do EPID: um sistema de unidimensional que emprega o princípio de detecção de carga cinestática (DiBianca *et al.* 1997, Samant *et al.* 1999) e um gerador de imagens bidimensional de energia dupla, consistindo em múltiplos detetores multiplicadores de gás-eletrão (Brahme *et al.* 2000, Ostling *et al.* 2000, Lacobaeus *et al.* 2001).

Podemos então concluir que existem quatro tipos de EPID diferentes: os de câmara de ionização preenchida com líquido, foto-díodo de cristal de cintilação, o EPID baseado em câmara e o EPID de silício amorfo (a-SI EPID) ou gerador de imagens de planas (41).

3.2.1 EPID de silício amorfo (a-Si EPID)

O design de EPID mais utilizado e disponível hoje em dia é o EPID de a-Si EPID (Antonuk *et al.* 1995, 1998), uma vez que fornece aquisição mais rápida e uma qualidade de imagem superior do que seus predecessores. O painel consiste num conversor ótico de raios-X e acoplado a uma câmara, isto é, um detetor de luz e sistema de aquisição eletrónico para receção e processamento da imagem digital resultante.

O conversor (Figura 8) consiste num painel de metal plano, que serve para converter os raios-X primários incidentes em eletrões de alta energia, bem como para bloquear a radiação dispersa de baixa energia, posteriormente, existe um cintilador de fósforo oxissulfeto de gadolínio (Gd_2O_2S) que serve para converter os raios-X primários em eletrões de alta energia e transforma uma fração da energia desses eletrões, que passam pelo cintilador, em luz. Parte da luz difunde-se pelo painel, saindo pelo lado do espelho. De seguida, uma fração dessa luz emergente é capturada pela câmara e pela lente e transformada num sinal vídeo que é enviado a outro hardware para digitalização, processamento, exibição e arquivo.

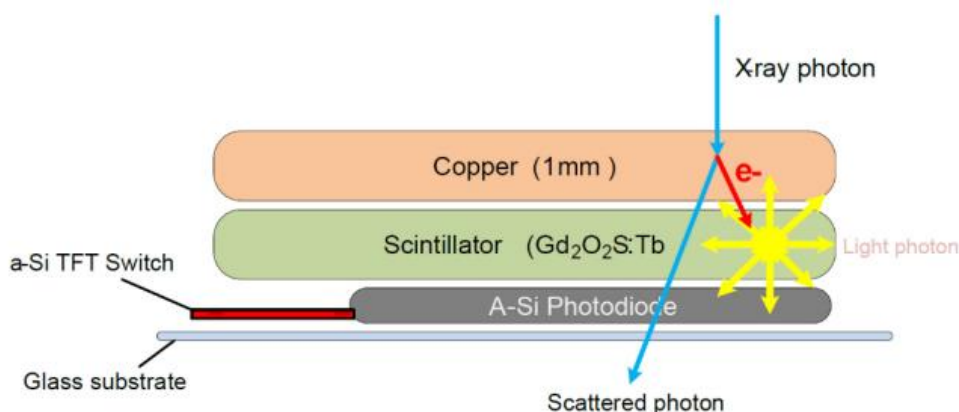


Figura 8-Processo de conversão indireta de energia para criação de imagens em aSi EPIDs. Adaptado de (41).

Mais detalhadamente, cada pixel compreende um foto-díodo sensível à luz visível, conectado a um transístor, que atua como um interruptor (Figura 9). A forma física do conjunto de detetores consiste numa placa de metal (geralmente de cobre de 1 mm) e um cintilador de fósforo para converter os raios

X em luz visível; a camada de metal serve ainda para atenuar a radiação dispersa. A luz é convertida em pares de elétron-íon no foto-díodo e coletada pela aplicação de uma tensão de polarização num capacitor de armazenamento. As cargas armazenadas nos pixels são transferidas para a eletrônica de leitura, ativando os interruptores de pixel, linha por linha, lendo todas as colunas simultaneamente. As matrizes são capazes adquirir 10 *frames* por segundo ou mais, e, portanto, são aplicáveis à fluoroscopia e também à radiografia. Para os dispositivos de imagem de portal, várias *frames* são calculados em conjunto para reduzir o ruído da imagem. Os tamanhos de painel de 30x40cm² ou 40x40cm² estão disponíveis em matrizes de 512x384, 1024x768 ou 1024x024 pixels, respetivamente (42).

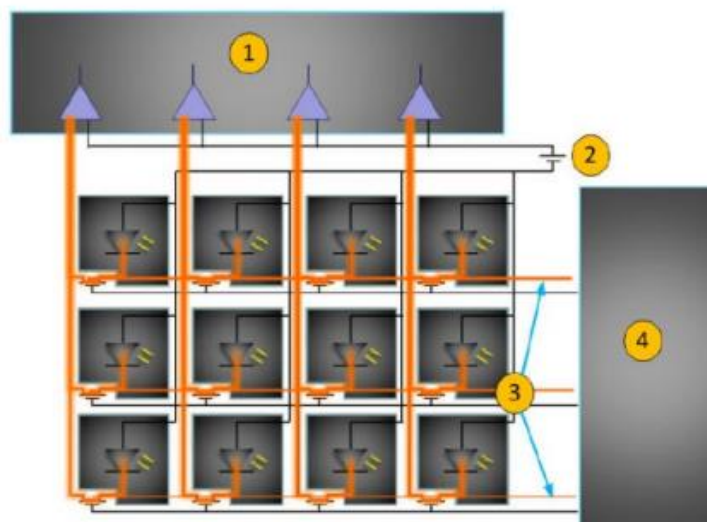


Figura 9- Diagrama da matriz EPID. A leitura é feita sequencialmente em linhas por pixel, e há um amplificador de carga para cada coluna de pixel. 1- Canais amplificadores de carga; 2- V_{BIAS} ; 3- Filas; 4- Porta para ativação dos pixels (Gate driver). Adaptado de (41).

A razão pela qual os detetores de a-Si são cada vez mais populares para imagens de portais, é pela eficiência quântica do detetor, relativamente maior do que, por exemplo, o EPID com câmara de ionização com líquido, exigindo menos dose de paciente para a aquisição da mesma imagem de portal.

3.2.2 Características do a-Si EPID (estabilidade, sensibilidade, artefactos)

O comportamento dose-resposta dos três EPID a-Si disponíveis comercialmente foi estudado ao longo de dois anos, incluindo o sistema Elekta iView GT, o Siemens OptiVue e Varian a-Si PortalVision AS500/AS1000. A estabilidade resposta dos EPIDs foi 0,5% (1 SD) para LINAC com feixes de energia de 4 e 6 MV. Concluiu-se que relação dose-resposta é independente da taxa de dose e aproximadamente linear com dose debitada. Foi ainda relatado que existe uma sensibilidade excessiva a baixas energias, onde o sinal é influenciado pela radiação dispersa nas diferentes camadas do detetor. A resposta EPID é, portanto, dependente da posição fora do eixo para um pixel em específico (filtragem do feixe), bem como a espessura do fantoma ou paciente entre o feixe, uma vez que causa o endurecimento do feixe de fótons (43).

Também o tamanho de campo pode influenciar a resposta do EPID. Vários estudos usaram modelos para reduzir a dependência do tamanho do campo de 5% a 8% (1 SD) para valores menores que 1–2% (1 SD) (43).

Yeboah *et al.*(43) identificou o efeito de uma placa de cobre (Cu) (1mm de espessura) na atenuação de fótons dispersos de baixa energia, produzindo aniquilação, *bremsstrahlung* e fótons dispersos. Consequentemente, foi adicionada uma placa de Cu adicional ao detetor. Para dosimetria portal é necessário que exista um material de acumulação adicional (*build-up*) que permita atenuar a radiação dispersa causada pelo paciente, ao qual o EPID a-Si é supersensível, garantindo que as medições sejam possíveis e corretas para além da posição de dose máxima.

Um problema adicional e específico para os EPID de a-Si é o efeito fantasma (*Ghosting*) e o de atraso de imagem. Ambos são devido à carga presa dentro da camada de foto-díodo, resultando em ganhos e efeitos de compensação. *Ghosting* é um efeito de ganho no qual a carga presa, altera o volume e a intensidade do campo elétrico nas camadas superficiais do detetor, durando alguns minutos e com efeito direto nas imagens. O atraso da imagem é um efeito de deslocamento, sendo o resultado da incompleta transferência da carga do capacitor do pixel, ou seja, esta carga presa é lida em *frames* subsequentes, durando até 30s. Subdosagens de 4% a 10% num tempo curto

de irradiação (2–5 MU) em relação a 1000 MU foram relatados para todos os EPIDs a-Si disponíveis comercialmente (43).

As mudanças na tecnologia EPID nas últimas décadas não foram impulsionadas pelas questões técnicas de dosimetria, mas sim pela necessidade de melhores padrões de imagem para o posicionamento do paciente, como aprimoramento na qualidade da imagem e leitura mais rápida. Coincidentemente, a evolução nestas questões, permite melhorar a capacidade do EPID como um dosímetro. O tempo de leitura mais rápido significa que as imagens podem ser usadas para medir a dose debitada no doente.

Uma das mudanças no EPID decorrentes de requisitos dosimétricos, envolvem mudanças de software, nomeadamente, no que diz respeito à capacidade de guardar as *frames* de forma rápida, sem tempos mortos de aquisição, que podem resultar, em perda de *frames*, que influenciam os resultados dosimétricos adquiridos (44).

3.3. Calibração do EPID

A calibração standard do EPID requer a aquisição de uma imagem de campo escuro (*dark-field*), uma imagem de “campo de inundação” (*flood-field image*) e um mapa de pixels com defeito para obter uma resposta EPID o mais uniforme possível. Na imagem *flood-field* uma matriz de valores, um para cada pixel, é usada para compensar as diferenças de sensibilidade entre pixels individuais nos detetores de imagem MV e quilovoltagem (kV). A imagem do *flood-field* é gerada adquirindo muitas imagens com um campo de radiação aberto sem nenhum objeto entre a fonte de raios-X e o recetor de imagem e, de seguida, calculando a média das imagens para formar uma matriz de correção. Durante a aquisição normal da imagem, a imagem do *flood-field* é usada para normalizar os dados brutos da imagem não corrigida antes da exibição. A imagem em *dark-field* é a média de várias *frames* adquiridos sem radiação e, portanto, é a mesma para todas as energias de tratamento. A imagem do *flood-field* é a média de vários *frames* adquiridas pela irradiação de EPID com um campo uniforme aberto, grande o suficiente para cobrir toda a matriz ativa. O

mapa de pixels defeituoso identifica todos os pixels que não respondem para lhes atribuir o valor médio dos pixels vizinhos.

Primeiro, para corrigir os sinais de fundo dos pixels individualmente, é obtida uma imagem de *dark-field* (a mesma para todas as energias de tratamento). Posteriormente, para cada energia de tratamento, uma imagem de *flood-field* é adquirida, corrigindo diferenças nas sensibilidades dos pixels. Finalmente, para melhorar a qualidade da imagem, um mapa de pixels defeituoso é adquirido.

É importante notar que, antes de ser armazenada e exibida, cada *frame* adquirida pelo EPID é automaticamente corrigida pelo sistema de aquisição de imagens em *dark-field* e *flood-field*. Portanto, cada imagem do portal (PI (*Raw*)) é subtraída pela imagem de *dark-field* (DF) e dividida pela imagem de *flood-field* normalizada (FF), que também é corrigida de *dark-field*, e multiplicada por um valor médio da *flood-field* normalizando a imagem de campo (FFMean) como mostra a Equação 1.,

$$PI_{correta}(x, y) = \frac{PI(x,y) - DF(x,y)}{FF(x,y)} \times FFmean \text{ (Equação 1.)}$$

Idealmente, para fins de dosimetria com imagens portais de dose, a imagem FF deve ser perfeitamente plana. No entanto, como a imagem FF é gerada a partir de um feixe de fótons aberto, exibe características causadas pelo filtro de atenuação. Portanto, a imagem FF não corrige apenas a variação de sensibilidade pixel-a-pixel ou resposta diferente de energia fora do eixo, mas também, remove o perfil do feixe presente na imagem portal adquirida, causando distorções espaciais na distribuição da fluência. Por este motivo, é calculado ou medido (com filme ou ionização câmara em água) previamente um perfil do feixe (BP- *beam profile*) que é empregue para restaurar o perfil do feixe inicial na imagem portal adquirida do portal, então:

$$PI_{correta}(x, y) = \frac{PI(x,y) - DF(x,y)}{FF(x,y)} \times FFmean \times BP \text{ (Equação 2.)}$$

Para realizar a calibração dosimétrica de EPID, podem ser adotadas duas abordagens diferentes: predição do valor do pixel em tons de cinza ou conversão

do valor do pixel em tons de cinza em dose ou valor de fluência. O primeiro modela a resposta do EPID por simulação de Monte Carlo ou modelos empíricos e, por isso, é necessário um conhecimento preciso e detalhado da composição do EPID. Por sua vez, a segunda abordagem converte a imagem portal adquirida por EPID numa imagem de dose, aplicando modelos empíricos baseados em medições em água com um detetor calibrado, geralmente uma câmara de ionização. Em geral, a conversão de valores de tons de cinza em dose ou fluência é mais simples e rápida do que uma modulação da resposta EPID e, portanto, mais adequada para implementação clínica.

3.4. Métodos de dosimetria com EPID

Os procedimentos de verificação podem ser classificados através modo como são realizados, se durante o tempo de tratamento (ou seja, com o paciente), ou fora do tempo de tratamento (ou seja, sem o paciente).

Assim, podemos ter:

- **Verificação do pré-tratamento** (sem o paciente), onde todo ou parte do plano de tratamento pretendido é comparado com as medições correspondentes aos feixes de radiação administrados pelo LINAC antes do tratamento do paciente, ou fora do tempo de tratamento, ou seja, com campos abertos (sem nada) ou num fantoma;
- **Verificação do tratamento** (com o paciente), onde toda ou parte da dose planeada é comparada com a distribuição da dose administrada com base nas medições adquiridas durante o tempo de tratamento do paciente.

Os métodos de dosimetria, independentemente do tipo de detetor utilizado, podem ser agrupados de acordo com a passagem dos feixes por um meio atenuador ou se a dose é reconstruída dentro de um fantoma ou paciente. Os métodos de dosimetria estão divididos em:

- **Dosimetria de não transmissão** (ou não trânsito) (sem meio atenuante), em inglês *Non-transmission*, que consiste na determinação da dose no detetor, paciente ou fantoma, ou determinação da fluência da energia incidente, com

base em medições sem atenuação entre a fonte e o detetor, ou seja, sem fantoma ou paciente (Figura 10 a e b);

- **Dosimetria de transmissão** (ou em trânsito) (com meio atenuante), ou em inglês *Transmission*, baseia-se na determinação da dose na posição do detetor, paciente ou fantoma, ou determinação da fluência da energia incidente, com base na radiação transmitida pelo paciente ou fantoma (Figura 10 c);
- **Dosimetria *in-phantom*** (dentro do fantoma), que consiste na medição ou determinação da dose dentro de um fantoma;
- **Dosimetria *in-vivo*** (dentro do paciente), depende da medição ou determinação da dose dentro do paciente. As medições realizadas durante o tratamento podem ser realizadas de forma invasiva, ou seja, dentro do paciente, ou não invasiva, ou seja, a alguma distância do paciente, onde a dose *in-vivo* no ponto de interesse é obtida por extrapolação.

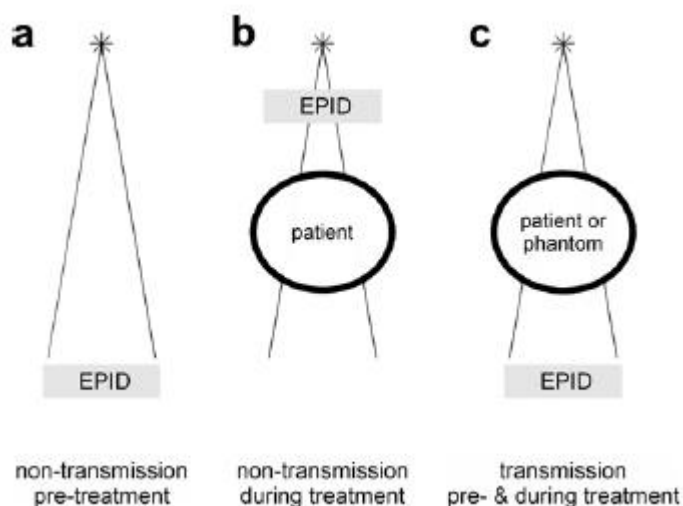


Figura 10- Três possibilidades de realizar dosimetria com EPID, cada uma com a possibilidade de verificar uma distribuição de dose a nível do EPID ou dentro do paciente ou fantoma.

3.4.1 Verificação Pré-tratamento e Verificação In-vivo

As PDI são frequentemente utilizadas para verificação pré-tratamento de planeamentos de IMRT e dosimetria *in-vivo*. Como referido anteriormente, no primeiro caso, o objetivo é verificar a reprodutibilidade/certeza do planeamento através da administração da dose planeada num fantoma antes da primeira sessão de tratamento e, portanto, permitindo detetar erros antes da

administração do tratamento no paciente. Para isso, é utilizado um algoritmo baseado *pencil beam kernels* para calcular imagens de dose que refletirão as distribuições de transmissão pretendidas (45). No caso da dosimetria *in-vivo*, o objetivo é verificar a dose efetivamente administrada ao paciente durante o tempo de tratamento.

A principal vantagem da dosimetria *in-vivo* em relação à verificação pré-tratamento, prende-se pelo facto de ser possível obter imagens digitais 2D de alta resolução disponíveis imediatamente após a irradiação, adicionando muito pouco tempo aos procedimentos clínicos. Estas imagens são ricas em informação, contendo tanto a dose quanto as informações anatómicas do paciente, assim como possibilitando e fornecendo uma verificação e documentação do tratamento em tempo real do paciente (uma vez que as medições são adquiridas durante o decorrer do tratamento), isto torna-se possível porque o EPID está acoplado ao LINAC.

Tanto a dosimetria pré-tratamento quanto a dosimetria *in-vivo* podem usar a duas abordagens diferentes: abordagem para frente (*forward approach*) e abordagem para trás (*backward approach*). Na primeira abordagem, a PDI portal medida é comparada a uma dose prevista, ou fluência, a nível do EPID calculada no TPS, ou por um algoritmo de cálculo de dose independente, enquanto na segunda abordagem (*backward approach*), a PDI é usada para reconstruir a dose dentro do paciente ou fantoma. Este último método é mais complicado, mas permite comparar diretamente o calculado com a distribuição da dose administrada no paciente ou fantoma. Através esquema seguinte (Figura 11) são ilustradas as duas abordagens diferentes de forma simplificada:

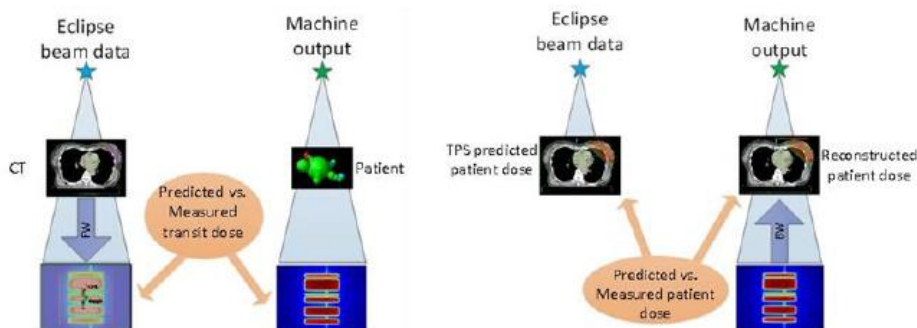


Figura 11-Exemplificação do processo de abordagem direta (*forward approach*) e abordagem por retrocesso (*backward approach*) para pré-tratamento e dosimetria *in vivo*.

3.4.2 Métodos de Retroprojeção (Back Projection)

As imagens obtidas pelo EPID não são somente úteis para verificar se a dose planeada é idêntica à dose portal medida, podem também ser usadas, de forma muito útil, para fazer reconstrução 3D completa da dose real administrada no paciente através de métodos de retroprojeção.

Os métodos de retroprojeção relacionam a dose portal primária com a dose efetivamente administrada ao paciente. Portanto, é necessário separar a dose portal primária/direta, relacionada com a espessura/caminho que os fótons percorrem no paciente, e a dose secundária/dispersa proveniente também do paciente, que vem de todas as partes irradiadas do paciente. Desta forma, um método teórico de retroprojeção descreverá a relação entre três tipos de dados - duas imagens portais, uma com e outra sem nenhum objeto (ou seja, fantoma, se for pré-tratamento, ou paciente, for *in-vivo*), conhecendo a espessura percorrida pelos raios-X, é possível extrair a dose portal primária de uma imagem portal medida durante o tratamento. É importante recordar que a espessura percorrida pelos fótons está relacionada com a dose portal primária, através do coeficiente de atenuação.

Resumindo, os métodos de retroprojeção permitem:

- Calibração dosimétrica para estabelecer a relação dose-resposta relacionando valores de pixel do EPID com valores de dose na posição do EPID;
- Determinação dos parâmetros de retroprojeção para possibilitar a conversão da dose na posição de EPID, para a dose dentro do paciente ou fantoma, sendo isto possível, aplicando procedimentos de correção para a componente de dispersão da dose dentro do EPID e a dispersão proveniente do paciente que chega ao EPID;
- Obtenção da dose total num ponto específico do paciente ou fantoma, tendo em consideração a componente de dispersão dentro do paciente ou fantoma em combinação com a atenuação do feixe de radiação.

3.5. Estado de Arte da Verificação Pré-tratamento e Verificação In-vivo

3.5.1 Verificação Pré-tratamento

Antes da utilização clínica do EPID como dispositivo disponível para verificação de QA pré-tratamento, foi estudado por vários grupos a sua fiabilidade para este propósito em específico. Esch *et al.* (46) investigou o uso de um EPID preenchido com líquido disponível comercialmente (PortalVision Mk2, Varian Medical Systems) para verificação dosimétrica de perfis com intensidade modulada, através de um MLC dinâmico, e concluiu que poderiam ser obtidas imagens dosimétricas precisas. A precisão dosimétrica da distribuição de dose medida foi de $\pm 2\%$ em relação às medições em filme e com câmara de ionização e, ao comparar as distribuições adquiridas e esperadas, obteve-se uma concordância geral de 3%. Anos mais tarde, Esch *et al.* (47), investigou as características dosimétricas básicas de um EPID de aSi (aS500, Varian Medical Systems®), através de um modo de aquisição especialmente desenvolvido para integração de dose portal durante a administração de um campo de radiação estático ou dinâmico. Foi aplicada predição de dose absoluta em vez de relativa, e a predição da PDI foi comparada com a aquisição correspondente para vários campos de IMRT através do método de avaliação gama. Concluíram que, embora o comportamento de deposição de dose no detetor de imagem portal não fosse equivalente às medições de dose em água, é suficientemente reproduzível e estável, sendo uma técnica que permite medições QA. As avaliações gama da distribuição de dose portal prevista versus medida estavam dentro dos critérios de aceitação predefinidos para todos os campos de IMRT (ou seja, permitiram uma diferença de dose de 3% da dose de campo local em combinação com uma distância de concordância de 3 mm).

Olaciregui-Ruiz *et al.*(3) concluiu que a verificação dosimétrica pré-tratamento com EPID e sem trânsito (*non-transit*) é equivalente à verificação dosimétrica com matrizes de detetores convencionais no QA específico do paciente. Concluiu que a verificação pré-tratamento com EPID sem trânsito pode ser prontamente utilizada para o QA pré-tratamento específico do paciente de IMRT e VMAT, eliminando a necessidade de posicionamento com fantoma.

Neste estudo, ficou demonstrado que dependência da taxa de dose, linearidade da dose e dependência do tamanho do campo, entre a dosimetria EPID e os dois conjuntos de detetores escolhidos para o estudo estão de acordo, estando os valores dentro de 1,0%. Na comparação com análise IG a 2%/2mm as distribuições de dose de Octavius 4D (matriz de detetores), o valor médio da taxa de γ -pass foi de $92,2 \pm 5,2\%$ (1SD) e $94,1 \pm 4,3\%$ (1SD) para EPID sem trânsito.

Alhazmi *et al.* (48), estudaram uma nova abordagem através da avaliação 3D da dose baseada em imagens de EPID para verificação dosimétrica do QA pré-tratamento específico em planos de IMRT e VMAT. A precisão da abordagem proposta foi demonstrada com avaliações gama de planos IMRT e VMAT baseados em medições Octavius (matriz de detetores) e cálculos no TPS. Os resultados da avaliação IG global com 3%/3mm, da dose 3D reconstruída das distribuições e os cálculos do TPS para cinco planos IMRT e cinco planos VMAT, a taxa média de aprovação registada para os 10 planos foi de 97% e a taxa mais baixa registada foi de 95% para planos VMAT de cabeça e pescoço e colo do útero.

3.5.2 Verificação In-Vivo

Nijsten *et al.* (2), com um EPID baseado em câmara e calibrado para medir a dose no centro do campo, comparou com uma previsão de dose no nível de EPID. Para dosimetria de trânsito, os dados de dose foram calculados usando a transmissão e dispersão do paciente e comparados com os valores medidos. Além disso, a dose de trânsito medida foi projetada para um valor de dose *in-vivo* a 5 cm de profundidade em água (D5%) e diretamente comparada com D5% do sistema de planeamento do tratamento. Os resultados mostraram que as medições de pré-tratamento mostram uma diferença média de dose por sessão de tratamento de $0,0 \pm 1,7\%$ (1 SD), e as medições *in-vivo* mostram diferenças de dose em D5% de $-0,7 \pm 5,2\%$ (1 SD) e $-0,3 \pm 5,6\%$ (1 SD) por sessão de tratamento, respetivamente.

Amazed *et al.* (49), propôs um método para verificação *in-vivo* com base no cálculo de MU dos feixes de tratamento. O método foi baseado na comparação da dose pretendida no eixo do paciente a 5 cm de profundidade

para cada feixe de tratamento, D5, com D5 como derivado da dose portal medida com o EPID. Os resultados obtidos confirmaram a precisão do método na verificação do cálculo de MU de um feixe de raios-X e na discriminação de erros devidos a alterações na anatomia do paciente, devido a um valor cGy/MU divergente, relacionadas com o aparecimento ou desaparecimento de gases no reto.

Mijnheer *et al.* (12), estudou a utilidade do EPID para dosimetria em trânsito com reconstrução 3D da dose. A distribuição total da dose 3D é reconstruída usando um algoritmo de retroprojeção e comparada com a distribuição de dose planeada recorrendo ao método de avaliação gama. Um total, 4.689 de 15.076 planos (31%) ultrapassaram os critérios de alerta entre 2012 e 2014. Estes alertas estão relacionados com paciente são atribuíveis a limitações de nossa retroprojeção e algoritmo de calculo de dose ou a fontes externas. Desvios clinicamente relevantes foram detetados para aproximadamente 1 em 430 tratamentos de pacientes. A maioria desses erros foi devido a alterações anatómicas ou desvios do procedimento clínico de rotina e que não teriam sido detetados pela verificação pré-tratamento. Através da aquisição de uma tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT) antes da administração do tratamento, procedimento de rotina na maioria dos centros de RTE, é possível obter as informações sobre alterações anatómicas do paciente, no entanto os seus efeitos sobre a distribuição da dose só são possível de ser avaliados quantitativamente através de dosimetria 3D *in-vivo*.

Ban *et al.* (50), estudaram o impacto da implementação de uma técnica de dosimetria *in-vivo* com EPID no fluxo de trabalho de administração de tratamento em tumores de cabeça e pescoço. Foram simuladas as administrações de tratamentos de 10 casos de cabeça e pescoço num fantoma, planeadas com IMRT, com e sem dosimetria *in-vivo* com EPID. Os tempos de administração do tratamento aumentaram em média 2,34 minutos ($P = 0,0006$) quando a técnica EPID foi usada. Os fatores que aumentaram o tempo de tratamento incluíram o tempo para armazenar os dados capturados, o ajuste do EPID para a posição de aquisição de imagem, e o facto de não ser possível utilizar a sequencia automática de irradiação, quando estamos a adquirir simultaneamente adquirir imagens.

3.6. Verificação de dose

No processo de QA específico do paciente de planos de IMRT e VMAT, a verificação da dose é necessária para evitar subdosagem do volume alvo ou sobredosagem dos tecidos normais. Assim, diferentes métodos que permitem a comparação eficiente e precisa entre a distribuição da dose calculada e a medida têm sido desenvolvidos e utilizados na prática clínica.

3.7. Comparação dos perfis de dose

Um método muito útil ao avaliar os desvios locais entre as distribuições de dose é a comparação de perfis. Consiste em sobrepor (uns contra os outros), os perfis de distribuição de dose avaliados (medidos) e os de referência, nas direções X, Y ou diagonal, para serem comparados visualmente.

3.8. Distância para concordância (Distance-to-Agreement- DTA)

Van Dyk *et al.*(51) utilizaram o conceito de distância para a concordância (DTA) em 1993 para o QA do planejamento de tratamento. Especificaram que a distância entre duas distribuições de dose, em vez da diferença de dose, deve ser o critério de aceitação em regiões de grande gradiente de dose.

Harms *et al.*(52) codificaram os critérios de distância de Van Dyk *et al.* num algoritmo, e definiram o DTA para um ponto de referência na distribuição como o local mais próximo na distribuição da dose avaliada com a mesma dose do ponto na distribuição de referência. Ao contrário do teste de diferença de dose, este algoritmo exigia uma procura na distribuição de dose avaliada para identificar a distância mais próxima ao ponto na distribuição de referência que tinha a mesma dose que aquele ponto, o equivalente a encontrar a distância mais próxima da linha de isodose de distribuição avaliada.

A DTA consiste em medir a diferença espacial Δd entre um ponto na distribuição de dose de referência, \vec{r}_r e o ponto mais próximo com o mesmo valor de dose na distribuição de dose avaliada, \vec{r}_e , de modo que,

$$r(\vec{r}_r, \vec{r}_e) = \min | \vec{r}_e - \vec{r}_r | \text{ (Equação 3)}$$

Normalmente, um valor limite de Δd , normalmente $\Delta d=3mm$, é considerado como critério de aceitação de forma, se o DTA no ponto avaliado \vec{r}_e for maior do que Δd , o critério DTA falha, caso contrário, se o DTA no ponto avaliado \vec{r}_e é menor que Δd , o critério DTA passa (14).

A avaliação DTA é ideal para determinar a separação entre regiões de grande gradiente de dose. No entanto, como uma comparação entre as distribuições de dose, torna-se supersensível em regiões de gradiente de dose baixo, onde mesmo uma pequena diferença de dose, tende que a linha de isodose relevante se mova para longe do ponto de referência. Por este motivo, e porque a maioria das distribuições de dose são dominadas por regiões de baixo gradiente de dose, as distribuições de DTA são difíceis de interpretar e por só, não muito úteis (38).

3.9. Avaliação de Índice Gama

Atualmente, o método padrão para avaliação e comparação entre distribuições de dose absorvida medidas e calculadas é o chamado método de avaliação IG.

O método IG foi desenvolvido por Low *et al.* (53), para comparar duas distribuições de dose. Com este método, uma distribuição de dose é usada como referência (D_r), enquanto a outra é usada para avaliação (D_c), levando em consideração a dose e as diferenças espaciais entre elas. Assim, o método de avaliação IG é uma ferramenta que permite a comparação das distribuições de dose de maneira quantitativa, combinando os critérios de diferença de dose (DD) e DTA para determinar se os pontos de dose comparados passam ou falham na distribuição de dose que serve de teste de comparação.

O critério de aceitação é denotado por ΔDM (medido em%) para DD e por ΔdM (medido em mm) para DTA, e é geralmente 3%,3mm (uma vez que as distribuições de dose IMRT costumam gradientes de dose de perto de 3%/3 mm). A avaliação é realizada para cada ponto na distribuição da dose de referência, \vec{r}_r , para encontrar o ponto mais semelhante na distribuição da dose avaliada, \vec{r}_e , e fornece um índice de qualidade numérico, referido como valor gama ou índice gama (IG). O IG é basicamente uma medida de concordância ou discordância em regiões que passam ou falham nos critérios de aceitação, respetivamente, refletindo a qualidade do cálculo nessas regiões.

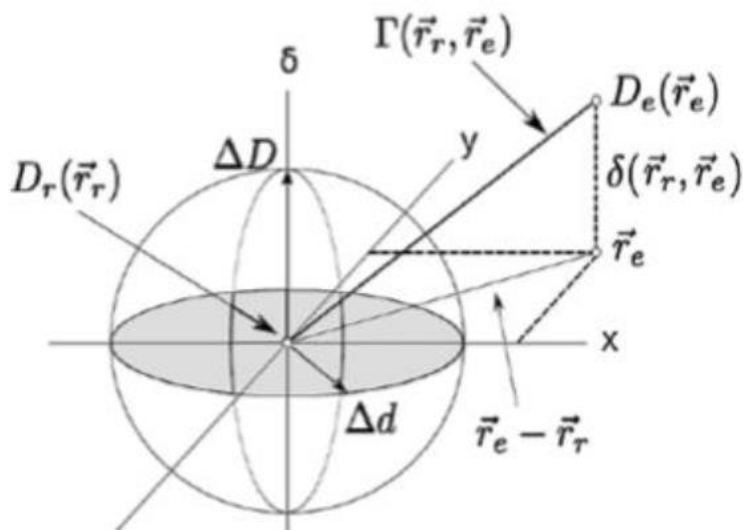


Figura 12- Representação geométrica do conceito teórico do método de avaliação gama para distribuições de doses 2D. Neste exemplo, o ponto avaliado, \vec{r}_e , falha no critério. Adaptado de (51).

Para distribuições de dose 2D, o método gama é apresentado por uma superfície elipsoide (Figura 12) representando os critérios de aceitação para dose e tolerância espacial com o centro localizado em \vec{r}_r ,

$$\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e) = \sqrt{\frac{r^2(\vec{r}_r, \vec{r}_e)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(\vec{r}_r, \vec{r}_e)}{\Delta D_M^2}} \quad \text{(Equação 4.)}$$

onde $r^2(\vec{r}_r, \vec{r}_e)$ é a distância espacial entre o ponto avaliado, \vec{r}_e , e o ponto de referência, \vec{r}_r , ou seja, $r^2(\vec{r}_r, \vec{r}_e) = |\vec{r}_e - \vec{r}_r|^2$ e $\delta^2(\vec{r}_r, \vec{r}_e)$ é a diferença de dose

entre a dose avaliada D_e , na posição \vec{r}_e , e a dose de referência D_r , na posição \vec{r}_r , ou seja, $\delta^2(\vec{r}_r, \vec{r}_e) = |D_e(\vec{r}_e) - D_r(\vec{r}_r)|$. O índice gama é então calculado encontrando o valor mínimo de $\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e)$ de modo que,

$$\gamma(\vec{r}_r) = \min\{\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e)\}, \forall\{\vec{r}_e\} \quad \text{(Equação 5.)}$$

Assim, para que a distribuição comparada corresponda, o valor gama para a dose de referência na posição \vec{r}_r deve ser igual ou menor que 1. Caso contrário, ou seja, se $\gamma(\vec{r}_r) > 1$, podemos concluir que o ponto avaliado \vec{r}_e não está dentro do critério de aceitação especificado (54).

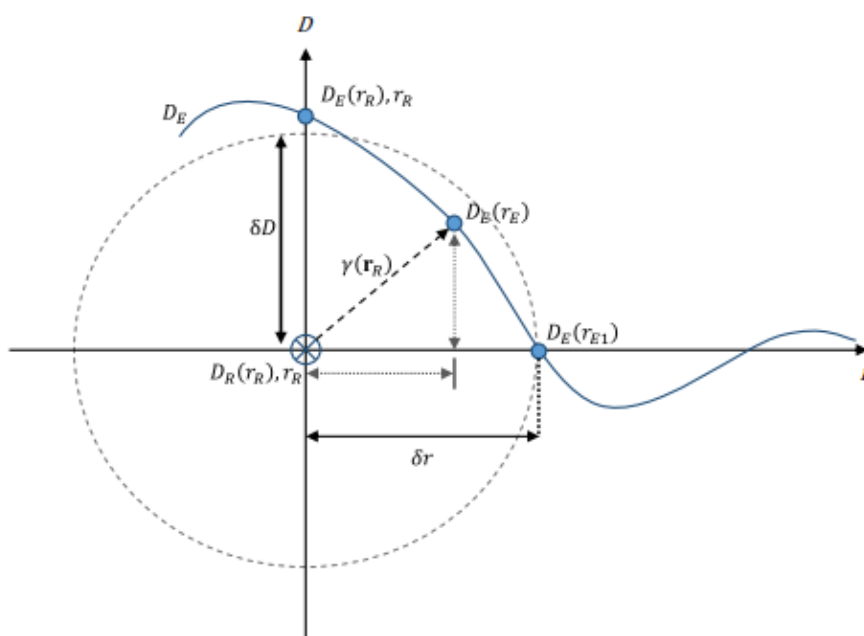


Figura 13- Representação esquemática do método de índice gama 1D. O eixo y é Dose, D, e o eixo x é a distância, r. A cruz é o ponto de referência e a linha azul representa a distribuição da dose avaliada com os círculos a sólido como sendo os pontos discretos ao longo da linha. Os critérios δr e δD criam uma elipse de aceitação em torno do ponto de referência. Neste esquema e usando a Eq. (3), ponto $D_E(\vec{r}_r)$, \vec{r}_r teria $\gamma > 1$, $D_E(\vec{r}_e)$ seria $\gamma < 1$ e $D_E(\vec{r}_{e1})$ seria $\gamma = 1$, $D_E(\vec{r}_e)$ seria $\gamma < 1$, então já que está dentro da elipse de aceitação. Portanto, o resultado da Eq. (4) seria $\gamma < 1$ para o ponto de referência. Adaptado de (52).

3.10. Histograma Dose Volume

Se o DVH, for a forma de avaliar o QA, a qualidade da dose distribuída, é baseada apenas na informação da distribuição de dose. A informação espacial da distribuição da dose dentro de qualquer lugar é perdida, por isso é assim possível que os DVH de dose planejada e administrada possam ser idênticos

apesar das distribuições de dose espacial planeadas e administradas serem substancialmente diferentes. Se os volumes das regiões incluídas por uma isodose na distribuição de dose espacial planeada e medida forem os mesmos, as entradas correspondentes no DVH planeado e medido também serão as mesmas, ainda que as diferenças nas localizações espaciais dessas regiões (embora sempre permanecendo dentro dos respectivos volumes PTV ou OAR). Apesar desta evidente desvantagem perante o método de análise IG apresentado anteriormente, vários indicadores podem ser usados do DVH para avaliar a qualidade da dose administrada. Por exemplo, num DVH medido, a dose administrada a 90% do volume do volume alvo, $D_{M,PTV}(90\%)$, pode ser calculada. Num DVH planeado, o se pretende é que 90% do volume do alvo planeado, $D_{P,PTV}(90\%)$, também possa ser calculado e comparado com o administrado. Se a diferença relativa, entre estes dois valores, exceder um valor limite estipulado, estamos perante um erro de administração de dose clinicamente significativo.

Em contraste com a abordagem DVH, o método de IG converte as distribuições espaciais de doses administradas e planeadas numa distribuição espacial única, onde os valores de IG são usados para distinguir as localizações espaciais de aparentes erros de débito de dose. De certa forma, o IG define os erros de débito de dose especificando níveis de tolerância para diferença de dose e distância para a concordância da mesma. Se essas tolerâncias forem globalmente definidas, como é normal na prática clínica, o IG pode funcionar como um detetor de erros aleatórios. A análise de IG é geralmente resumida por um único índice, a taxa de aprovação de IG.

Durante a última década, a relação entre as medidas de QA de DVH e GI foram estudadas, principalmente usando o coeficiente de correlação de *Pearson*. Qualquer correlação entre a taxa de aprovação gama e certos parâmetros derivados do DVH mostrou-se fraca, para a melhor das hipóteses. Não é oferecida qualquer explicação quanto à origem desta fraca correlação. Por estas razões a utilidade de qualquer métrica de QA do planeamento de radioterapia específico do paciente é frequentemente questionada (23).

Os histogramas de volume de dose planeada para os volumes PTV e OAR, $DVH_{P,PTV}$ e $DVH_{P,OAR}$ são dados pelas seguintes expressões, respetivamente:

$$DVH_{P,PTV}(D) = \frac{\int_{\Omega} \Theta(F_P(\mathbf{x}) \geq D) dx}{\int_{\Omega} dx} \quad \text{(Equação 6.)}$$

$$DVH_{P,OAR}(D) = \frac{\int_{\Phi} \Theta(F_P(\mathbf{x}) \geq D) dx}{\int_{\Phi} dx} \quad \text{(Equação 7.)}$$

Onde, $\theta(u)=1$ se u avalia para (verdade) *True* e zero indica o contrário. O histograma dose volume medido para o PTV, $DVH_{P,PTV}$, é dado pela seguinte expressão:

$$DVH_{M,PTV}(D) = \frac{\int_{\Omega} \Theta(F_M(\mathbf{x}) \geq D) dx}{\int_{\Omega} dx}. \quad \text{(Equação 8.)}$$

O DVH medido para os OAR, $DVH_{M,OAR}$, é definido de forma semelhante ao $DVH_{M,PTV}$ supra explicado. Destes DVH podem derivar medidas clinicamente relevantes $D_{90,PTV}$, por exemplo, que mostra a dose que cobre 90% do volume de PTV, a dose máxima, $D_{MAX,OAR}$, mostra-nos a dose máxima do OAR, ou até o $D_{5,OAR}$, informando da dose que 5% do volume do OAR recebe. Estes parâmetros são derivados tanto para Os DVH planeados como para os medidos, sendo posteriormente calculada sua diferença relativa.

Através da Equação 6 e 8 os valores de $D_{P,PTV}$ e $D_{M,PTV}$, na dose D , são dados por:

$$DVH_{P,PTV}(D) = \frac{\int_{\Omega} \Theta(\lambda > D - F_P(\mathbf{x})) dx}{\int_{\Omega} dx} \quad \text{(Equação 9.)}$$

$$DVH_{M,PTV}(D) = \frac{\int_{\Omega} \Theta(E_B(\mathbf{x}) + E_R(\mathbf{x}) \geq D - F_P(\mathbf{x})) dx}{\int_{\Omega} dx} \quad \text{(Equação 10.)}$$

Para os OAR, a são utilizadas as mesmas formas de cálculo.

Com já foi dito anteriormente, a análise IG é um dos métodos mais usados clinicamente para comparar distribuições de dose medidas e planejadas. Os valores gama combinam a diferença de dose e a distância até à concordância numa única métrica. Esta métrica é matematicamente elegante, no entanto não contém informações sobre a relevância clínica dos desvios, ou seja, não permite a distinção entre erros no volume alvo, ou em OAR, ou noutras regiões, e se se trata sub-dosagens e sobre-dosagens dos mesmos; uma sub-dosagem pode ser mais relevante no volume alvo, enquanto as sobre-dosagens são mais relevantes nos OAR. Para planos com distribuições altamente conformadas e irregulares, a análise gama mostra-se insensível à sistemática sub-dosagem ou sobre-dosagem (55).

Com a taxa de aprovação gama, são avaliados os pontos com $r < 1$, sendo este o critério para garantia da qualidade. No entanto, este indicador mede apenas a quantidade de erros, não sua magnitude. Assim, podem ser adicionados critérios para moderar esta deficiência do método. Os DVH podem ser amplamente utilizados para avaliação dos planos de tratamento e facilmente compreendidos por todos os intervenientes do processo de tratamento de RTE. Além disso, as diferenças em DVH podem ser associadas de forma direta, com um peso mais relevante na clínica, o que torna os critérios baseados em diferenças em DVH uma alternativa atraente.

Uma clara desvantagem é a falta de experiência que existe na clínica e na literatura, no uso de diferenças DVH adquiridos *in-vivo* ou pré-tratamento para os volumes alvo, bem como OAR.

4. Metodologia

O estudo integrante desta dissertação de Mestrado decorreu no Centro de Clínico Champalimaud- *The Center For the Unknown (CCC)*, entre julho de 2021 e dezembro de 2021, com autorização do respetivo Diretor Clínico de Serviço. Obteve aprovação do Conselho Técnico Científico e Conselho de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, e decorre em simbiose com o projeto de investigação “*DVH-based 3D EPID dosimetry for extreme hypofractionated radiotherapy*”, no âmbito do projeto da *Varian Research Grant Application*, que decorre no serviço de radioterapia, tendo como investigador principal o Doutor Joep Stroom, investigador e especialista em física médica, o qual, obteve aprovação por parte do Conselho de Ética e Conselho de Administração deste Clínico Champalimaud, bem como o respetivo consentimento informado dos intervenientes.

Relativamente à persecução de todas as considerações éticas, a investigadora principal do presente estudo detém um certificado “*ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)*”. Existiu ainda, por parte de todos os elementos da equipa, a preocupação com a integridade e dignidade do Doente desde a seleção para integração no estudo, aquisição, tratamento e análise dos dados, até ao posterior tratamento, apresentação e discussão dos resultados.

4.1. Desenho do Estudo

Este é um estudo científico de nível II, tipo descritivo-correlacional, onde é equacionada uma questão de partida e apresentadas algumas hipóteses de investigação.

4.2. Questão de Partida e Hipóteses de Investigação

“É possível a implementação clínica de um software novo, MAASTRO portal dosimetry solution (EpiCoreMedPhys), para realização de QA in-vivo, com avaliação através de DVH?”

Para responder a esta questão de partida, foram formuladas 4 hipóteses de investigação:

- H1: É possível quantificar as diferenças entre a dose planeada e a dose administrada em pacientes com tratamentos hipofracionados;
- H2: O software experimental MAASTRO *portal dosimetry solution*-EpiCoreMedPhys, tem uma boa performance no método de reconstrução de dose em 3D e na nova técnica de QA *in-vivo*/dosimetria *in-vivo*, que permite o cálculo de histogramas dose volume (DVH);
- H3: Os resultados de QA com IG são comparáveis com resultados 3D DVH;
- H4: É possível integrar o *software* e a nova técnica de QA *in-vivo*/dosimetria *in-vivo* na prática clínica, associando-o, à única prova clínica de como o tratamento planeado, foi o tratamento realizado.

4.3. População e Amostra

4.3.1 População

Considerou-se como população em estudo, os doentes do Centro Clínico Champalimaud do serviço de radioterapia, com indicação e prescrição para tratamento de radioterapia hipofracionada - dose por fração de tratamento superior a 4Gy ($D_{fr} > 4Gy$) - sendo considerados para a amostra no respeito pelos seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão:

- Idade mínima de 18 anos;
- Bom estado geral;
- Prescrição de tratamento hipofracionado;
- Tratamento planeado para o LINAC EDGE;
- Aceitação de participação voluntária no estudo mediante consentimento informado.

Critérios de exclusão:

- Presença de contraindicações à realização do tratamento, por dor, ansiedade ou qualquer outra justificação;
- Lateralização do local do tratamento/isocentro;
- Recusa de participação voluntária no estudo mediante consentimento informado.

4.3.2 Amostra

Procedeu-se à recolha prospetiva de uma amostra do tipo não probabilística, mas de conveniência, de 29 doentes, que correspondem a 30 planos de tratamento, com decisão e prescrição clínica de tratamento com radioterapia hipofracionada, correspondendo a 13 casos de tumores de próstata, 5 casos de metástases ósseas, 4 casos de metástases cerebrais, 4 irradiações a gânglios linfáticos, 2 casos de tumores ginecológicos, 1 caso de pâncreas e 1 tumor de pulmão, com energias de tratamento de 10FFF e 6FFF.

Para cada plano de tratamento dos doentes, são realizadas 3 medidas para verificação de dose no LINAC, que correspondem a aquisições de PDI, e posteriormente cálculos de verificações de dose no software *MAASTRO portal dosimetry solution (EpiCoreMedPhys)*. Nas aquisições de PDI, apenas uma é realizada com o paciente no decorrer do seu tratamento (*in vivo*), as restantes aquisições são realizadas fora do tempo de tratamento do paciente, pré-tratamento e *in-phantom*.

Após este processo, a amostra final contemplou 30 QA pré-tratamento, 30 QA *in phantom* e 79 QA *in vivo* para avaliação.

4.4. Aquisição de dados

4.4.1 Equipamento

Foi utilizado um dos três LINAC disponíveis no Departamento de Radioterapia do Centro Clínico Champalimaud. O equipamento utilizado foi o Edge™ LINAC (Varian Medical Systems®, Palo Alto, CA, USA), este é um sistema avançado de radioterapia guiada por imagem (IGRT) permite tratar lesões com velocidade e precisão, evitando tecidos e órgãos saudáveis. O EDGE™ foi projetado para tratar casos complexos de cancros de pulmão, mama, estômago e cérebro. Sendo também muito recorrente para tratamentos de fígado e próstata. O Edge™ é um acelerador linear de última geração que permite a monitorização de movimento em tempo real para garantir uma administração rápida e precisa do tratamento. Possui a taxa de dose mais alta da indústria de LINAC, 2400 MU/min para a energia de 10FFF e 1400MU para a energia de 6FFF, permitindo tratamentos mais rápidos. O sistema de qualidade e segurança do Edge™ realiza verificações de precisão a cada 10 milissegundos para garantir a qualidade dos tratamentos nele realizados.

Para proceder à aquisição dos dados, foi utilizado o EPID a-Si EPID incorporado no Edge™ LINAC, através de um braço robótico retrátil (Figura 14).



Figura 14- Edge™ System sem (a) e com (b) o EPID aberto.

As características que o tornam bom detetor para realização de verificação dosimétrica estão especificadas na Tabela 1. A representação esquemática deste EPID encontra-se na Figura 15, o mesmo caracteriza-se pela sua elevada precisão e estabilidade, alta resolução espacial, elevada sensibilidade, aquisição de imagens em tempo real.

Edge™ LINAC	
Portal Vision	aS1200
Área de Matrix Ativa	43cm x 43 cm
Número de Pixels	1280 pixels x 1280 pixels
Tamanho de Pixel	0,34mm x 0,34mm
Taxa Máxima de Frames	25 frames por segundo
Taxa de Dose Máxima	5000MU's/min
Barreira à radiação dispersa	✓

Tabela 1- Características do EPID Varian LINAC.

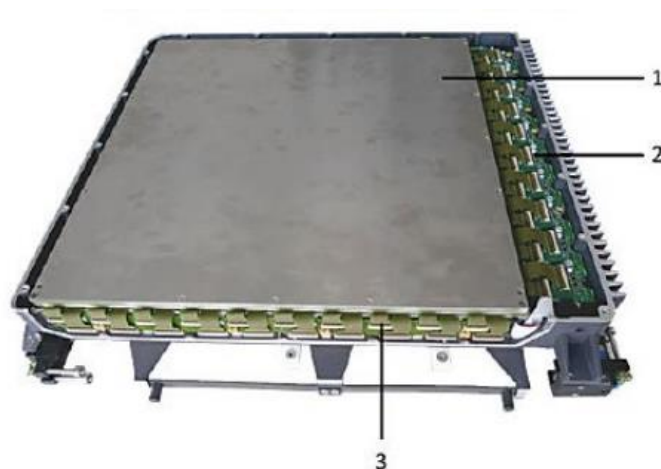


Figura 15-Representação do modelo de EPID aS1200, Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA. 1- Matriz de foto-díodos (área de sensibilidade); 2- Área de leitura eletrônica (converte a carga num sinal analógico); 3- Gate driver, região de ativação dos pixels. Adaptado de TrueBeam technical reference guide volume 2.

A fluência de energia medida com o aS1200 Varian EPID é operada pelo software ECMP para proceder à verificação de dose 2D e 3D sem (pré-tratamento) e com um fantoma (*in-phantom*) ou com paciente (*in-vivo*). O ECMP reconstrói a dose 3D através da aplicação do algoritmo de Monte Carlo (XVMC) e posteriormente compara-a com a dose em 2D e 3D do TPS utilizado originalmente para o tratamento dos doentes (AAA, Eclipse v15.6).

Para realizar as medidas *in-phantom* foi utilizado o fantoma ArcCHECK® SunNuclear®). Este fantoma (Figura 16) é normalmente utilizado como fantoma para QA específico do paciente por possuir uma matriz 2D de detetores (díodos) de forma cilíndrica. A sua forma cilíndrica permite que as matrizes de díodos estejam sempre voltadas para o feixe de distribuição, independentemente do ângulo do *gantry*, a geometria do detetor em relação ao *beam eye view* (BEV) permanece constante. No entanto, neste estudo, o ArcCHECK®, foi apenas utilizado como meio atenuador e não como matriz de detetores.

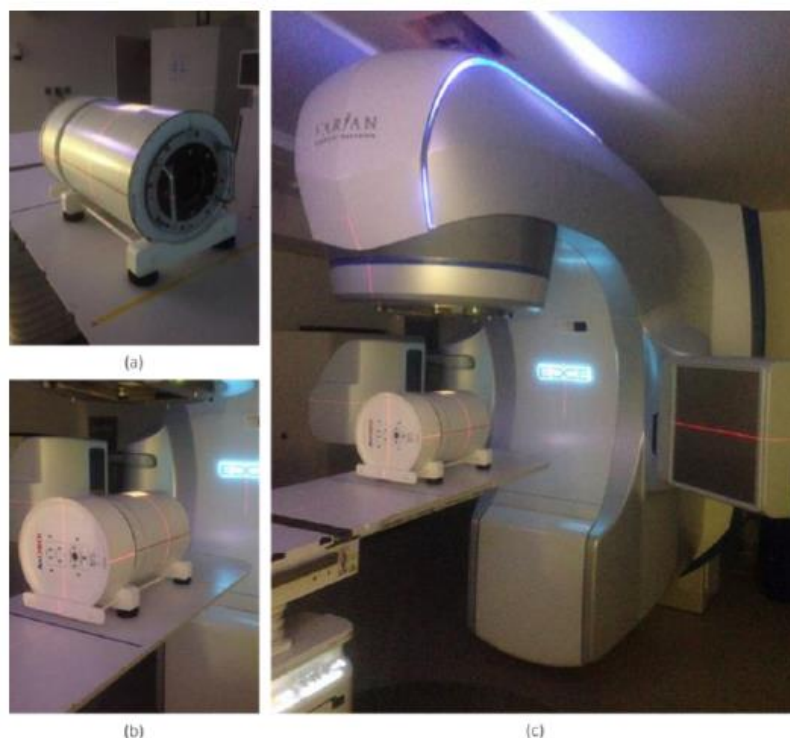


Figura 16- ArcCHECK visto pela parte da frente (a), pela parte de trás (b) e posicionado sobre a mesa do LINAC (c). Para posicionar o ArcCHECK corretamente, é necessário garantir o alinhamento os lasers com as marcas existentes ArcCHECK e, de seguida, com o campo luminoso.

4.4.2 Procedimento para aquisição de imagens portal de dose (PDI)

Para proceder à aquisição das PDI, que permitem realizar as verificações de dose é necessário gravar as imagens e proceder à correção do BP das imagens adquiridas para a calibração do ECMP. As imagens são gravadas em formato PGM, com correção automática para perfil do ECMP e posteriormente são agrupadas nos feixes (*beams*) correspondentes, para este efeito é utilizado um *frame grabber*, um software de aquisição e armazenamento (Figura18) e dois programas, um para ler e extrair a informação dos planos do TPS dos doentes e outro que permite identificar e agrupar as imagens correspondentes a cada doente e aos *beams* tratados.

4.4.2.1 Calibração dosimétrica do EPID e correção do BP

A calibração do EPID, *PortalVision* aS1200, é realizada numa estação de trabalho *Vision*, consiste na aquisição de uma imagem *dark-field*, *flood-field*, um

mapa de pixels com defeito e um perfil do feixe conforme referido na secção 3.3 desta dissertação.

O primeiro passo para realizar a calibração padrão é adquirir uma imagem de *dark-field* (Figura 17 a) e, de seguida, é adquirido um *flood-field* (Figura 17. b), estas imagens são adquiridas com campo uniforme de $40 \times 32 \text{cm}^2$. O mapa de *pixels* com defeito também é adquirido para obter uma resposta EPID mais uniforme. Posteriormente, um perfil diagonal de um campo de $40 \times 40 \text{cm}^2$ medido em água é usado para recuperar o perfil do feixe.

A calibração dosimétrica do EPID é realizada com unidades de calibração (CU) onde as imagens portal de dose são exibidas, de modo que em geral, 1CU é definido como correspondente ao valor do isocentro, de um campo de $10 \times 10 \text{cm}^2$, a uma distância de 100cm (SSD) quando administradas 100MU's. Porém, no Departamento de Radioterapia da Fundação Champalimaud a calibração é realizada de modo que 100CU correspondam ao valor do isocentro, num centro de um campo de $10 \times 10 \text{cm}^2$, com SSD de 100cm quando administradas 100MU. Esta normalização, faz com que 1CU corresponda a 1cGy na condição de referência. A CU é uma unidade específica da *Varian* e não representa uma unidade física.

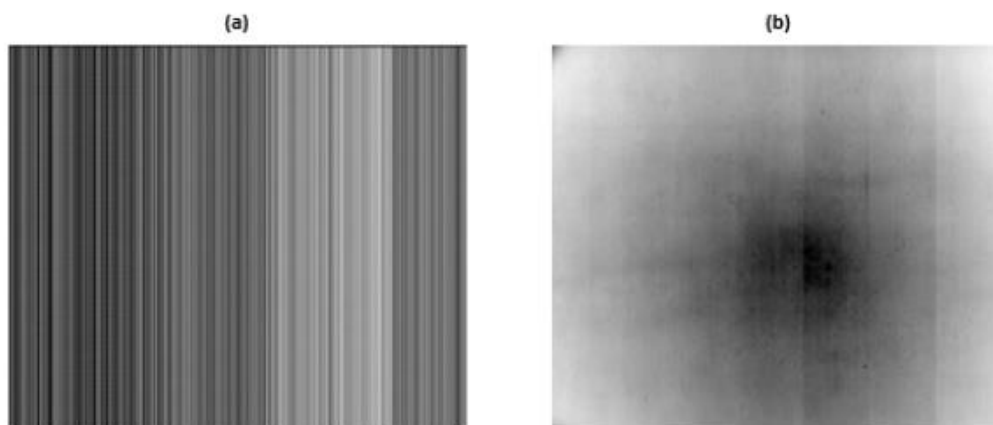


Figura 17- Imagens adquiridas durante uma calibração dosimétrica do PortalVision aS1000: (a) Dark-Field e (b) Flood-Field.

As imagens que são adquiridas originalmente, possuem então a calibração da *Varian*, no entanto como serão analisadas no ECMP, é realizada uma correção do BP para o BP da MAASTRO.

4.4.2.2 Frame-Grabber

Um *frame-grabber* é um componente que captura *frames* estáticos individuais de um fluxo de vídeo analógico ou digital. Os *frame-grabbers* mais recentes podem capturar várias entradas de uma vez, transformar as imagens e realizar compactação em tempo real, entre muitos outros recursos. O *Graphical User Interface* (GUI) do *frame-grabber* utilizado é o *iTOOLS Capture 2.3.0.37 JS 2.3* (Figura 18). Este GUI foi alterado, para permitir gravar as imagens em formato PGM e corrigir automaticamente o BP. Na Figura 19. está disponibilizado um exemplo de uma imagem PGM adquirida com o software *iTOOLS Capture* durante o tratamento de um doente de próstata.

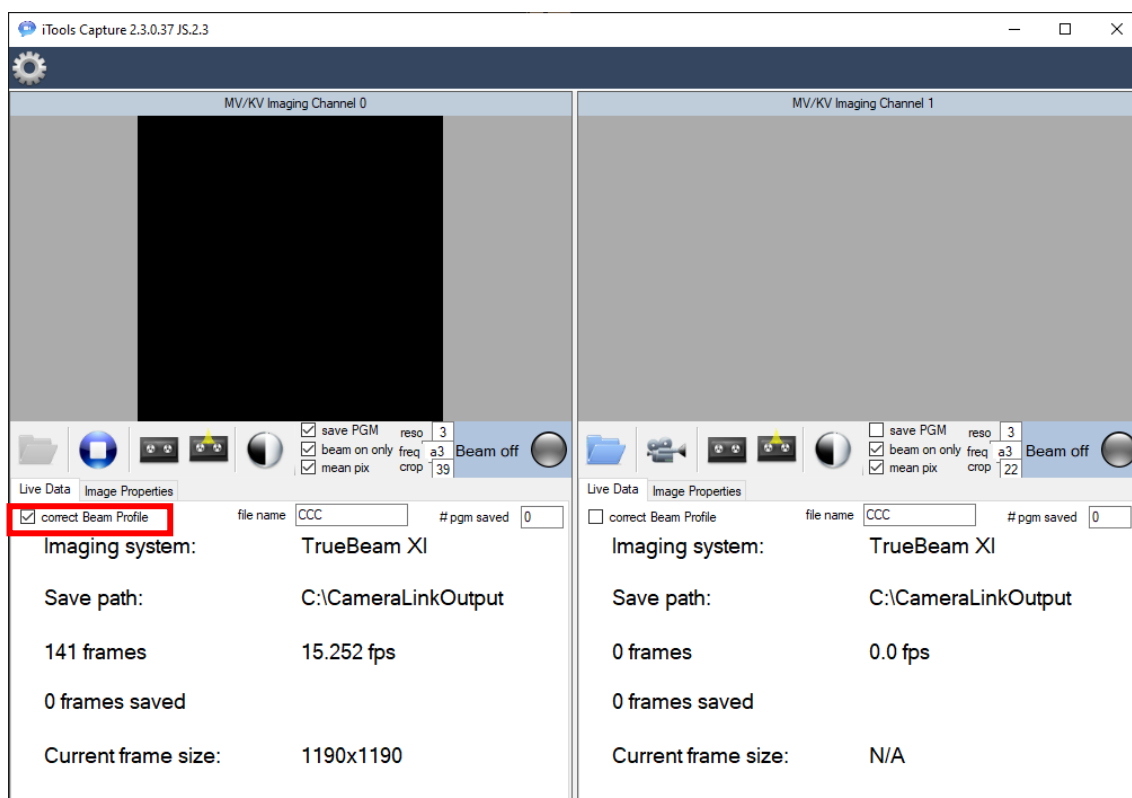


Figura 18- Interface do Graphical User Interface do Frame-graber *iTOOLS Capture*.

4.4.2.3 Imagens PGM

O nome PGM é o acrónimo de “*Portable Gray Map*”. O formato PGM é um formato de arquivo cujo denominador comum são os tons de cinza. É um formato padrão baseado em *bitmap* que consiste num cabeçalho de 4 linhas e dados armazenados no tipo *unsigned char*, fornecendo um máximo de 256 níveis de

cinza ou dados de 8 bits por pixel. Um arquivo PGM consiste numa sequência de uma ou mais imagens PGM (Figura 19.). Não há dados, delimitações ou preenchimento antes, depois ou entre as imagens. Este formato foi projetado para ser extremamente fácil de aprender e escrever programas. O cabeçalho (*header*) de um arquivo de imagem PGM consiste em:

- Primeira linha contém a assinatura do arquivo de imagem e identifica o arquivo como PGM;
- A segunda linha é a linha de comentário;
- A terceira linha fornece informações sobre o número e linhas e colunas de dados armazenados no arquivo;
- A quarta linha especifica o nível máximo de cinza contido na imagem.



Figura 19- Representação de uma imagem cumulativa PGM de um feixe/arco de radiação de uma tratamento de próstata.

4.4.2.4 Formato DICOM

DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) é o formato padrão para imagens médicas, e representa um conjunto de normas criado para padronizar o formato eletrônico utilizado no armazenamento e na comunicação

das imagens. Com a padronização, todos os tipos de exames são armazenados num formato único, o que permite a troca/comunicação entre equipamentos de marcas distintas. A criação desse conjunto de normas possibilita que as imagens sejam reconhecidas e visualizadas em qualquer um desses equipamentos.

DICOM-RT é uma extensão do DICOM que é especificada para a modalidade de radioterapia e inclui diferentes tipos de informações: (1) A estrutura DICOM-RT descreve todas as estruturas diferentes delimitadas a partir do TC de planeamento, (2) Plano DICOM-RT inclui informações relacionadas à configuração dos feixes de tratamento, configuração geométrica do colimador e prescrição de dose, (3) DICOM-RT Dose descreve as distribuições de dose calculadas e (4) DICOM-RT *Image* inclui as imagens adquiridas durante o tratamento e a informação relacionada com o mesmo.

4.4.2.5 *ReadDCMPlan e beamsFromImgs*

As imagens PGM são gravadas em diretorias, essas diretorias correspondem às imagens portal de dose dos *beams* administrados, e, portanto, é necessário, fazer corresponder as diretorias criadas aos *beams* dos planos dos pacientes tratados. Para este efeito foram desenvolvidos dois softwares, um denominado **ReadDCMPlan** e outro **beamsFromImgs** na Fundação Champalimaud no Departamento de Radioterapia.

O **ReadDCMPlan** (Figura 20) faz a leitura dos parâmetros do plano dosimétrico do paciente exportado do TPS, em formato DICOM. Os parâmetros do plano são gravados num *spreadsheet* temporária. De seguida, inicia-se o programa **beamsFromImgs** (Figura 21), que através da *spreadsheet* temporária criada pelo **ReadDCMPlan**, é capaz de guardar as imagens PGM originais em pastas com a identificação do doente, e dentro delas estão as imagens PGM agrupadas nos *beams* corretamente diferenciados de acordo com o plano exportado do TPS. Findo este processo, os dados adquiridos estão prontos para ser importados para o ECMP.

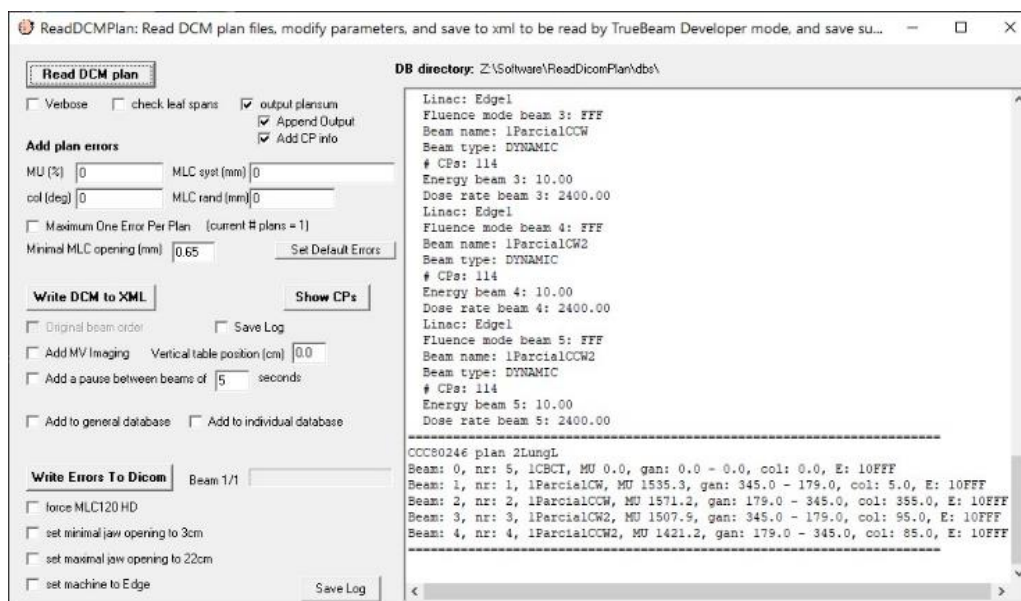


Figura 20- ReadDCMPlan software de leitura dos parâmetros do plano dosimétrico do paciente.



Figura 21- beamsFromImgs software que permite identificar os beams (conjunto de imagens PGM) ao plano do doente.

4.4.3 Procedimento para importação de dados no ECMP

Para proceder à importação dos dados adquiridos para o ECMP de forma a efetuar às verificações de dose, é necessário primeiramente exportar os dados do TPS para posteriormente importar para o ECMP. Estes dados exportados do

TPS são ficheiros DICOM que incluem: RT-Plan; RT-Structures; RT-Dose; Planning CT scan.

Realizada a importação dos objetos DICOM supracitados, é possível então importar as PDI adquiridas para o ECMP (Figura 22).

O processo de importação de todos os dados necessários para o ECMP é um procedimento muito dependente do utilizador, sendo muito fácil cometer erros, é, portanto, um procedimento a estudar a automatização do mesmo.

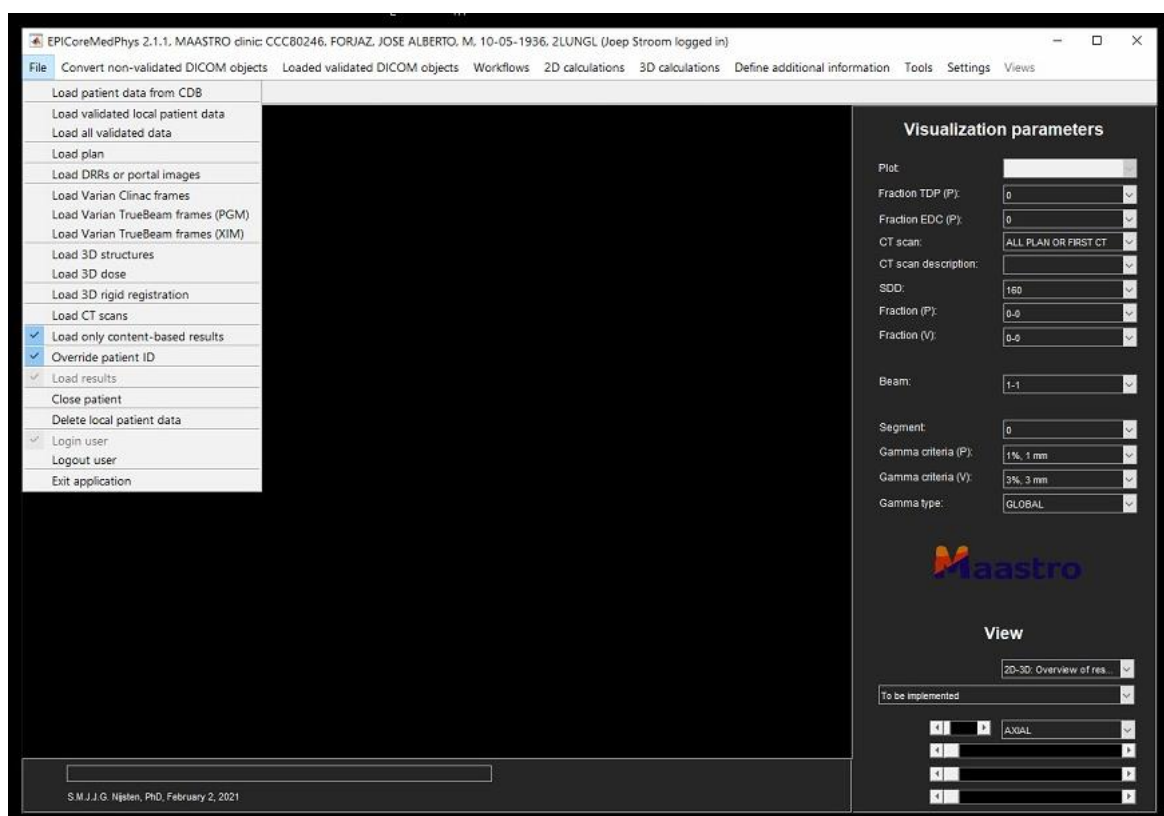


Figura 22- Interface do ECMP para importação de dados.

4.4.4 Aquisição de PDIs no LINAC

Para responder à questão de partida se será possível implementar clinicamente um software novo, MAASTRO *portal dosimetry solution* (ECMP), para realização de QA *in-vivo* com avaliação através de DVH, foram realizadas 3 medições distintas (Tabela 2) para verificação de dose para cada doente: pré-tratamento; *in-phantom*; *in-vivo*.

A verificação de dose pré-tratamento, foi realizada sem os pacientes ou sem o fantoma no percurso do feixe de radiação, consistiu na aquisição de PDI dos planos de tratamento a nível do EPID.

A verificação de dose *in-phantom*, foi realizada também fora do tempo de tratamento dos pacientes, através da aquisição PDI em trânsito dos planos de tratamento, com o ArcCHECK como fantoma/meio de atenuação de dose, entre o feixe e o EPID.

A verificação de dose *in-vivo*, foi realizada durante os tratamentos dos pacientes, com a aquisição de PDI em trânsito dos planos de tratamento, sendo o paciente o próprio meio atenuador entre o feixe e o EPID.

Tabela 2- Características das verificações de dose realizadas. NT- imagens portais sem transmissão (non transmission); T- imagens portais com transmissão (Transmission).

Verificação da dose	Paciente	Fantoma	NT-imagens portais	T- Imagens portais	Distancia do EPID (cm)
Pré-tratamento	✗	✗	✓	✗	100
<i>In-Phantom</i>	✗	✓	✗	✓	160
<i>In-Vivo</i>	✓	✗	✗	✓	160

4.5. Verificações de dose no software MAASTRO *portal dosimetry solution* (EpiCoreMedPhys)

Após a aquisição das PDI, estas são importadas para o software MAASTRO *portal dosimetry solution*, mediante o tipo de verificação de dose a que correspondem, estas imagens são analisadas por diferentes *workflows*.

Para as PDI adquiridas em verificação pré-tratamento, o *workflow* selecionado dentro do ECMP é o “*Meas_PRET_100*”, este *workflow* usa as imagens portais de dose adquiridas e reconstrói a dose na TC planeamento do paciente.

Nas PDI adquiridas com o fantoma (*in-phantom*), o *workflow* selecionado é o “*Meas_Vivo_160_Arc*”, a distribuição de dose reconstruída pelo ECMP num meio homogéneo que é a TC do fantoma *ArcCheck*.

Com as PDI adquiridas com o doente entre o feixe de tratamento e o EPID (*in-vivo*), o *workflow* selecionado é o “*Meas_Vivo_160*”, a distribuição de dose reconstruída pelo ECMP na TC planeamento do paciente.

Existem ainda outros dois *workflows* de predição, o “*PRED_VIVO_160*” e o “*PRED_VIVO_160_Arc*”, que permitem comprar os resultados previstos *in-vivo* e *in-phantom*, respetivamente, com algoritmo de cálculo do ECMP, Monte Carlo (XVMC) do plano do TPS calculado com o algoritmo *analytical anisotropic algorithm*, AAA, *Eclipse v15.6*. Estes *workflows* tem uma importância relevante, uma vez que ao usar dois algoritmos de cálculo diferentes, podemos desde já, introduzir erros aos nossos resultados. Esta predição permite perceber se existem à partida diferenças relevantes entre os dois algoritmos de cálculo do ECMP (Monte Carlo) e do TPS (AAA) nos nossos resultados.

4.6. Varian Portal Dosimetry

O sistema da *Varian Portal Dosimetry* é a solução utilizada no Departamento de Radioterapia da Fundação Champalimaud para realização de QA pré-tratamento com o EPID. A configuração da solução da *Varian Portal Dosimetry*, consiste principalmente em duas partes: (1) calibração dosimétrica do EPID, neste caso específico *PortalVision AS1200* e (2) na configuração do algoritmo *Portal Dose Image Prediction* (PDIP) no *Eclipse™*. O *Varian Portal Dosimetry* está integrado no *Eclipse™*. O *Eclipse™* é um software *Varian* que permite a realização do planeamento dosimétrico do tratamento, assim como, a delimitação das estruturas de interesse, cálculo de dose e avaliação do plano.

Na *Varian Portal Dosimetry*, a PDI prevista, é comprada com a PDI adquirida, através da análise IG. A PDI prevista é calculada na estação de trabalho, com um algoritmo específico para esse fim, o Algoritmo *Portal Dose Image Prediction* (PDIP). Este algoritmo só pode ser usado para verificação da dosimetria pré-tratamento, uma vez que não considera o paciente e a mesa de tratamento nos seus cálculos. É baseado no algoritmo *Pencil Beam Convolution*, originalmente desenvolvido por Storchi *et al* (45).

4.7. Análise dos dados

A análise de todos os dados adquiridos será realizada com base nos resultados gerados pelo ECMP. O estudo dos dados irá corresponder a vários níveis de complexidade, mediante o tipo de verificações de dose que estaremos a analisar e a comparar, assim como a correlação com o tamanho de campo e distância de folhas do MLC.

Serão analisados os resultados do ECMP a 2D, ou seja, a nível do EPID, para os diferentes *workflows* (pré-tratamento, *in-phantom* e *in-vivo*), de seguida serão analisados os resultados 3D, isto é, a dose reconstruída dentro da TC do paciente/fantoma, também para os diferentes *workflows*. Os resultados 2D, apresentam um nível de complexidade menor do que os resultados 3D, uma vez que a primeira análise é uma abordagem direta, onde as PDI medidas são comparadas a uma dose prevista a nível do EPID calculada pelo algoritmo de cálculo de dose XVMC presente no ECMP, enquanto na segunda abordagem é uma *backward approach*, onde as PDI são usadas para reconstruir a dose dentro do paciente ou fantoma, utilizando também o algoritmo de cálculo de dose independente XVMC. A análise 3D é assim mais uma análise mais complexa, no entanto permite comparar diretamente através de DVH a dose calculada no TPS com a distribuição da dose administrada no paciente ou fantoma, para diferentes regiões de interesse (ROI).

Os resultados 3D serão de seguida correlacionados com o tamanho dos campos de tratamento e com a distância mínima das lamina do MLC, de forma a verificar se existe uma dependência associada

Para complementar o estudo, no final da apresentação dos resultados 2D, serão comparados os dois algoritmos de cálculo utilizados, significando a comparação de dose prevista pelo ECMP a 2D em pré-tratamento, correspondente ao *workflow* “*Meas_PRET_100*”, com a verificação de dose realizada com a *Varian Portal Dosimetry*, a análise destes resultados foi realizada com recurso à avaliação com índice gama 3%/3mm, uma vez que esta é o único mecanismo de avaliação para verificação de dose disponibilizada pela *Varian Portal Dosimetry*.

De seguida, serão apresentados os dados da comparação entre resultados da avaliação com IG versus DVH, para os diferentes *workflows*, no *Field*. O *Field* é uma estrutura que engloba 50% da dose prescrita.

Ao longo do período de realização deste estudo, deparamos com um problema na aquisição das PDIs podendo influenciar os nossos resultados dosimétricos. Tratou-se da perda de *frames*, este problema poderia significar uma perda de dose, nas análises realizadas. A perda de *frames* encontra-se descrita na literatura consultada, como é explicado na página 31 desta dissertação. Para corrigir este efeito foi desenvolvido o programa *checkMissingFrames.exe* que multiplica a imagem PGM original (PGM_{raw}) por um fator correspondente às *frames* perdidas. Considerando que n é um número de *frames* medidas e m é número de *frames* perdidas, a imagem PGM corrigida (PGM_{corr}) é dado por:

$$PGM_{corr} = PGM_{raw} \times \frac{n + m}{n} \quad \text{(Equação 11.)}$$

Para verificar a validade da resolução da perda de *frames*, foram comparadas análise dosimétricas para o mesmo doente de medições onde não foram perdidas quaisquer *frames* e medições com perda de *frames* e comparados os seus resultados.

5. Resultados e Discussão

5.1. Resultados do ECMP a 2D (a nível do EPID)

5.1.1 Resultados do ECMP a 2D para o *workflow* pré-tratamento

Os resultados do ECMP são obtidos através de *reports* gerados pelo mesmo, para cada paciente. Os *reports* 2D contêm a avaliação de dose através da análise dos perfis de dose e de imagens gama com análise por IG na estrutura *Field*, ambas para cada *beam* de tratamento. No *workflow* pré-tratamento, são avaliadas as PDI medidas e comparadas a uma dose prevista a nível do EPID. O plano dosimétrico medido, que gera as PDI, corresponde ao plano inicial de tratamento do paciente, calculado com o algoritmo de dose do *Eclipse™* o AAA.

Cada paciente possui 4 *beams* de tratamento, para cada um dos *beams* existem dois perfis de dose, um previsto e um medido. A Figura 23, exemplifica a análise 2D através dos perfis de dose um *beam* de tratamento, onde o perfil previsto é sobreposto ao medido e verificada a sua coincidência.

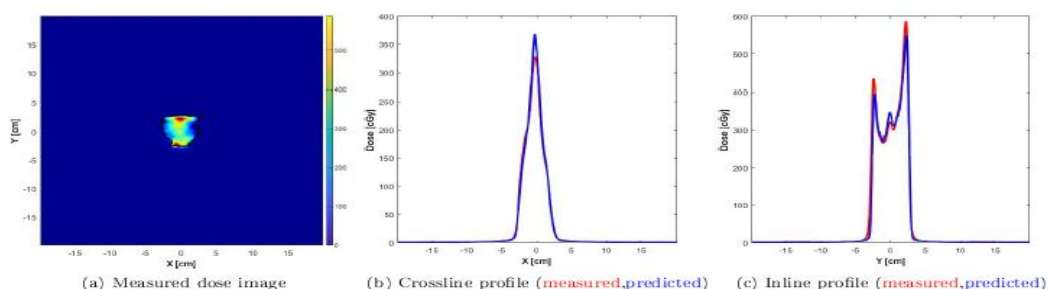


Figure 1: Beam 1 dose

Figura 23-Análise 2D de um tratamento VMAT de próstata através dos perfis de dose para o Beam 1 no *workflow* pré-tratamento. Apesar da ligeira overdose na periferia do campo, o perfil medido tem uma boa concordância com o perfil previsto (planeado).

A avaliação das imagens com análise IG é realizada para cada um dos *beams* na estrutura *Field* com uma avaliação a 3%/3mm. Na Figura 24, está demonstrada a forma como esta análise é apresentada no *report* gerado pelo ECMP.

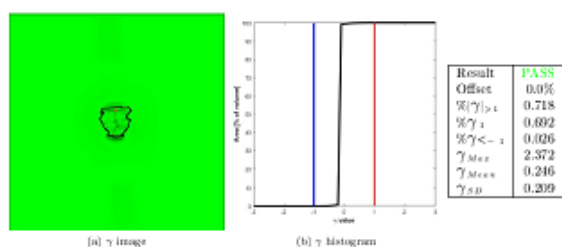
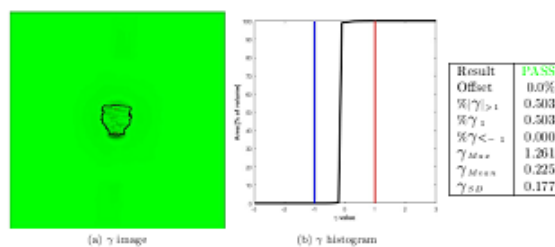
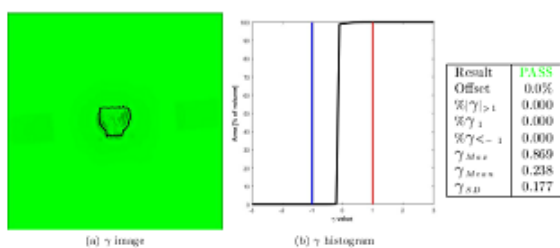
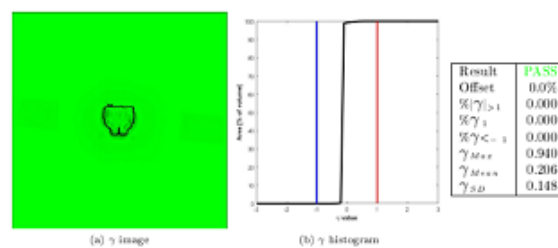
Figure 5: Beam 1 γ Figure 6: Beam 2 γ Figure 7: Beam 3 γ Figure 8: Beam 4 γ

Figura 24- Análise IG de um tratamento de próstata, realizada para cada um dos *beams* na estrutura *Field* com uma avaliação a 3%/3mm. A taxa de passagem gama (γ Pass) é superior a 99% para todos os *beams*, a cor verde uma boa correspondência dos pontos avaliados através da análise de IG.

Os resultados do ECMP a 2D para o *workflow* pré-tratamento, encontram-se sumarizados no Gráfico 3. Neste gráfico, é possível constatar que a maioria dos casos medidos apresentam valores próximos de γ_{mean} ($\gamma_{mean} \in [0,14;035]$) para as várias patologias, das várias localizações estudadas. Para todos os casos a dose planeada e a dose medida a nível do EPID, calculada pelo XVMC, possui diferença inferior a 0,35 (IG 3%/3mm). Fazendo a média do γ_{mean} de todos os pacientes medidos, verificamos que esse valor é de 0,23 (SD0,03), se multiplicarmos pelo critério de avaliação do desvio de dose, que neste caso é 3%, verificamos que o desvio de dose médio é de 0,69%, ou seja, inferior a 1,00%. De ressaltar que a multiplicação ($\gamma_{mean} \times \gamma$ critério) é uma simplificação de forma a ter uma noção da dimensão dos possíveis desvios de dose.

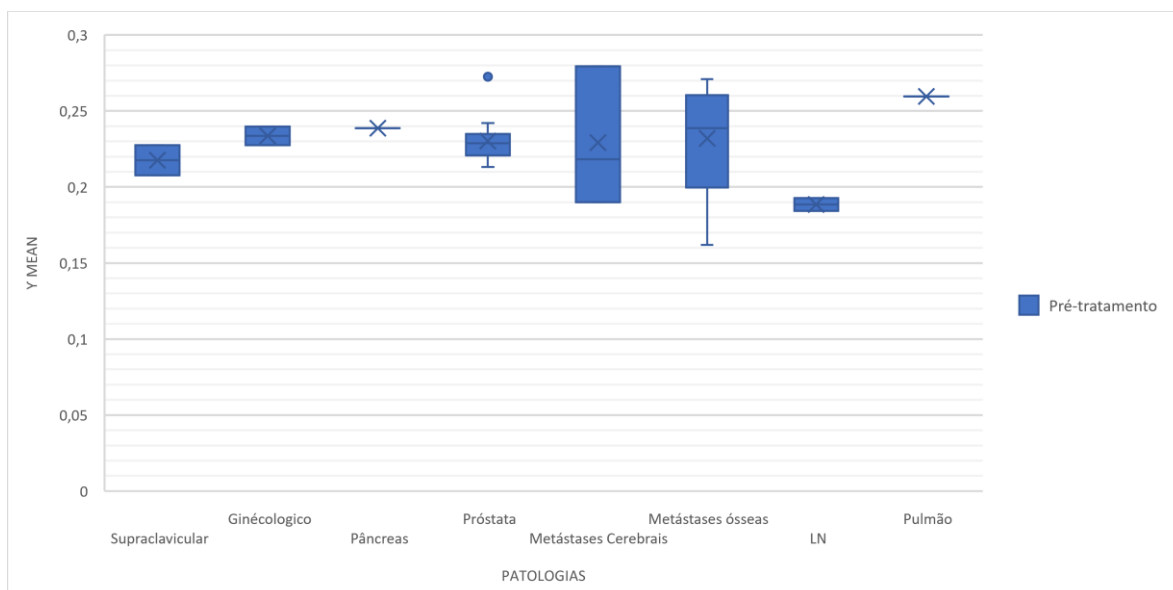


Gráfico 3- Resultados do ECMP por patologia com avaliação através de γ mean (3%/3mm) no workflow pré-tratamento. Analisando todas as patologias em média o γ mean é de 0,23 ($SD0,025$), significando em média um desvio de dose neste workflow é de 0,69%.

Nos histogramas (Gráfico 4) verificamos que a tendência com o maior do número de contagens é no intervalo de γ mean $\in [0,2;0,25]$ [0,2;0,25].

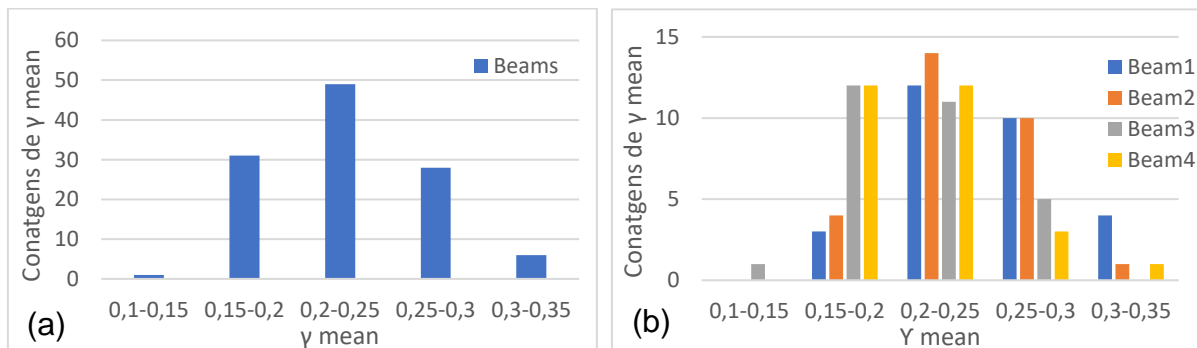


Gráfico 4- Histogramas representativos da distribuição dos valores de γ mean considerando todas as patologias analisadas, organizados por beams. No gráfico (a) com média de γ mean sem diferenciação dos beams como entrada, no gráfico (b) com os beams diferenciados.

Clinicamente, existem limites de alerta específicos de avaliação dos QA. Estão definidos como indicadores que indicam a passagem/validação ou chumbo do QA, no caso do QA ultrapassar os limites estabelecidos é gerado um alerta com essa indicação. Os indicadores comumente utilizados são o γ mean e o γ pass. Nesta dissertação, será apenas avaliado o γ mean, pelo significado que apresenta, multiplicando pelo critério de avaliação é possível quantificar o desvio de dose percentualmente. Para γ mean inferiores a 1 considera-se que o

QA é valido/passa, para γ *mean* com valores superiores a 1 considera-se que o QA não é valido/chumba.

Para complementar a análise dos resultados obtidos, foram correlacionados os valores de γ *mean* com a distância mínima das lâminas do MLC (dmMLC). Esta correlação torna-se pertinente pela população selecionada, conter tratamentos com prescrição de dose hipofracionada, o que eleva a complexidade do plano dosimétrico, pelo alto gradiente de dose exigido ao TPS, que por sua vez obriga à formação segmentos de dimensões pequenas (<1cm), que pretendemos verificar se influencia os resultados obtidos.

Assim, no Gráfico 5 podemos observar os resultados do γ *mean* para dmMLC<1cm, entre 1-2cm e entre 2-3cm para cada *beam*. Foi realizada a média dos resultados de γ *mean* dos *beams* de cada paciente e comparados com as dmMLC. Relativamente a esta análise podemos observar no Gráfico 5, que existe uma predominância maior de número de casos na dmMLC a 1cm e a 1-2cm, sendo também estes, os que mostram resultados mais dispares de γ *mean* (dmMLC<1cm \in [-0,15;0,35] e dmMLC 1-2cm \in [-0,18; ~0,33]), quando comparados com γ *mean* para as dmMLC 2-3cm, no entanto, a média dos γ *mean* para dmMLC<1cm é 0,23 (SD0,025) para dmMLC 1-2cm é 0,23 (SD0,024) e para γ *mean* dmMLC 2-3cm de 0,23 (0,027), não revelando diferenças significativas.

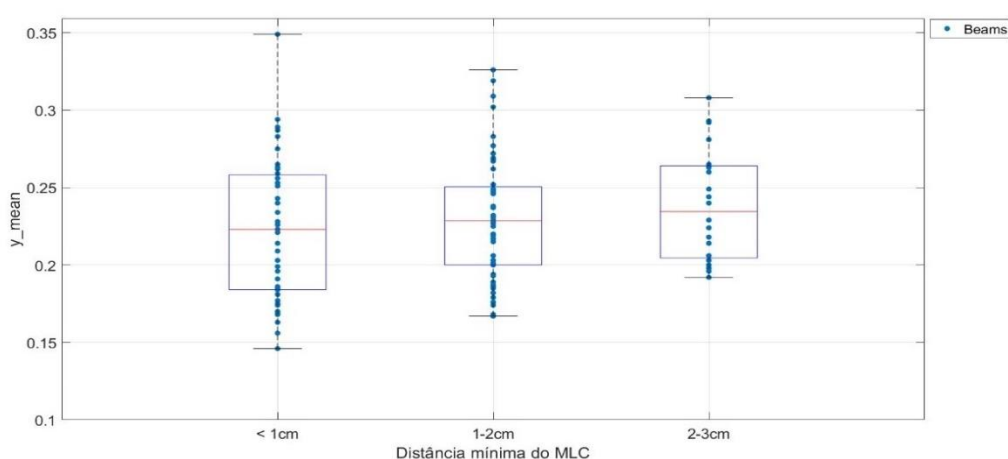


Gráfico 5- Representação dos resultados do ECMP do workflow pré-tratamento (ao nível do EPID) com análise do γ *mean* (3%/3mm) em função da distância mínima do MLC. A média do γ *mean* para dmMLC<1cm=0,23 (SD0,025); γ *mean* dmMLC 1-2cm=0,23 (SD0,024); γ *mean* dmMLC 2-3cm=0,23 (0,027).

5.1.1.1 – Comparação dos resultados do ECMP com os resultados da Varian Portal Dosimetry

O sistema da *Varian Portal Dosimetry* é a solução utilizada clinicamente no departamento de radioterapia da Fundação Champalimaud para realização de QA pré-tratamento com o EPID. A avaliação deste procedimento QA pré-tratamento é realizada a 2D através da análise IG a 2%/2mm. Os resultados 2D gerados pelo ECMP no *workflow* “*Meas_PRET_100*” correspondem a uma análise IG de 3%/3mm. Assim, para comparar os dois sistemas, foram recalculados todos os QA pré-tratamento no *software* da *Varian Portal Dosimetry* com a análise IG 3%/3mm, a fim de obter resultados comparáveis.

No Gráfico 6, encontram-se explanados os resultados da comparação dos dois sistemas. Verificamos que o ECMP apresenta resultados ligeiramente maiores de γ *mean* do que o sistema da *Varian Portal Dosimetry*. A média dos resultados de γ *mean* para o ECMP é de 0,23 e para o sistema da *Varian Portal Dosimetry* é de 0,14. Podemos aferir que para uma análise IG de 3%/3mm para o ECMP o desvio médio de dose é de 0,69% e para a *Varian Portal Dosimetry* é de 0,42%, ambos inferiores a 1,00%. O facto de os resultados da *Varian Portal Dosimetry* não apresentarem os mesmos Algarismos Significativos, como o sistema do ECMP apresenta, dificulta uma comparação perfeita, a correspondência só seria perfeita, se tivessem todos os dados sobre a linha preta, o que, como é visível, não acontece.

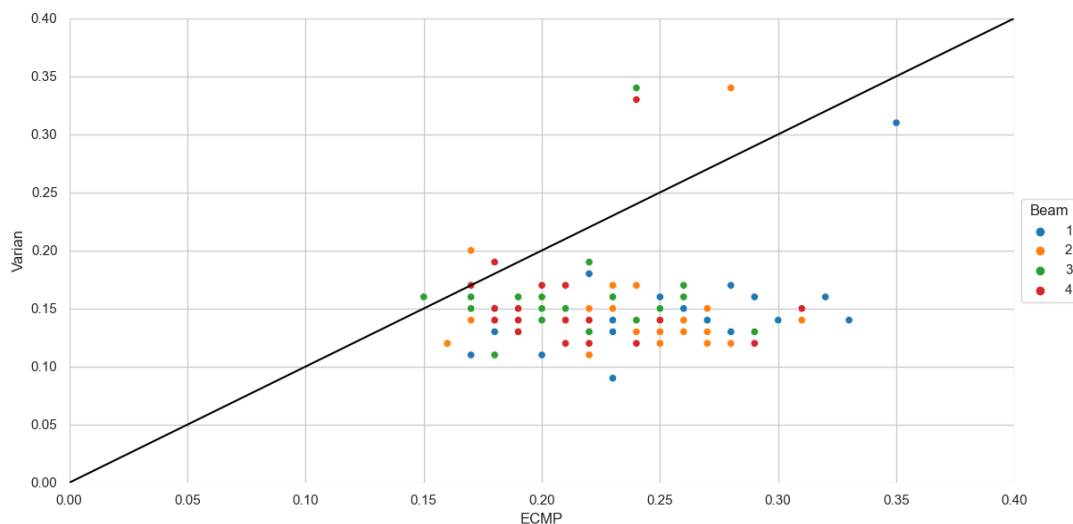


Gráfico 6- Comparação dos resultados 2D ao nível do EPID do Sistema Varian Portal Dosimetry com os resultados 2D ao nível do EPID para o ECMP, com análise IG de 3%/3mm. O sistema Varian Portal Dosimetry na maioria dos casos apresenta resultados ligeiramente melhores que o ECMP.

5.2. Resultados do ECMP a 2D para o *workflow in-phantom*.

Os resultados 2D para o *workflow in-phantom*, são importantes para garantir que os resultados gerados pelo ECMP são compatíveis com a prática clínica. Os planos dosimétricos dos pacientes foram recalculados na TC do fantoma *ArcCheck* (ambiente controlado) no TPS. Posteriormente, este plano dosimétrico é medido com o EPID no LINAC, tendo o fantoma como meio de atenuação, são então geradas as PDI, em condições iguais ao tratamento de um paciente. As PDI adquiridas são exportadas para o ECMP, posteriormente são analisadas com o *workflow "Meas_Vivo_160_Arc"* e a partir daí são gerados *reports* com os resultados 2D *in-phantom*.

Os *reports* que contém os resultados 2D *in-phantom* são também constituídos pela análise dos perfis de dose de cada *beam* na estrutura *FIELD*. Na Figura 25, encontra-se exemplificado um dos *report* dos doentes medidos e analisados ao longo desta dissertação. Podemos verificar para este exemplo que o perfil previsto é sobreposto ao medido, existindo uma quase total correspondência.

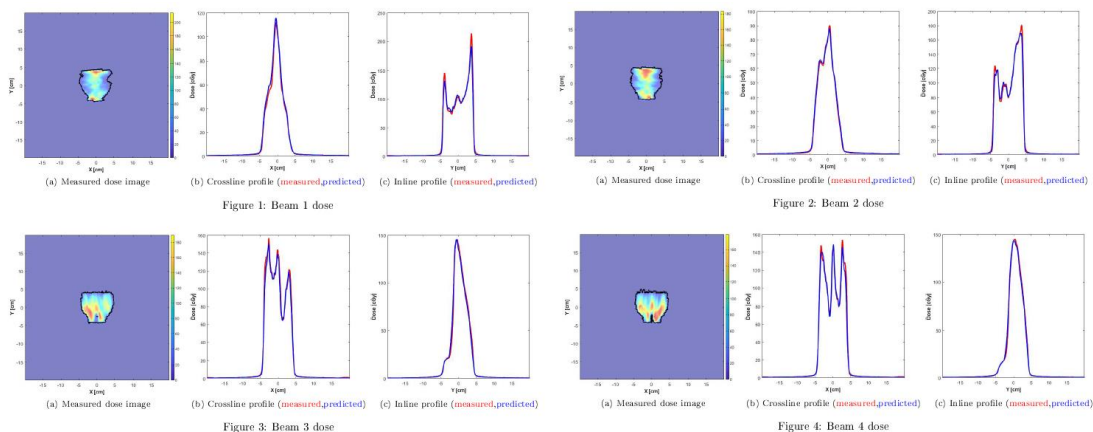


Figura 25- Análise 2D através dos perfis de dose para cada beam para o workflow in-phantom de um tratamento VMAT de próstata. Existe uma boa concordância entre o perfil medido e previsto.

Existindo esta correspondência entre os perfis de dose, o resultado deste QA *in-phantom* é considerado como válido (Tabela 3).

Tabela 3- Exemplificação da tabela que está presente no report, onde é indicada a passagem ou chumbo dos beam no QA *in-phantom*.

Structure	Beam	Result	MUs	Energy
Field	1	PASS	1284.3	10
	2	PASS	1038.7	10
	3	PASS	1407.2	10
	4	PASS	1288.2	10

Para o mesmo doente, na Figura 26, encontra-se ilustrada as imagens gama para cada um dos beams. A análise de IG (5%/3mm) para cada beam, pode ser visualmente avaliada, isto é, dentro da estrutura que se está a avaliar, neste caso o *Field*, a cor que deve prevalecer para o QA ser considerado que válido é o verde, se existirem regiões na gama dos azuis, significa que existe uma subdosagem, pelo contrário, se existirem regiões na gama dos amarelos, laranjas e vermelhos, significa que existe uma sobredosagem. Na Figura 26, podemos verificar que na parte superior do *Field*, é visível uma pequena região com tonalidades de laranja e amarelo, o que indica uma pequena sobredosagem, no entanto, não é suficiente para chumbar este QA. Podemos ainda correlacionar esta região de sobredosagem aos perfis de dose presentes na Figura 25, onde

os picos dos perfis medidos, a vermelho, no perfil *inline* dos *beams* 1 e 2 estão ligeiramente acima do perfil previsto (azul).

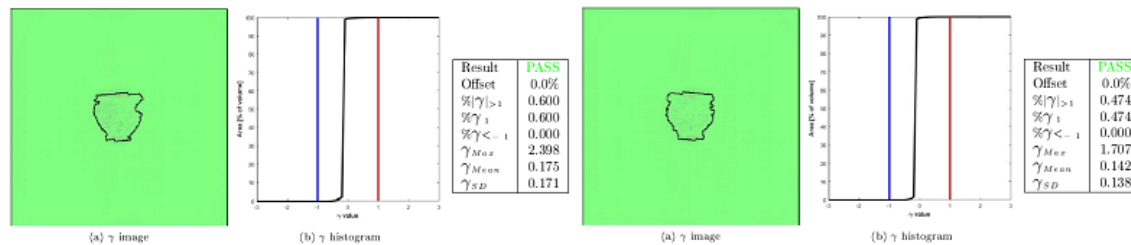
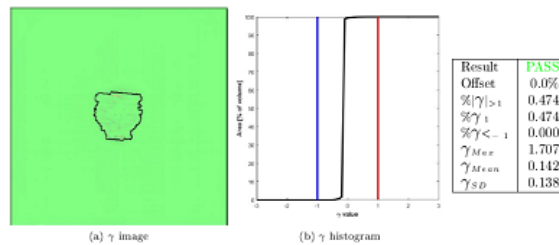
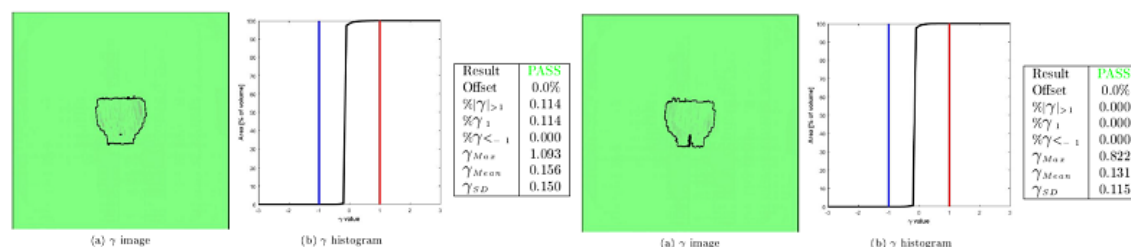
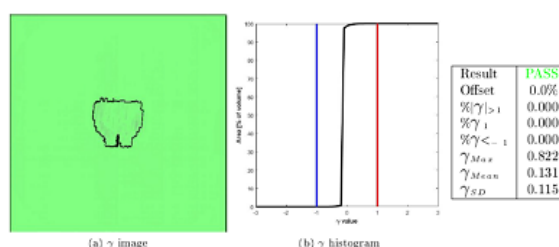
Figure 5: Beam 1 γ Figure 6: Beam 2 γ Figure 7: Beam 3 γ Figure 8: Beam 4 γ

Figura 26- Análise 2D da imagem gama de um doente de próstata, realizada para cada um dos *beams* na estrutura Field com uma avaliação a 3%/3mm para o *workflow in-phantom*. Na região superior dos *beams* verifica-se uma pequena região laranja significando uma sobredosagem, no entanto, a cor predominante é verde, o que significa uma boa correspondência entre os previstos e os medidos.

Todos os resultados do ECMP a 2D para o *workflow in-phantom*, encontram-se sumarizados no Gráfico 7, juntamente com os resultados *workflow* pré-tratamento. Verifica-se que *in-phantom* a média de γ *mean* para todos os *beams* de tratamento é de 0,20 (SD 0,07), multiplicando pelo critério de avaliação do IG (5%/3mm) verificamos que o desvio de dose para este *workflow* é de 1,00%. Podemos verificar com o aumento da complexidade da análise existe também um aumento no desvio da dose. Neste *workflow*, com imagens de transmissão (imagens T), ou seja, onde existe meio atenuador, neste caso, homogéneo, entre o feixe de tratamento e detetor (EPID), existe um ligeiro aumento no desvio de dose quando comparado com o *workflow* pré-tratamento (imagens NT).

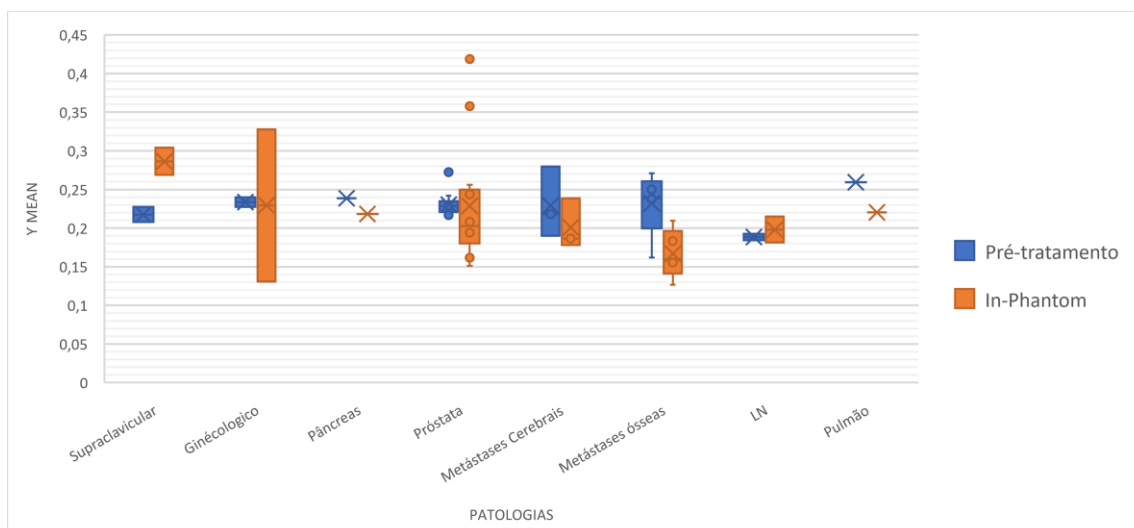


Gráfico 7-Resultados do ECMP por patologia avaliação através de γ mean, do workflow pré-tratamento (3%/3mm) e in-phantom (5%/3mm). O γ mean para o workflow in phantom é de 0,2, indicando um desvio de dose de 1,0%, superior ao verificado no workflow pré-tratamento (0,69%).

A mesma correlação dos resultados de IG com a distância mínima das lâminas de MLC foi realizada os QA *in-phantom*, no Gráfico 8, verificamos que para os *beams* onde a $dm_{MLC} < 1\text{cm}$ o γ mean é maior, quando comparado com as outras duas distâncias analisadas. No entanto verificamos que para a distância 1-2cm o intervalo de valores é superior a qualquer das outras distâncias (1-2cm $\in [0,14;0,47]$), no entanto, a média dos γ mean para $dm_{MLC} < 1\text{cm}$ é 0,21 (SD0,066) para dm_{MLC} 1-2cm é 0,20 (SD0,064) e para γ mean dm_{MLC} 2-3cm de 0,20 (0,068), não revelando diferenças significativas.

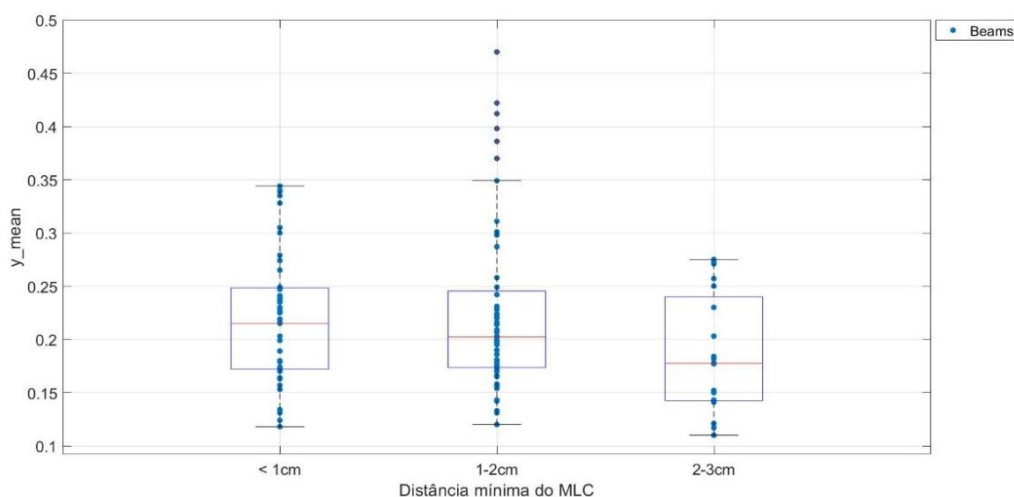


Gráfico 8- Representação dos resultados do ECMP do workflow in-phantom com análise do γ mean (5%/3mm) em função da distância mínima do MLC. Para $dm_{MLC} < 1\text{cm}$ com resultados superiores de γ mean comparativamente às outras distâncias. γ mean $dm_{MLC} < 1\text{cm} = 0,21$ (SD0,066); dm_{MLC} 1-2cm=0,20 (SD0,064); γ mean dm_{MLC} 2-3cm=0,20 (0,068).

5.3. Resultados do ECMP a 2D para o *workflow in-vivo*.

Previamente, foram explicados os resultados 2D dos QA, ao nível do EPID (*workflow pré-tratamento*), e de seguida foram relatados os resultados obtidos introduzindo um meio atenuador (*fantoma/in-phantom*) entre feixe de irradiação e o EPID (*workflow in-phantom*), só posteriormente, foram analisados os resultados *in-vivo*, no paciente (*workflow in-vivo*). A ordem deste processo não foi aleatória, pretendeu-se acrescentar complexidade ao processo, tendo consciência de que os resultados obtidos nos níveis de menor complexidade podem ajudar a explicar os resultados alcançados *in-vivo*. Os resultados *in-vivo*, são mais complexos, pois deixamos de ter um ambiente totalmente controlado, como é o caso de QA *in-phantom* ou em pré-tratamento. Nos resultado *in-vivo*, para além da complexidade dos planos dosimétricos, por se tratar de tratamentos hipofracionados com gradientes de dose muito altos, onde a dmMLC é pequena, existem ainda outras variantes, com bastante relevância, a ter em conta como: os erros de *set-up*; movimentos intra-fração existentes; e alterações anatómicas do paciente.

Também para as medições *in-vivo*, são gerados *reports* pelo ECMP, onde são avaliados os mesmos parâmetros dos *workflows* anteriores, perfis de dose e imagens gama (5%/3mm). Os *reports* são gerados após a introdução dos dados adquiridos durante os tratamentos dos pacientes no ECMP. Neste *workflow* a aquisição das PDI ocorre em trânsito, sendo o paciente o próprio meio atenuador. Esta aquisição acontece em todos os dias de tratamento do paciente. A cada dia de tratamento, comumente chamamos de fração de tratamento.

Na Figura 27, está exemplificado a avaliação dos perfis de dose da fração 1 de tratamento de um doente. É manifesto na Figura 27, que os perfis de dose, ao contrário do que acontecia nos *workflows* anteriores (*pré-tratamento e in-phantom*), não detêm a mesma correspondência/coincidência, havendo uma ligeira subdosagem nos perfis medidos, quando comparados aos previstos.

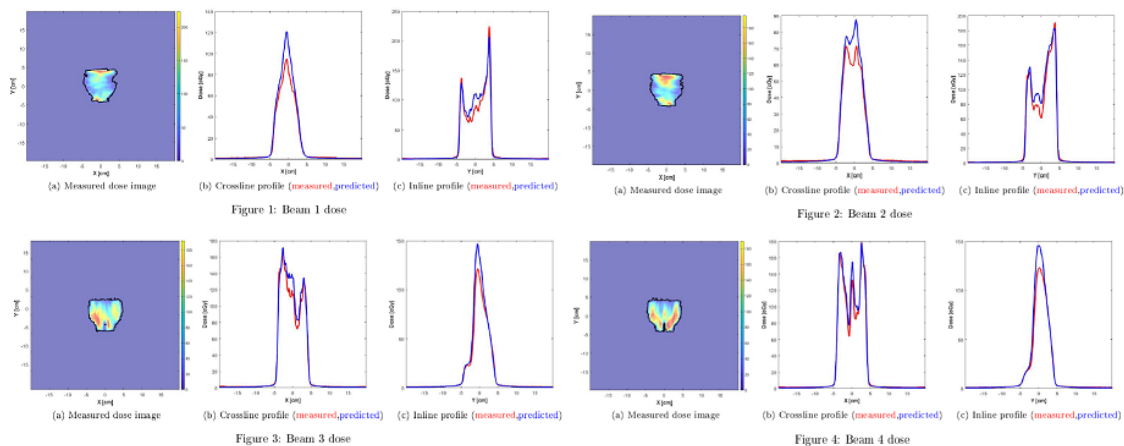


Figura 27- Análise 2D através dos perfis de dose para cada beam para o workflow in-vivo de um tratamento VMAT de próstata. É visível uma ligeira underdose relativamente ao perfil previsto.

Ao confrontar os resultados dos perfis de dose com os resultados das imagens gama (Figura 28), verificamos que existe uma concordância, ou seja, existe uma subdosagem na região central do *Field* (a azul). Porém apesar desta subdosagem observada em ambas as análises, o QA *in-vivo* é considerado válido, o que significa que respeita o indicador definido ($\gamma_{mean} < 1$): o *beam1* apresenta um γ_{mean} de 0,41; o *beam2* um γ_{mean} de 0,30; o *beam3* γ_{mean} de 0,26; o *beam4* γ_{mean} de 0,20.

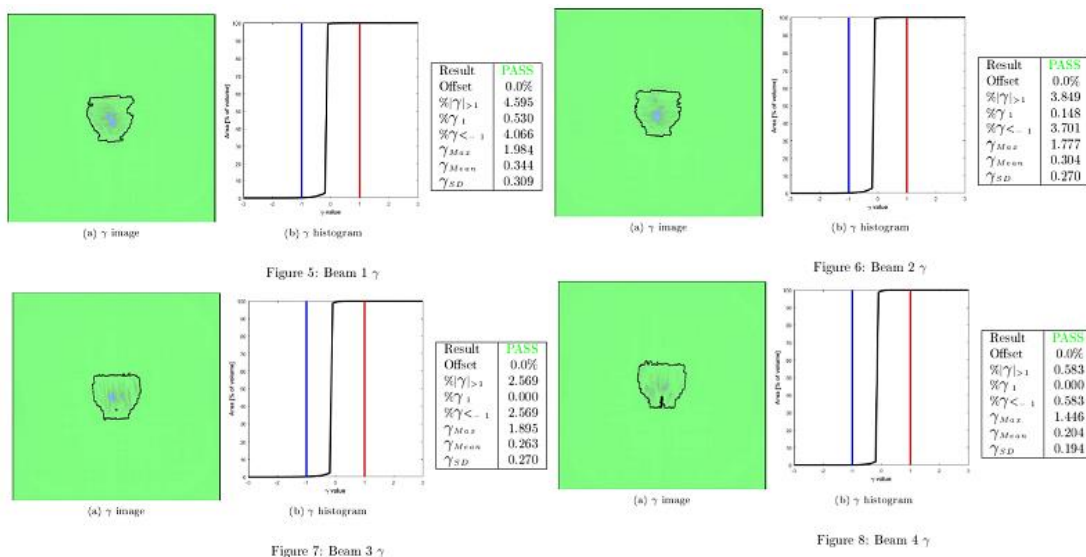


Figura 28- Análise 2D do IG é realizada para cada um dos beams na estrutura Field com uma avaliação a 3%/3mm para o workflow in-vivo.

No Gráfico 9, encontram-se disponíveis os resultados do γ mean da análise 2D para o *workflow in-vivo*, assim como os *workflows* anteriores. Ao analisar estes resultados verificamos que a média do γ mean para todas as patologias medidas e analisadas é de 0,28 (SD0,09) o que significa que o desvio de dose é de 1,40% da dose planeada tendo em conta o critério 5%/3mm. No Gráfico 9, é visível que os resultados *in-vivo* são piores do que os resultados em pré-tratamento e *in-phantom*. Percebemos que ao aumentar o nível de complexidade das medições realizadas, sendo as medições pré-tratamento as menos complexas, as medições *in-phantom* intermédias e *in-vivo* as mais complexas, os resultados vão piorando, 0,69%, 1,00% e 1,40% respetivamente.

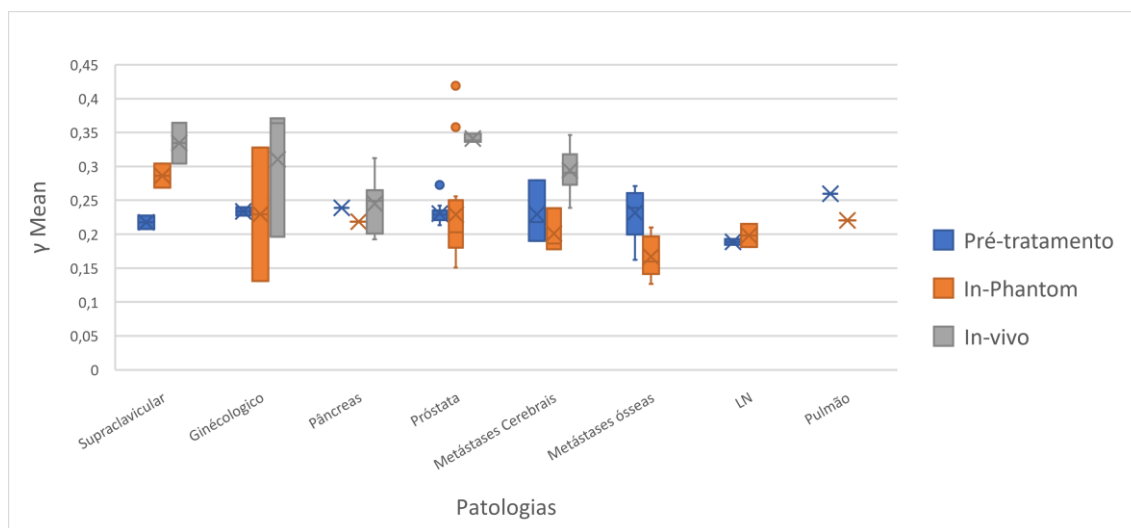


Gráfico 9- Resultados do ECMP por patologia de tratamento com avaliação através de γ mean, do *workflow* pré-tratamento (3%/3mm), *in-phantom* e *in-vivo* (5%/3mm). Os resultados das medições pré-tratamento, *in-phantom* e *in-vivo* são 0,69%, 1,0% e 1,4% respetivamente.

A mesma correlação com a dmMLC foi realizada, como nos *workflow* prévios. No Gráfico 10, podemos verificar que para a dmMLC<1cm é aquela que apresenta um γ mean maior (0,280(SD0,095)), nesta distância o desvio de dose é de 1,40% (5%/3mm), enquanto para as distâncias 1-2cm, o desvio de dose é de 1,35% (γ mean=0,270 (SD0,094)) e para as distâncias de 2-3cm o desvio é de 1,38% (γ mean=0,277(SD0,096)), no entanto, as diferenças no desvio de dose não são significativas.

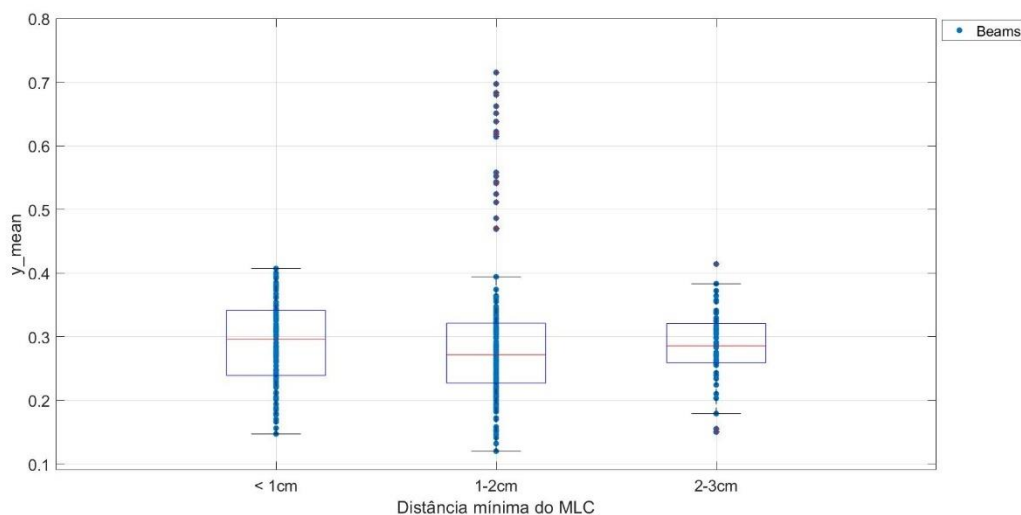


Gráfico 10- Representação dos resultados do ECMP do workflow in-vivo com análise do γ mean (5%/3mm) em função da distância mínima do MLC. γ mean $dmMLC < 1cm = 0,28$ (SD0,095); $dmMLC$ 1-2cm=0,27 (SD0,094); γ mean $dmMLC$ 2-3cm=0,28 (0,096).

5.4. Resultados do ECMP a 3D com avaliação através de DVH

Os resultados do ECMP 3D diferem dos resultados 2D pela reconstrução da dose administrada que o ECMP permite realizar na TC de planeamento do paciente ou do fantoma, explicada no capítulo 3 na página 36. A reconstrução de dose na TC permite proceder ao cálculo de DVH, assim, é possível verificar se a dose administrada é igual à dose planeada de uma forma que é mais familiar a muitos dos intervenientes do processo de um tratamento de radioterapia, quando comparada com a análise de IG.

Assim, como nos resultados 2D, foram medidos, calculados e analisados os *workflows*, pré-tratamento, *in-phantom*, *in-vivo* a 3D. Nos *workflows* pré-tratamento e *in-vivo* a reconstrução da dose é operada na TC de planeamento do paciente, enquanto no *workflow in-phantom* a reconstrução da dose é realizada na TC do fantoma. A Figura 29. simboliza a reconstrução de dose realizada pelo ECMP num dos pacientes de próstata integrantes neste estudo, é representada tanto a dose prevista, como a dose medida, assim como as imagens gama que o ECMP opera com estas duas observações. Analisando a Figura 29, podemos observar que *in-vivo* pelas imagens gama existem regiões

de subdosagem (azul) que não são visíveis em *in-phantom* ou em pré-tratamento.

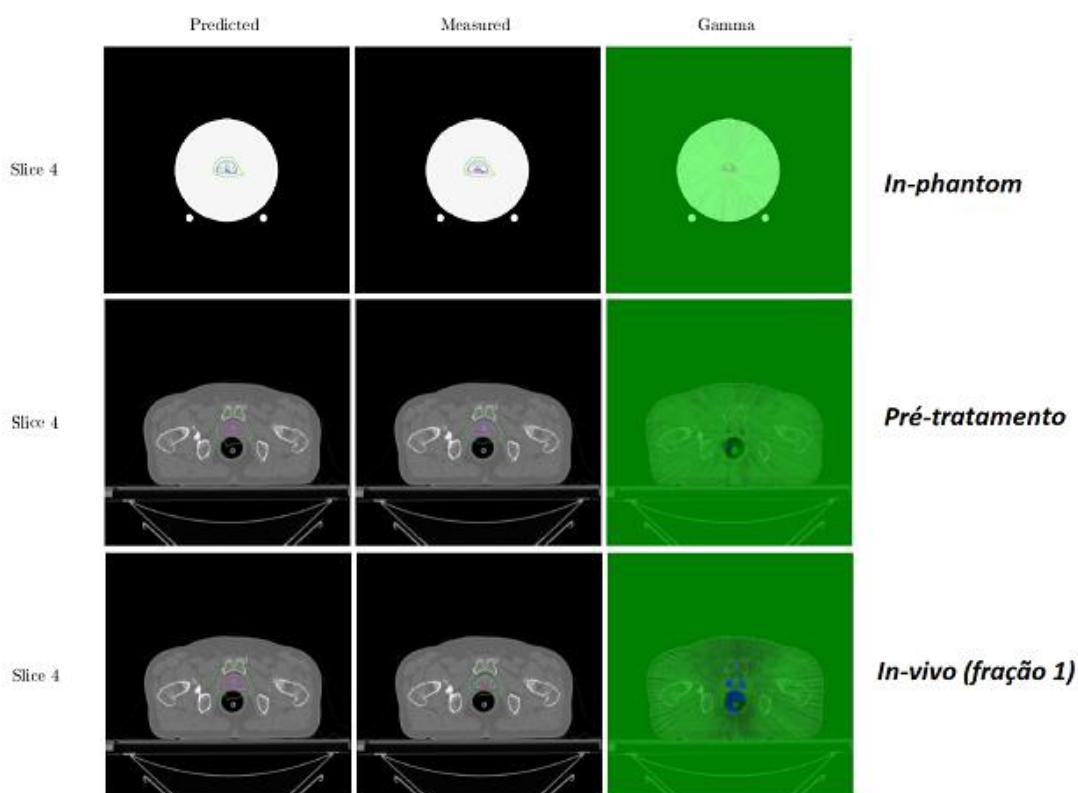


Figura 29- Representação da reconstrução 3D da dose de um tratamento VMAT de próstata, no mesmo slice nos três workflows analisados. Especialmente *in-vivo*, é notória uma subdosagem em relação à dose planejada.

Todavia, a mais-valia da reconstrução de dose a 3D na TC é a possibilidade da obtenção de DVH's. Na Figura 30, estão exemplificados os DVH's *in-phantom* (A), pré-tratamento e *in-vivo* (B) do mesmo paciente de próstata supracitado, com tratamento VMAT hipofracionado, 45Gy (9Gy em 5 frações). Nos DVH's da Figura 30, encontra-se a dose do plano que provém do TPS (PLAN) em comparação com a dose medida quer *in-phantom* quer em pré-tratamento e *in-vivo*. Para o DVH *in-phantom* (A) não existem OAR's nem volumes alvo (PTV's, CTV's ou GTV's) para analisar, uma vez que a TC do fantoma não tem volumes delimitados, no entanto é avaliada uma estrutura denominada VID50, que corresponde ao volume que recebe 50% da dose ao qual denominamos de *Field*. Já nos DVH's de pré-tratamento e *in-vivo*, como a

reconstrução é obtida através da TC de planeamento do próprio paciente, é possível realizar uma comparação da dose que provém do TPS com a dose medida para todas as estruturas de interesse.

Os resultados 3D dos tratamentos dos doentes incluídos neste estudo foram divididos por *workflow*, como nos resultados 2D. Três abordagens foram escolhidas para analisar os resultados obtidos: foi correlacionado a dose média (D50%) das patologias analisadas; foi comparada a dose máxima (D2%) com a dose mínima (D98%) de estruturas de interesse e foi ainda verificada a correlação das dmMLC com o D50%, todas estas análises foram realizadas para o FIELD, para o PTV e CTV.

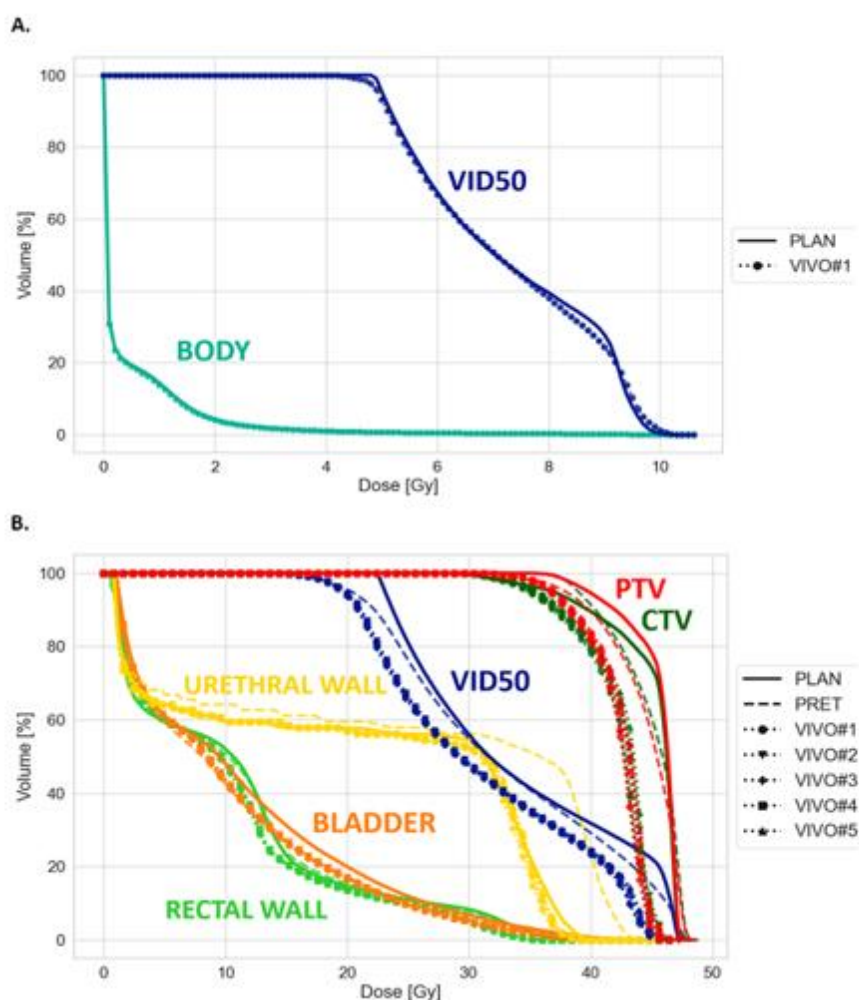


Figura 30- Representação dos DVH's baseados na dose proveniente do TPS comparados com a dose medida *in-phantom* (A) e *pré-tratamento* e *in-vivo* (B) para um doente de próstata (9Gyx5fr).

Os primeiros resultados 3D apresentados são para a estrutura *FIELD* (estrutura que engloba 50% da dose prescrita). Verificamos que em média para o QA *in-phantom* o desvio de dose relativa (dose medida menos a dose planeada dividida pela dose prescrita) do D50% é de -1,8% da dose prescrita, para o QA pré-tratamento em média o desvio de dose é de -1,5% e para o QA *in-vivo* o desvio médio é de -5,3%, para os 3 *workflows* é verificada uma subdosagem do D50%.

Nos Gráfico 11, é possível visualizar o desvio de dose relativa no D50% em função das patologias analisadas neste estudo, para cada *workflow in-phantom*, pré-tratamento e *in-vivo* respetivamente.

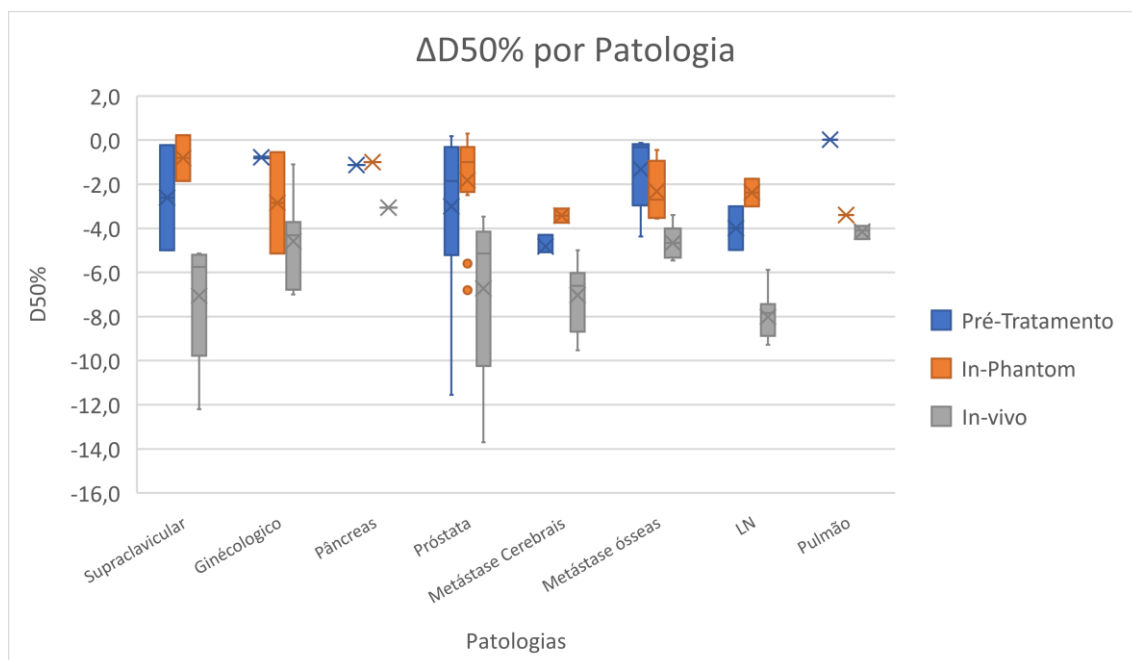


Gráfico 11-Resultados 3D do ECMP para o workflow pré-tratamento, in-phantom e in-vivo na estrutura *FIELD* (corresponde à estrutura que engloba 50% da dose prescrita). Desvio de dose relativa (%) em relação à dose que recebe 50% do volume (D50%) por patologia. É visível uma subdosagem maior nos resultados *in-vivo* comparativamente às restantes medições.

Para compreender melhor os resultados obtidos em 3D para os diferentes *workflows*, foram comparadas as doses mínimas (D98%) que englobam estruturas de interesse como o *FIELD*, PTV e CTV e as doses máximas existentes (D2%).

No Gráfico 12., encontramos a correspondência do D98% com D2% para o *workflow* pré-tratamento na estrutura *FIELD*, verificamos que existe sempre uma subdosagem no D98% enquanto para o D2% é possível visualizar que na

maioria dos casos analisados existe uma sobredosagem. Em média o D2% desvia da dose planeada 0,7% (SD2,5) e o D98% desvia da dose planeada -6,8% (SD3,1).

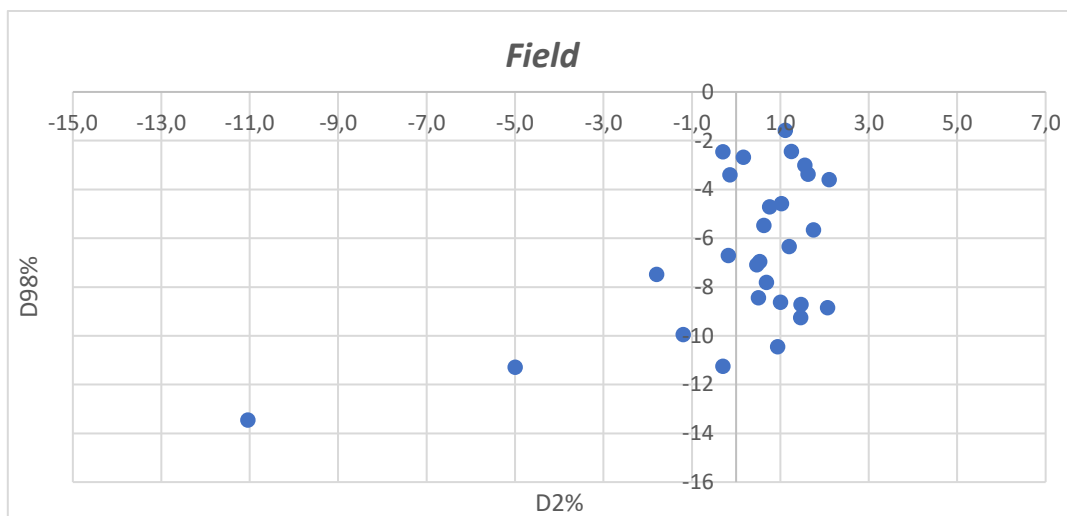


Gráfico 12- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow pré-tratamento na estrutura FIELD.

No Gráfico 13, é realizada a mesma análise para o *workflow in-phantom*, continua a ser visível a existência de uma subdosagem no D98% enquanto para o D2% é possível visualizar que na maioria dos casos analisados existe uma sobredosagem, no entanto esta subdosagem não apresenta um valor tão alto como no *workflow* anterior. Em média o D2% desvia 0,8% (SD2,5) e o D98% -2,24 (SD1,5).

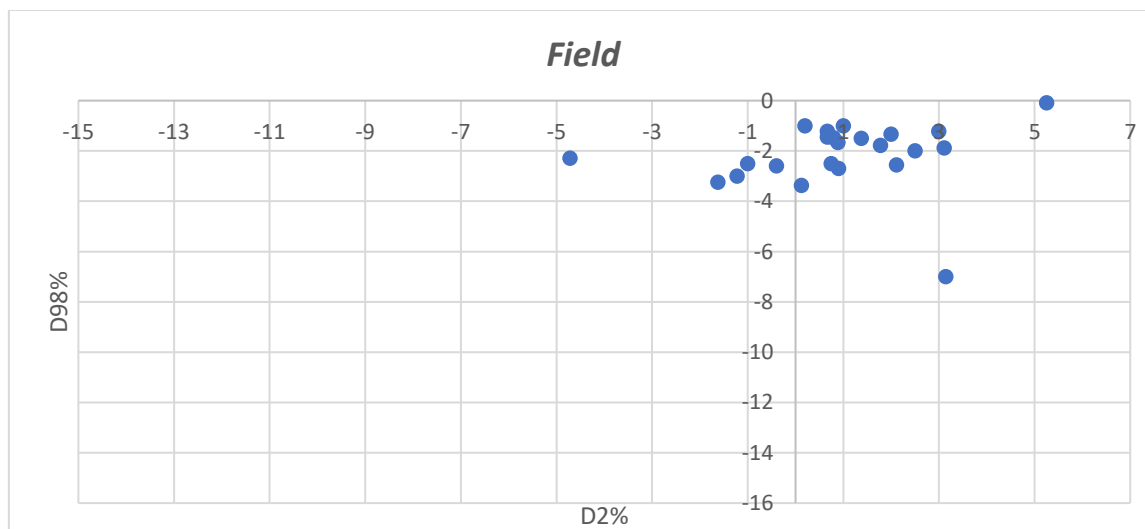


Gráfico 13- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow in-phantom na estrutura FIELD.

No Gráfico 14, para o *workflow in-vivo*, continua a ser visível a existência de uma subdosagem predominante no D98%, para o D2% é possível visualizar que na maioria dos casos analisados existe também uma subdosagem, o que não acontecia nas análises anteriores. Em média o D2% desvia da dose planeada -4,4% (SD3,2) e o D98% -5,9% (SD2,2).

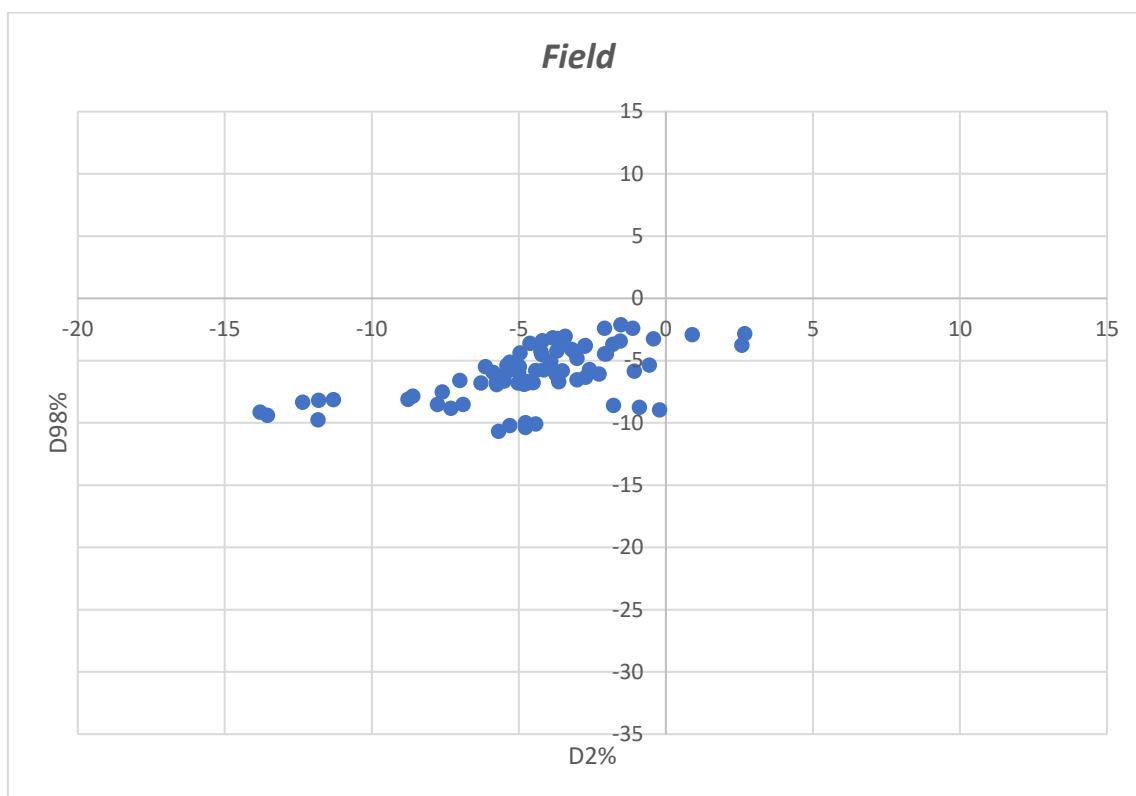


Gráfico 14- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o *workflow in-vivo* na estrutura FIELD.

Nas estruturas PTV e CTV, só é possível comparar o D98% e o D2% para os QA's (*workflows*) pré-tratamento e *in-vivo*.

Para o *workflow* pré-tratamento no CTV, é possível verificar que existem alguns casos com subdosagem no D2% e no D98%, mas a maioria dos casos existem uma sobredosagem do CTV quer para o D98% quer para o D2%. Analisando os dados do Gráfico 15, é possível reter que o CTV tem em média uma sobredosagem de 1,3% (SD7,4) no D98% e D2% de 1,1% (SD2,0).

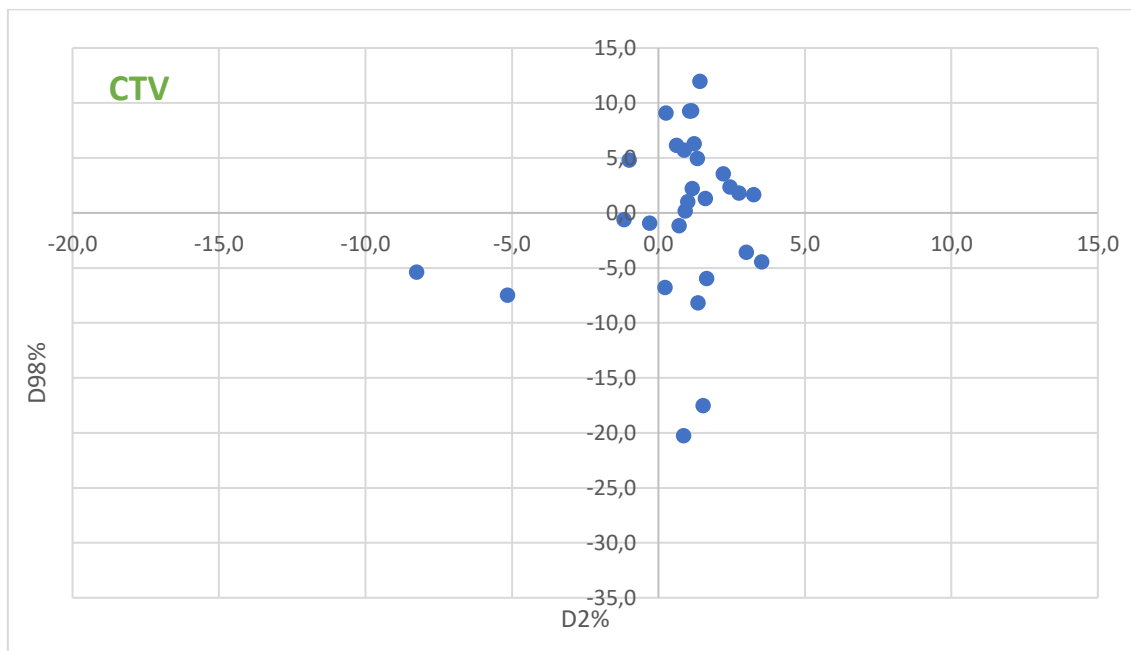


Gráfico 15- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow pré-tratamento na estrutura CTV.

No Gráfico 16, estão representados os dados do PTV para o mesmo workflow, considerando estes dados é possível aferir que o PTV nas medições pré-tratamento apresenta uma subdosagem de -5,4% (SD 2,5) no D98% e 0,9% (SD 9,4) de sobredosagem no D2%.

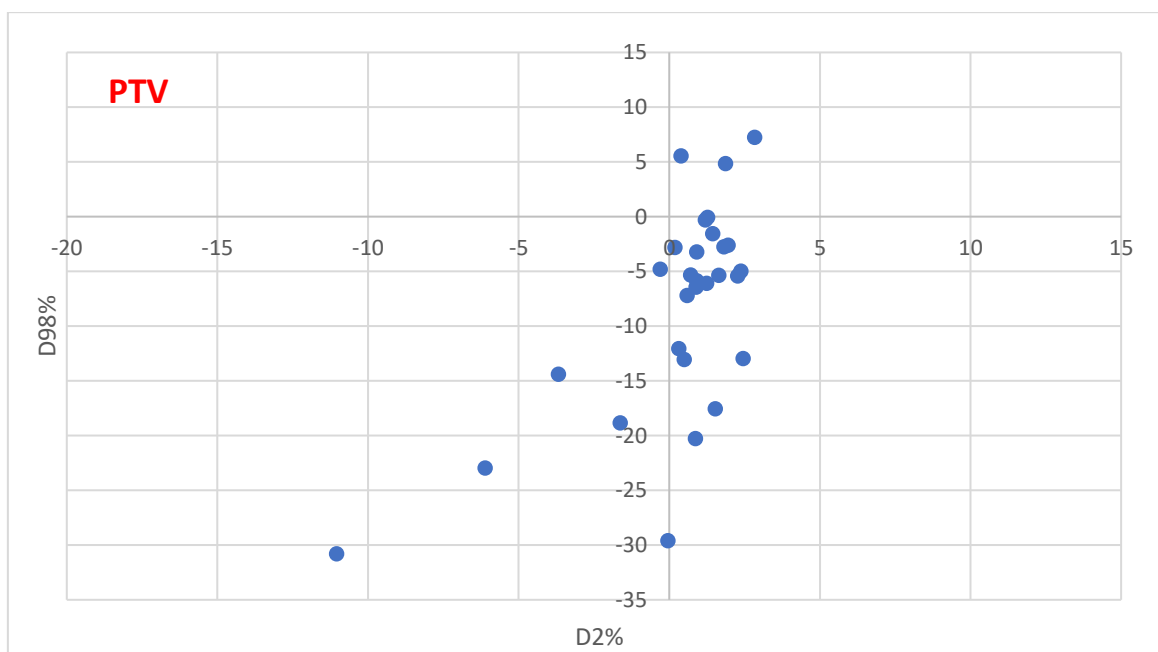


Gráfico 16- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow pré-tratamento na estrutura PTV.

No Gráfico 17, estão representados os dados do CTV para as medições *in-vivo*. No D98% existe subdosagem média de -3,5% (SD5,2) e no D2% de -3,3% (SD4,6).

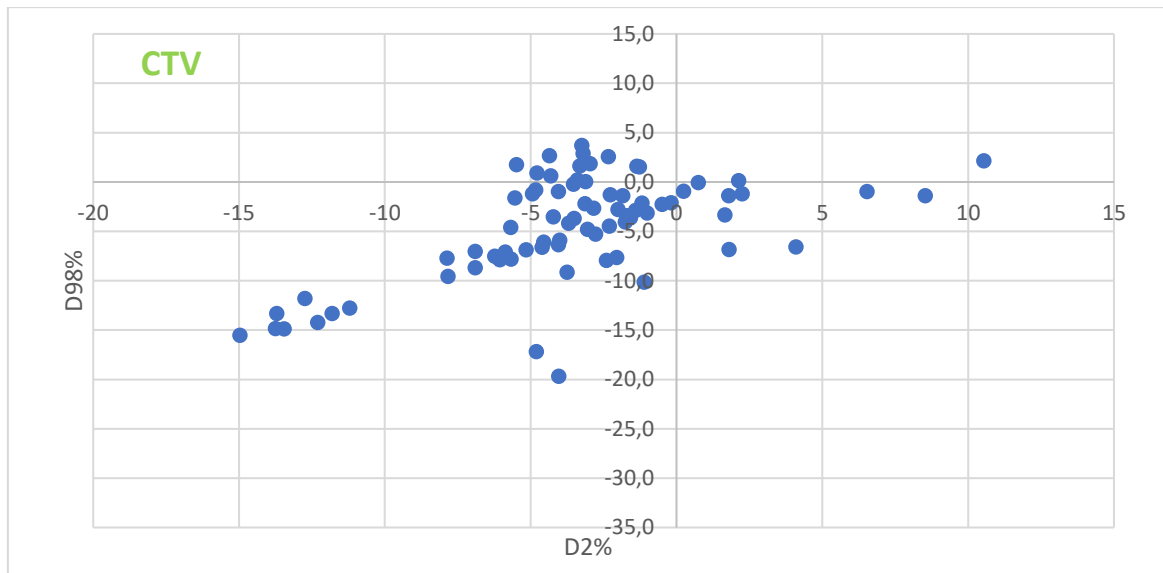


Gráfico 17- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow *in-vivo* na estrutura CTV.

No PTV, os resultados *in-vivo* pioram (Gráfico 18), apresentando uma subdosagem maior do que no CTV, assim o D98% exibe uma subdosagem de -5,9% (SD5,3) e o D2% de -3,6% (S4,1).

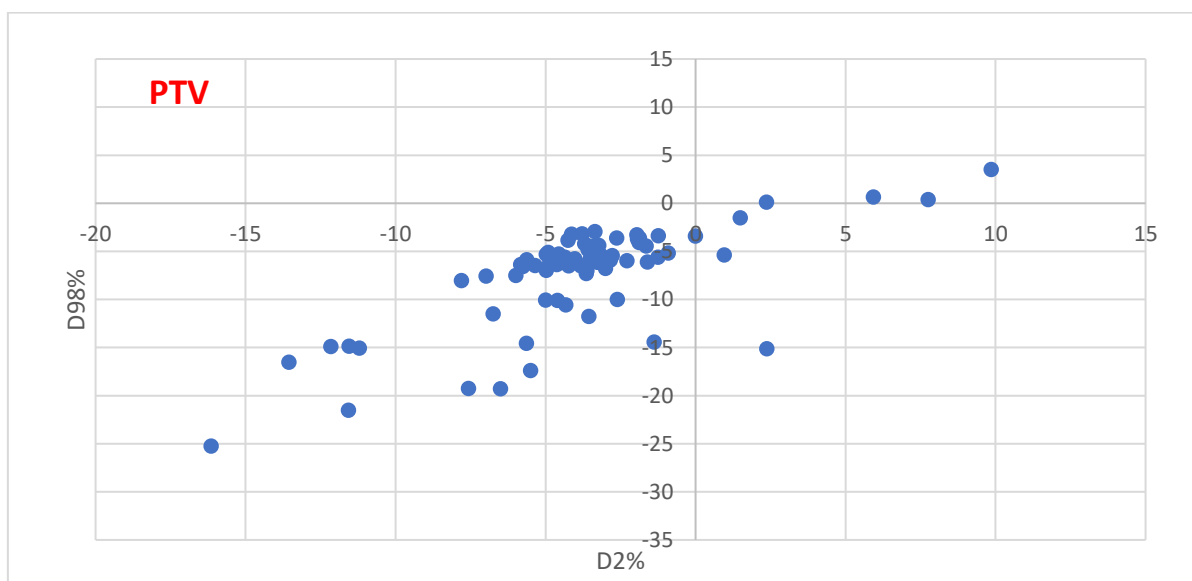


Gráfico 18- Representação da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow *in-vivo* na estrutura PTV.

É visível que para as medições *in-vivo* os resultados são piores quando comparados com o QA pré-tratamento Gráfico 19. É visível, neste gráfico, que para o D2% *in-vivo* no CTV e PTV que existe uma subdosagem predominante, verificamos, no entanto, que o CTV apresenta mais medições com sobredosagem relativamente ao PTV, e o PTV apresenta valores maiores de subdosagem do que o CTV, esta situação pode ser explicada pelo facto de normalmente nas periferias do PTV existirem altos gradientes de dose, onde qualquer desvio milimétrico pode influenciar os resultados obtidos no PTV. No D98% é perceptível uma subdosagem tanto no CTV quanto no PTV, também para o PTV o D98% apresenta valores de maior subdosagem. É também claro, que para as medições pré-tratamento, o PTV tem valores maiores de subdosagem do que o CTV. A Tabela 6 mostra os resultados de todas as medições 3D organizadas por *workflow*.

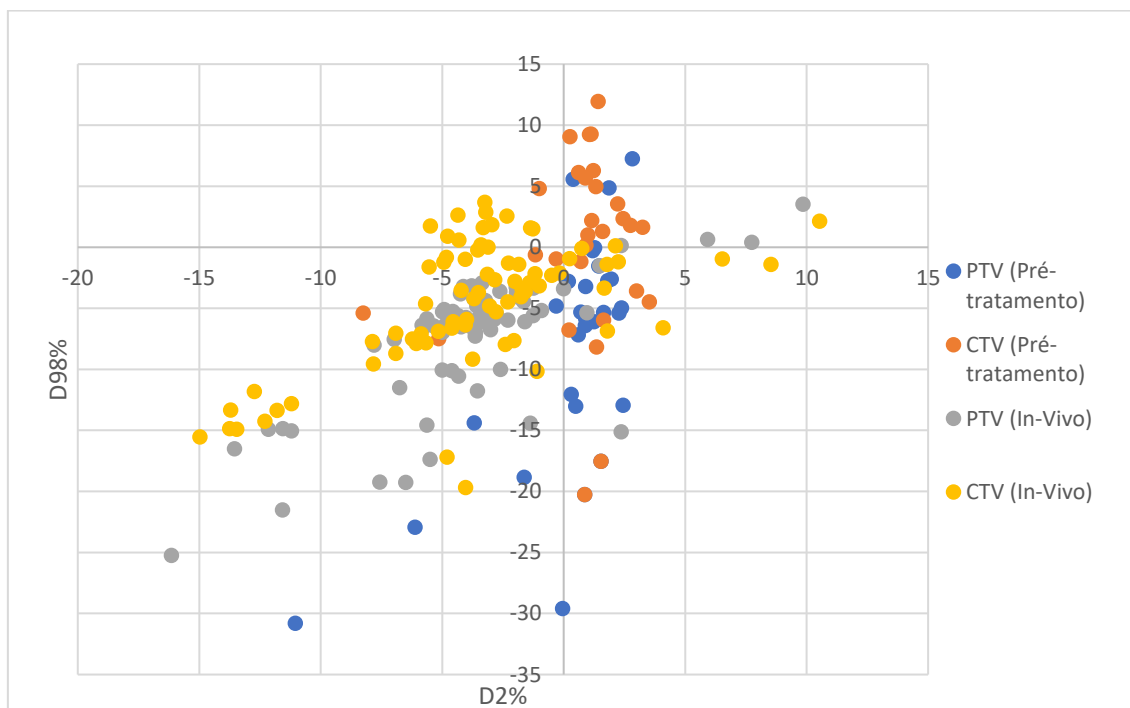


Gráfico 19- Resultados da correspondência da dose mínima (D98%) vs dose máxima (D2%) para o workflow *in-vivo* na estrutura PTV e CTV.

Tabela 4-Resumo das medições 3D, organizadas por workflow. Tem presente o número de análises, as diferenças médias encontradas entre os planos dosimétricos do TPS para D98%, D2%, D50%, estes valores são mostrados em diferenças percentuais para o FIELD, CTV e PTV. A escala de cores indica os desvios das doses planeadas para valores médios (azul =subdosagem, vermelho=sobredosagem).

ECMP WORKFLOW	ROI	Nr. Obs	<ΔD2%>		<ΔD50%>		<ΔD98%>	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Pré-tratamento	FIELD	30	0,7	3,1	-1,5	3,1	-6,8	3,1
	CTV	30	1,1	2,0	0,2	2,5	1,3	7,4
	PTV	30	0,9	2,5	-1,7	4,0	-5,4	9,4
<i>In-Phantom</i>	FIELD	30	0,8	2,5	-1,8	1,8	-2,2	1,5
<i>In-vivo</i>	FIELD	79	-4,4	3,2	-5,3	2,7	-5,9	2,2
	CTV	79	-3,3	4,6	-4,6	4,0	-3,3	4,6
	PTV	79	-3,6	4,1	-5,9	3,2	-5,9	5,3

A partir da avaliação dos QA's por DVH é possível analisar, comparar e avaliar a dose nas estruturas existentes no plano dosimétrico de tratamento, quer sejam alvos de tratamento, como o CTV e PTV, que sejam OAR's.

Tendo em conta que já foram apresentados dados obtidos no PTV, CTV e *Field*, foi escolhido um OAR para espelhar as diferenças existentes nas medições *in-vivo* e pré-tratamento. A patologia com mais medições neste estudo é a patologia de próstata, por este motivo foi selecionado um OAR desta patologia, o reto, para demonstrar os resultados obtidos. Para avaliar o reto, foram analisados os D50% (dose média do reto) e o D2% (dose máxima do reto).

Para o QA pré-tratamento (Gráfico 20), verificamos que o D50% apresenta uma variação menor que o D2%. Para o D50% do reto existe em média uma subdosagem de -0,7% (SD0,8) e para o D2% existe uma sobredosagem de 0,3% (SD1,7). No entanto podemos observar que a diferença de dose relativa é de menos de 1,0%.

Nas medições *in-vivo* (Gráfico 20), percebemos que existe sempre uma subdosagem na dose máxima e no D50% só um caso não apresenta esta condição. Quando avaliamos a média do D2% identificamos uma subdosagem de -4,1% (SD1,6). Na dose que cobre 50% do volume do reto a subdosagem encontrada é de -2,3% (SD1,2).

A sobreposição dos dados dos DVH pré-tratamento e *in-vivo* para o OAR reto, é perceptível a subdosagem que acontece em *in-vivo*, para todos os casos, excetuado um, onde a dose média foi excedida em 0,3%. A Tabela 7 mostra os resultados de todas as medições 3D para o reto.

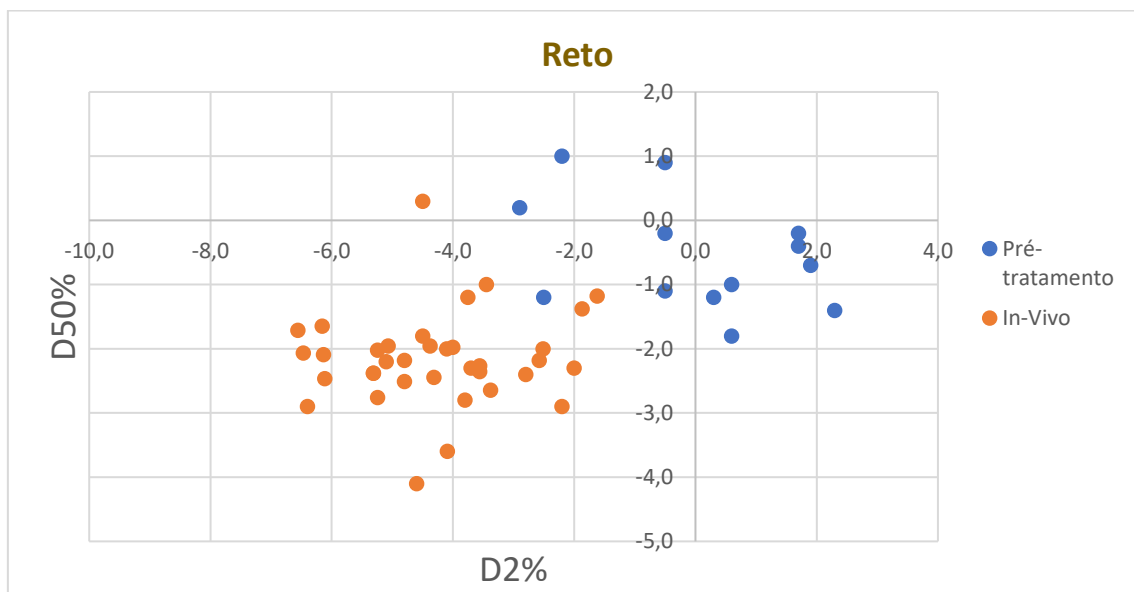


Gráfico 20- Comparação dos valores de DHV pré-tratamento e in-vivo para o reto. Para as medições in-vivo existe uma subdosagem maior do que para as medições pré-tratamento.

Tabela 5-Resumo das medições 3D para o OAR reto. Tem presente o número de análises, as diferenças médias encontradas entre os planos dosimétricos do TPS para D2%, D50%, estes valores são mostrados em diferenças percentuais. A escala de cores indica os desvios das doses planeadas para valores médios (azul =subdosagem, vermelho=sobredosagem).

ECMP WORKFLOW	ROI	Nr. Obs	<ΔD2%>		<ΔD50%>	
			Mean	SD	Mean	SD
Pré-tratamento	Reto	13	0,3	1,7	-0,7	0,8
In-vivo	Reto	36	-4,1	1,6	-2,3	1,2

Continuando a estudar a possibilidade de estabelecer uma correlação, se de facto o MLC ao realizar segmentos muito pequenos pode influenciar os resultados dos nossos QA, foi também analisado o desvio de dose relativa em relação à dmMLC para o D50% para todos os *workflows* nos resultados 3D (Gráfico 21). Através deste estudo, identificamos no gráfico que para o QA pré-tratamento o desvio de dose relativa não difere muito quando comparado com os QA *in-phantom* e *in-vivo* para todas as distâncias analisadas. Para os QA com meio atenuador entre o feixe e o EPID, verificamos que o desvio de dose para campos inferiores a 1cm é maior do que para as outras distâncias

analisadas. Em média para $dmMLC < 1cm$ em *in-vivo* o desvio de dose é de -6,8%, para *in-phantom* é de -2,3% enquanto para pré-tratamento é de -0,8%.

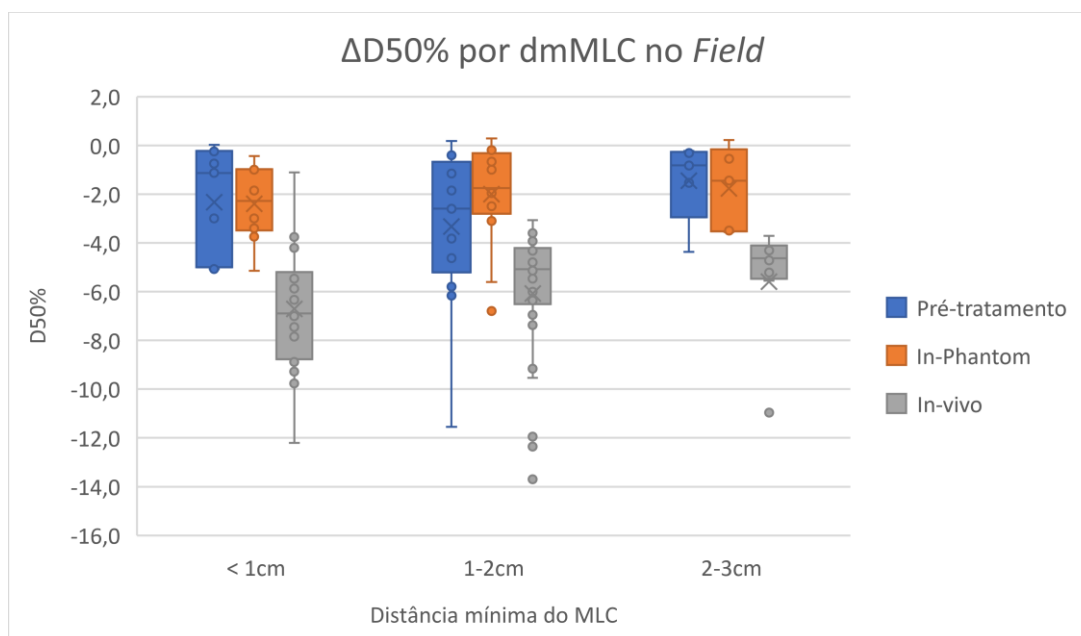


Gráfico 21- Representação dos resultados 3D do ECMP para o workflow pré-tratamento, in-phantom e in-vivo para a estrutura FIELD (corresponde à estrutura que engloba 50% da dose prescrita). Desvio de dose relativa (%) em relação à dose que recebe 50% do volume (D50%) pela distância mínima das lamínas do MLC.

5.5. Níveis de ação para a aceitação do plano de tratamento com critério

DVH

Através dos resultados 3D como já foi referido é possível utilizar as informações extraídas dos DVH's sobre o débito de dose em estruturas específicas (alvos e OAR's) e assim, estabelecer níveis de ação para a aceitação do plano de tratamento, ou seja, se o consideramos que o tratamento foi realizado de acordo com o planeado no TPS. Como ponto de partida foi estudada a dose média (D50%) no *FIELD*, CTV, PTV e reto, de tratamentos de próstata pela mesma razão anterior. O limite estabelecido para diferenças de dose baseadas em DVH (medidas-planeadas) foi de 5% na dose mediana D50%, ou seja, as diferenças de dose foram classificadas em: "Aprovado" ($|\Delta D50\%| < 5\%$); "AVISO" ($5\% < |\Delta D50\%| < 10\%$) e "FALHA" ($|\Delta D50\%| > 10\%$). Este critério resulta

numa alta taxa de aprovação (~100%) para o reto e uma baixa taxa de aprovação (<60%) para o FIELD, CTV e PTV (Figura 31). Estes resultados são esperados devido à subdosagem sistemática mencionada nos resultados supramencionados.

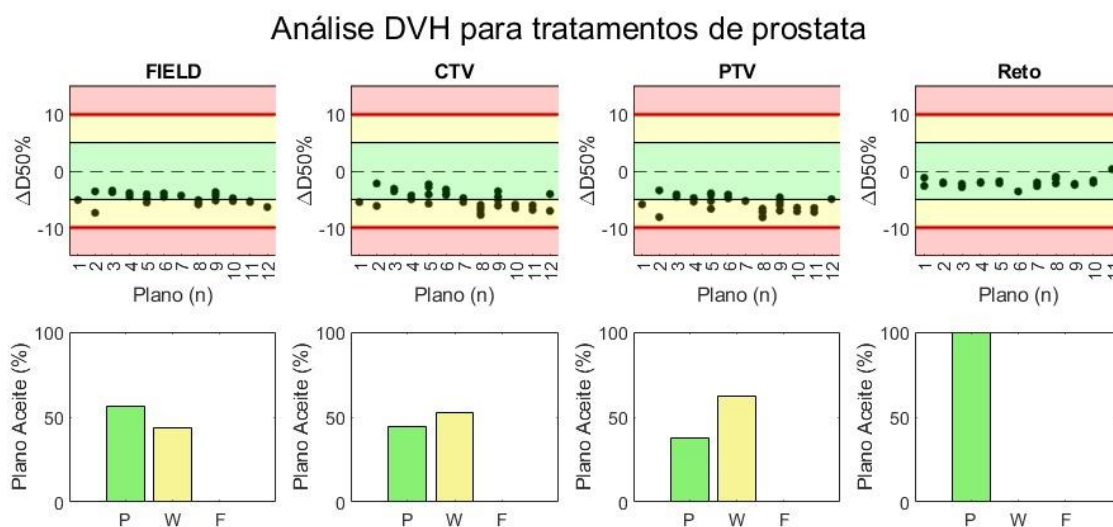


Figura 31-Diferença de dose relativa (medidas-planeadas divididas pela dose prescrita) para a dose máxima (D2%), dose média (D50%) e dose mínima (D98%) do FIELD, CTV e PTV para diferentes workflows de trabalho do ECMP. P- Plano aprovado/aceite); W- Aviso; F- Plano falha/não aprovado.

5.6. Comparação dos resultados 3D da análise com Índice Gama vs análise com DVH

Para os 3 workflows foram comparados os resultados 3D através dos dois métodos de avaliação dos QA utilizados neste estudo.

O ECMP nos reports referentes aos resultados 3D, disponibiliza para além dos DVH's a respetiva análise com IG das estruturas existentes. Na Figura 32. está representada a forma como o ECMP mostra os resultados 3D com análise com IG para os diferentes workflows para um doente de próstata. A análise IG nos resultados 3D para os QA's *in-phantom* e *in-vivo* é avaliada a 5%/3mm, para os QA's pré-tratamento é avaliada a 3%/3mm.

BODY		FIELD									
Result	PASS	Result	PASS								
Offset	1.0%	Offset	1.0%								
$ \gamma _{>1}$	0.007	$ \gamma _{>1}$	0.906								
γ_1	0.007	γ_1	0.906								
$\gamma_{<-1}$	0.000	$\gamma_{<-1}$	0.000								
γ_{Max}	1.684	γ_{Max}	1.684								
γ_{Mean}	0.046	γ_{Mean}	0.171								
γ_{SD}	0.062	γ_{SD}	0.218								
In-Phantom											
GTVp		CTV1.1 Pro		PTV1.1 Pro		FIELD		Rectal Wal			
Result	PASS	Result	PASS	Result	PASS	Result	FAIL	Result	PASS		
Offset	0.0%	Offset	0.0%	Offset	0.0%	Offset	0.0%	Offset	0.0%		
$ \gamma _{>1}$	0.000	$ \gamma _{>1}$	1.410	$ \gamma _{>1}$	1.114	$ \gamma _{>1}$	6.690	$ \gamma _{>1}$	0.021		
γ_1	0.000	γ_1	1.410	γ_1	1.114	γ_1	0.344	γ_1	0.000		
$\gamma_{<-1}$	0.000	$\gamma_{<-1}$	0.000	$\gamma_{<-1}$	0.000	$\gamma_{<-1}$	6.346	$\gamma_{<-1}$	0.021		
γ_{Max}	0.411	γ_{Max}	1.436	γ_{Max}	1.436	γ_{Max}	2.572	γ_{Max}	1.100		
γ_{Mean}	0.158	γ_{Mean}	0.287	γ_{Mean}	0.266	γ_{Mean}	0.317	γ_{Mean}	0.243		
γ_{SD}	0.107	γ_{SD}	0.268	γ_{SD}	0.257	γ_{SD}	0.398	γ_{SD}	0.179		
Pré-tratamento											
GTVp		CTV1.1 Pro		PTV1.1 Pro		FIELD		Rectal Wal			
Result	PASS	Result	FAIL	Result	FAIL	Result	FAIL	Result	PASS		
Offset	8.0%	Offset	8.0%	Offset	8.0%	Offset	8.0%	Offset	8.0%		
$ \gamma _{>1}$	6.957	$ \gamma _{>1}$	27.710	$ \gamma _{>1}$	22.022	$ \gamma _{>1}$	19.187	$ \gamma _{>1}$	4.705		
γ_1	0.000	γ_1	0.000	γ_1	0.000	γ_1	0.007	γ_1	0.000		
$\gamma_{<-1}$	6.957	$\gamma_{<-1}$	27.710	$\gamma_{<-1}$	22.022	$\gamma_{<-1}$	19.179	$\gamma_{<-1}$	4.705		
γ_{Max}	1.321	γ_{Max}	2.498	γ_{Max}	2.498	γ_{Max}	2.950	γ_{Max}	1.949		
γ_{Mean}	0.671	γ_{Mean}	0.732	γ_{Mean}	0.663	γ_{Mean}	0.649	γ_{Mean}	0.329		
γ_{SD}	0.207	γ_{SD}	0.554	γ_{SD}	0.521	γ_{SD}	0.610	γ_{SD}	0.303		
In-vivo (fração 1)											

Figura 32-Análise IG proveniente dos reports 3D do ECMP de um tratamento de próstata para os workflows In-Phantom, Pré-tratamento e In-Vivo nas estruturas Body, Field, GTV, CTV, PTV e Reto.

Para comparar os resultados dos dois métodos de avaliação dos QA, em primeiro lugar foram comparados os resultados de DVH do D50% no *FIELD*, com o γ *mean* para os 3 *workflows*. No Gráfico 24, está demonstrada esta comparação. É possível verificar que nos resultados em pré-tratamento o γ *mean* varia entre [0,13;0,36], variações inferiores a 0,5, no entanto, quando analisados os resultados com DVH variam entre [-11,54%;0,17%]. Para um QA de um doente em específico pré-tratamento a análise com IG (3%/3mm) o γ *mean* é de 0,22 o que representa um desvio de dose de 0,66%, para o mesmo QA pré-tratamento com análise dos resultados através de DVH verificamos um desvio de dose no D50% de -11,54%.

Nos resultados *in-phantom*, observamos que a análise com IG o γ *mean* varia entre [0,10;0,58], e para análise com DVH os valores variam entre [-5,14%;0,29%]. Para o QA *in-phantom* com o pior resultado, com valor de γ *mean* é de 0,58, que representa um desvio de dose de 2,9% (5%/3mm), o resultado correspondente com DVH é de -1,0%. Quando avaliado o pior

resultado de QA com análise por DVH, onde o desvio de dose é de -5,14%, comparativamente na análise com IG este valor é de 0,45 no γ *mean*, correspondendo a um desvio de dose de 2,26%.

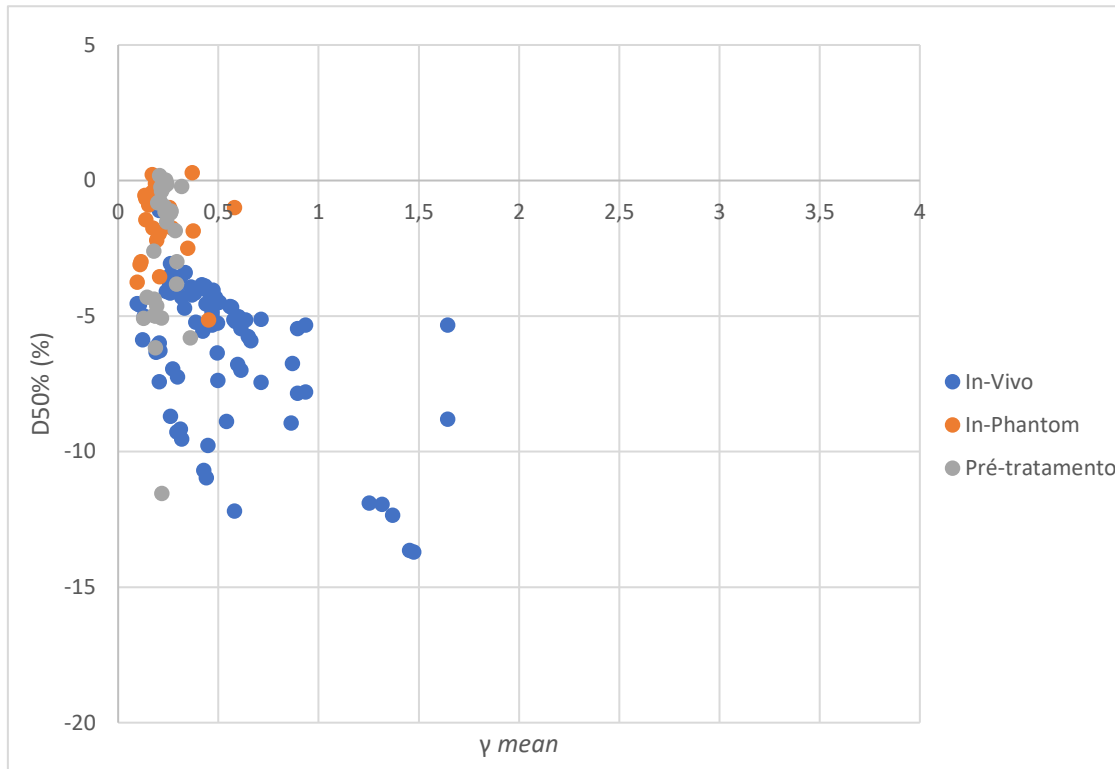


Gráfico 22-Comparação no FIELD da análise com IG com avaliação do γ mean com análise de DVH com avaliação do D50% nos 3 workflows em estudo. Existe uma maior correlação (negativa) para os resultados *in-vivo* do que para os resultados *pré-tratamento* e *in-phantom*.

In-vivo os resultados dos QA's variam substancialmente mais do que nos *workflows* anteriores, como é visível no Gráfico 22. Para a análise com IG o γ *mean* varia entre [0,10;1,65], o que significa que pela primeira vez, a análise com IG é superior a 1. Os resultados com DVH *in-vivo* variam de [-13,70%; -1,16%]. O pior resultado com análise de IG para um QA *in-vivo* é um γ *mean* de 1,65, correspondente a um desvio de dose de 8,27% (5%/3mm), para o mesmo QA o resultado com DVH corresponde a um desvio de dose de -5,33%.

No sentido contrário, o pior resultado de QA *in-vivo* com análise de DVH é de -13,70%, este QA com análise de IG apresenta um γ *mean* 1,48 significando um desvio de dose de 7,38% (5%/3mm).

Através do coeficiente de correlação de *Pearson* (r) foi estudado o grau da correlação linear entre estas duas variáveis, as doses provenientes do DVH, D98%, D50% e D2% com as avaliações dos QA's por IG com o γ *mean*. Na

Tabela 4 estão demonstrados os valores de r e o valor- p . Os valores r e valor- p foram calculados utilizando o pacote “Análise de Dados” disponível no Excel (Microsoft Office, 2016). Para os QA’s pré-tatamento e *in-phantom* verificamos que os valores de r são próximos de 0, o que significa que as duas variáveis não dependem linearmente uma da outra, corroborado pelo valor- p destas correlações. Nos QA’s *in-vivo* verificamos um decréscimo do valor de r , mais predominante no D50% e D2%, indicando correlação negativa entre as duas variáveis, isto é, se uma aumenta, a outra tende a diminuir, sendo esta correlação significativa (p -value < 0.05).

Tabela 6-Coeficiente de correlação de Pearson (r) entre IG e DVH com Valor- p também chamado de nível descritivo ou probabilidade de significância da correlação ente IG e DVH.

		Coeficiente de correlação de Pearson (r)					
		FIELD					
		$ \Delta D98\% $	P-VALUE	$ \Delta D50\% $	P-VALUE	$ \Delta D2\% $	P-VALUE
Pré-tratamento	Y_{mean}	0,05	0,78	0,18	0,34	0,07	0,71
In-Phantom	Y_{mean}	-0,14	0,52	-0,08	0,72	0,04	0,85
In-Vivo	Y_{mean}	-0,39	0,00	-0,55	0,00	-0,59	0,00

5.7. Perda de *frames* nas PDI’S adquiridas

Em várias medições um número significativo de *frames* não foi guardado de forma adequada. Em média, duas a três frações por paciente *in-vvivo* foram excluídas devido à percentagem de *frames* perdidas (mais de 3%) nas imagens PGM adquiridas com o software *frame grabber*. Uma perda de *frames* em imagens PGM significa perda de dose, tornando-as inutilizáveis para dosimetria portal. No total, 412 medições foram excluídas de julho a dezembro de 2021 e mais de 50 medições pré-tratamento e *in-phantom* foram repetidas. No entanto, não é possível repetir medições *in-vivo*, e o processo de repetir medições pré-tratamento e *in-phantom* é processo demorado e indesejado para fins

dosimétricos. Assim, o software *checkMissingFrames.exe* foi desenvolvido para corrigir os *frames* ausentes.

Na Figura 33, estão presentes os perfis de dose 2D *in vivo* e imagens gama para um *beam* de tratamento do plano de VMAT de um tumor ginecológico onde é possível verificar a melhoria na correspondência dos perfis de dose e na análise gama, após a correção realizada. Assim, a subdosagem causada pela perda de *frames* é corrigida e a dose medida corresponde melhor à dose prevista. Também a análise gama mostra um γ *mean* menor quando as imagens são corrigidas em relação às imagens sem qualquer correção

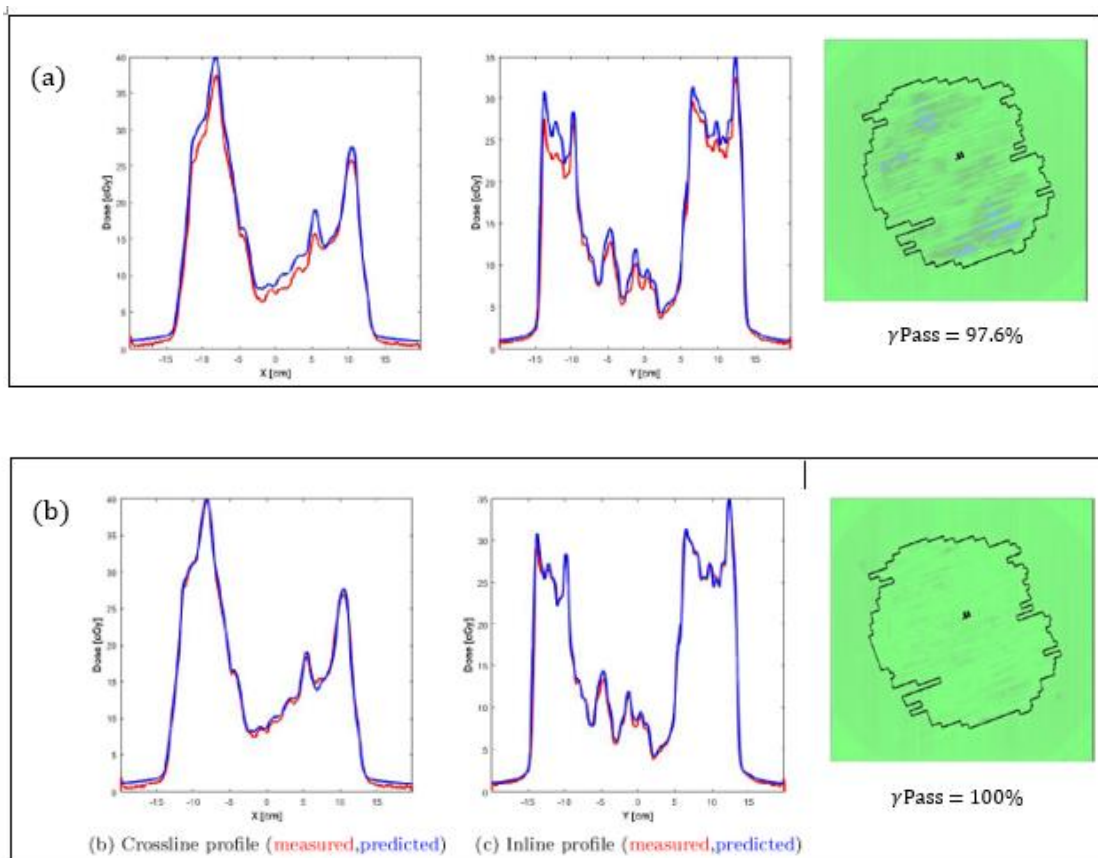


Figura 33- Perfis de dose 2D *in vivo* e imagens gama para o *beam1* de um tratamento VMAT de ginecologia. Na imagem (a) sem correção de *frames* perdidas e (b) com correção de *frames* ausentes.

Foram obtidos resultados semelhantes para outros pacientes (N=3) analisados nos resultados 3D.

Na Figura 34, estão representados os resultados 3D *in vivo* e imagens gama (*slices* 5 e 6) do mesmo plano de tratamento ginecológico. Na imagem (a)

verificamos que a perda de *frames* resulta numa subdosagem visível no DVH e nas imagens gama (coluna à direita mostra a análise gama (5%/3mm)). Quando é efetuada a correção, imagem (b) os resultados continuam a mostrar uma ligeira subdosagem no entanto de menor escala.

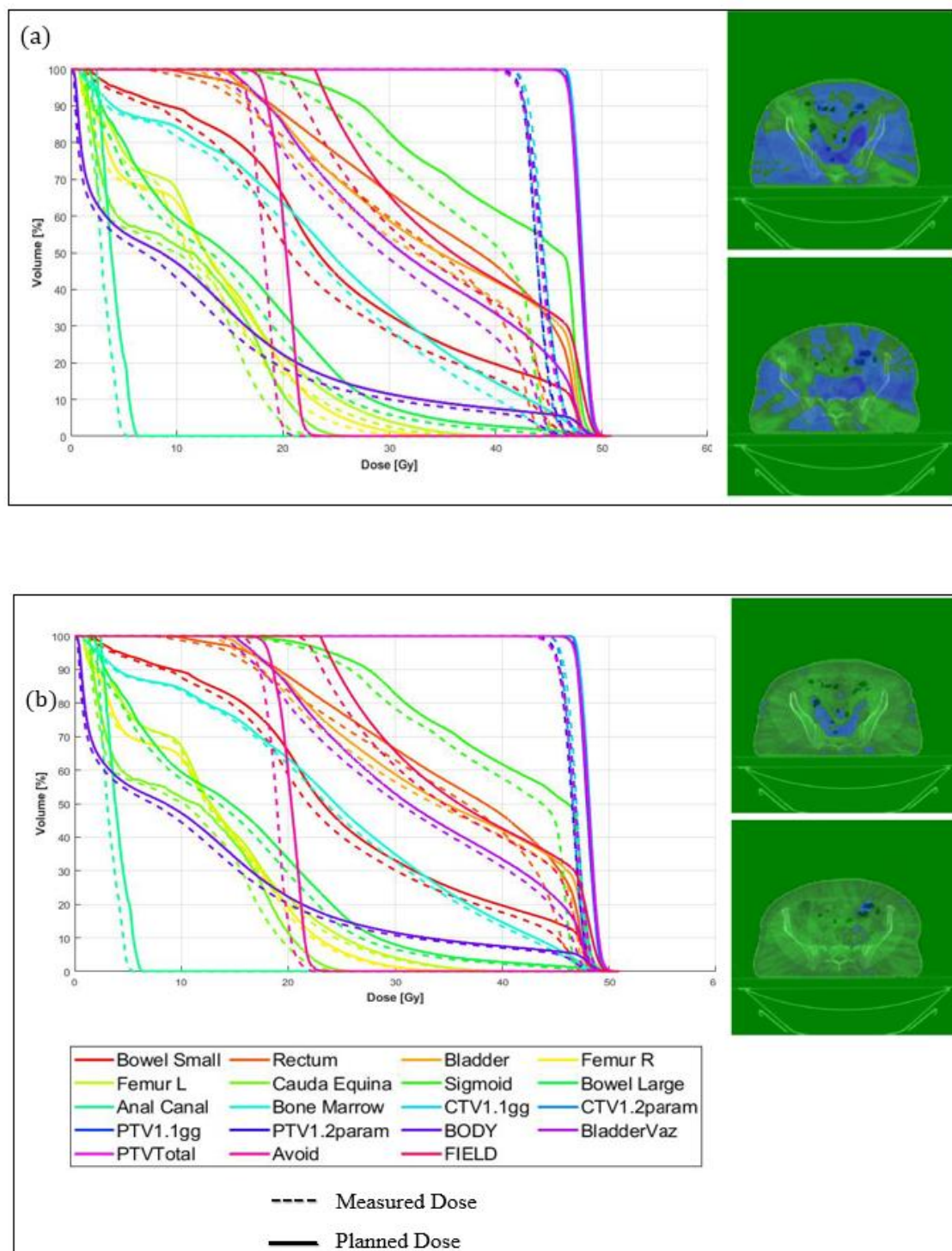


Figura 34- Resultados 3D in vivo, do tratamento ginecológico. (a) sem correção de frames perdidos e (b) com correção de frames perdidos.

Foram obtidos resultados semelhantes para outros pacientes (N=3) analisados nos resultados 3D. A Figura 35, mostra a diferença de dose relativa em três pontos DVH (D2%, D50% e D98%) para a estrutura PTV e FIELD. Fica claro que com a correção dos *frames* perdidos, a dose medida ajusta melhor com a dose planeada, gerando diferenças menores que 5% quando comparadas com diferenças de cerca de 10% antes da correção.

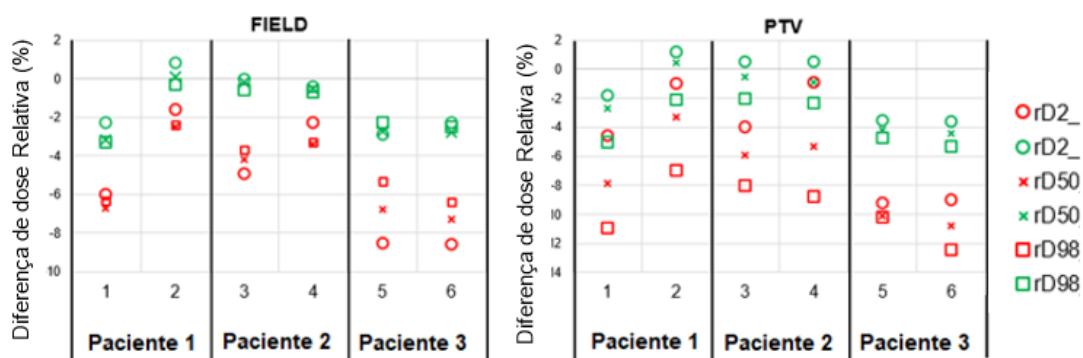


Figura 35- Diferença de dose relativa prescrita para três pontos no DVH (D2%, D50% e D98%) das estruturas FIELD e PTV com base em imagens PGM sem (vermelho) e com (verde) a correção de frames perdidas. As Imagens não corrigidas resultam em desvios maiores em relação à DOSE planeada quando comparado com imagens corrigidas.

5.8. Discussão dos resultados

Os resultados obtidos ao longo desta dissertação tiveram como base uma metodologia que não foi encontrada na revisão de literatura consultada. O facto das diferentes medições compreenderem níveis de complexidade crescentes (pré-tratamento<*in-phantom*<*in-vivo*), primeiro a 2D e posteriormente a 3D, é uma forma de explicar parcialmente os resultados obtidos.

5.8.1 Resultados 2D

Nos resultados 2D, com avaliação por IG (3%/3mm), verifica-se que para o menor nível de complexidade (pré-tratamento) o desvio de dose médio estimado é de 0,69% (SD0,03), quando avaliado o nível intermédio (*in-phantom*) foi apurado um desvio de dose de 1,00% (SD0,06) e no nível mais complexo (*in-*

vivo) o desvio de dose é de 1,40% (SD 0,09) da dose planeada (Gráfico 9). Perante estes resultados, verificamos uma taxa de aprovação de 100% dos QA realizados.

Nos resultados pré-tratamento verificamos que o ECMP apresenta uma boa concordância com os resultados obtidos pelo sistema *Varian Portal Dosimetry* utilizado na prática clínica para validação dos planos dosimétricos, esta comparação é pertinente uma vez que permite validar os resultados obtidos pelo ECMP no *workflow* “*Meas_PRET_100*” (Gráfico 6). Os resultados *in-phantom* revelam uma boa performance do ECMP no meio totalmente homogéneo, cilíndrico com ausência de irregularidades, permitindo avaliar possíveis erros do modelo ou no LINAC por exemplo, de forma simples, o que se torna uma vantagem, no entanto não nos permite avaliar como se comporta o ECMP em meios heterogéneos, com densidades diferentes. Os resultados *in-vivo*, já tem em conta o facto do meio atenuador possuir heterogeneidades, e são aqueles que apresentam um desvio de dose maior, o que é esperado pelo nível de complexidade que acarreta. A dosimetria *in-vivo* consegue identificar as diferenças entre as distribuições de dose administradas e planeadas e, portanto, deve ser sensível a mudanças na posição de tratamento, na anatomia do paciente e possíveis erros mecânicos de entrega de dose do LINAC. Conseguimos observar que ao aumentar o nível de complexidade da análise, os resultados são piores, as diferenças entre as medições com menor nível de complexidade (pré-tratamento) e as medições de maior nível de complexidade (*in-vivo*), mais que duplicam, sendo a sua diferença de 0,71%.

5.8.2 Resultados 3D

Nos resultados 3D foram avaliadas as estruturas de interesse *FIELD*, CTV, PTV e um OAR de relevância para a patologia com maior número de observações (tratamento de próstata), o reto. Na Tabela 6, estão sumarizados os resultados 3D para as estruturas de interesse, onde são visíveis as diferenças de dose média nas várias observações realizadas. Na coluna a vermelho, referente à dose média (D50%), as medições e previsões do ECMP tendem a subdosear ligeiramente os valores planeados, sendo as medições pré-tratamento as que apresentam melhor performance. As previsões no fantoma

apresentam um desvio de dose média de -1,8% (SD1,8) o que pode significar que o modelo básico de ECMP pode ainda ser otimizado.

Ao analisar os resultados 3D das medições de pré-tratamento, estes apresentam um desvio médio de dose de -1,5% (SD3,1). Tendo em conta que a distância mínima entre as lâminas do MLC (D_{mlc}) não parece influenciar as medições pré-tratamento (Gráfico 24) uma possível explicação para as diferenças encontradas nas medições pré-tratamento pode ser as diferenças entre os algoritmos de dose (AAA e XVMC). Quando avaliamos as estruturas de interesse PTV e CTV nas medições pré-tratamento, verificamos que a dose mínima ($D_{98\%}$) do CTV é em média 1,3% (SD7,4), já o PTV apresenta uma tendência contrária de -5,4% (SD9,4). Como podemos observar o desvio padrão destes dados é grande, o que significa que os valores variam muito, podendo ser explicado pelo facto de a amostra conter doentes de patologias muito distintas, com dimensões e localizações, também elas muito diferentes entre si. A diferença de dose média do $D_{98\%}$ no PTV em pré-tratamento pode ser justificada pelo facto do PTV na sua periferia se encontrar perto de regiões com elevado gradiente de dose, e qualquer erro mínimo no débito da mesma, se traduzir numa significativa redução de cobertura do PTV. Acrescenta-se ainda, outra possibilidade que justifica esta subdosagem do PTV, o algoritmo do TPS (AAA) apresenta um gradiente de dose maior do que o do ECMP (XVMC), esta possibilidade pode ser futuramente estudada com o cálculo dos planeamentos dosimétricos com o algoritmo Acuros[®] (Varian Medical Systems[®]), uma vez que este revela ter uma precisão comparável com as simulações de Monte Carlo, quando comparado com o AAA para cálculos de dose em pacientes (56). Podemos ainda verificar que a dose máxima ($D_2\%$) medida é em média 0,9% (SD2,5) maior do que a proveniente do TPS para as 3 estruturas estudadas, o que entra em concordância com o valor do nível intermédio de complexidade, as medições no fantoma, que revelam, nas doses máximas, resultados de 0,8% (SD2,5). Assim, através da comparação destes dois níveis de complexidade, menor (pré-tratamento) e intermédio (*in-phantom*) podemos dizer que para as doses máximas ($D_2\%$) e para a dose média ($D_{50\%}$) existe uma boa concordância, quando estudamos a dose mínima $D_{98\%}$ o mesmo já não se verifica, o que vai de acordo com a teoria de AAA vs XVMC.

Também Uytven *et al.* (44), na validação do seu modelo de reconstrução de dose 3D para tratamentos IMRT e VMAT usando imagens EPID, observaram que o seu método dosimétrico podem herdar alguns dos erros sistemáticos do TPS, especialmente em localizações como o pulmão. Observaram que doses próximas a heterogeneidades, como ar, divergiam em 5% e seguem as diferenças publicadas entre os dois algoritmos (AAA e Monte Carlo) usados para calcular dose. Justificaram estas discrepâncias devido à falta de modelação da transmissão eletrónica do seu modelo.

Na Figura 36, está presente um DVH (a), proveniente de um *report* tratamento de próstata.

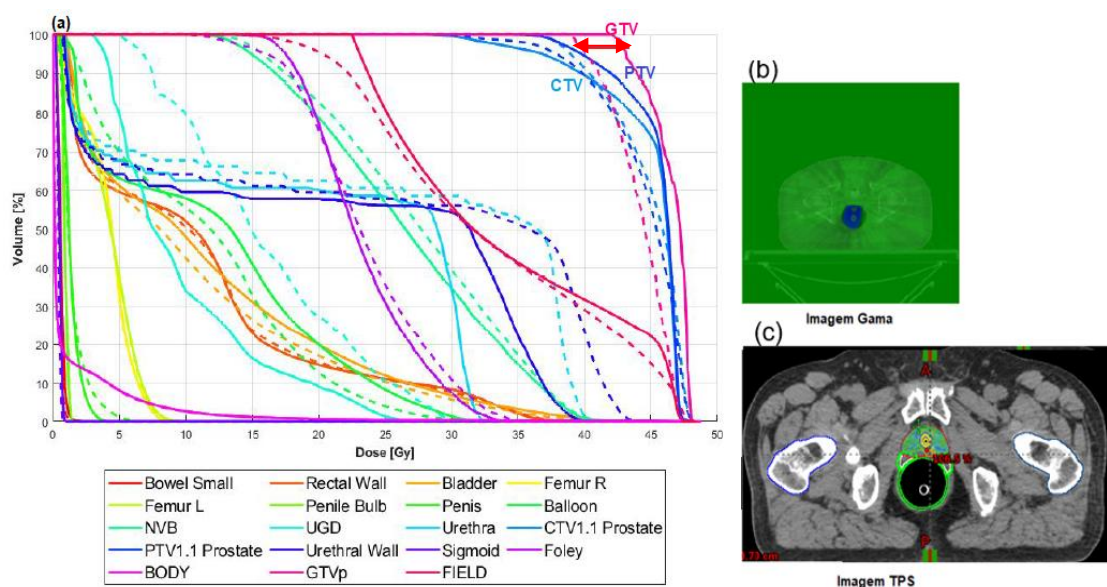


Figura 36-DVH(a), imagem gama (b) e imagem do TPS (c) de um tratamento de próstata VMAT. O DVH e imagem gama são provenientes do workflow de pré-tratamento. No DVH as linhas a tracejado correspondem às medições, as linhas a cheio às curvas de dose provenientes do TPS.

É visível que o D98% para a estrutura PTV (azul-escuro) na medição (tracejado), está abaixo (subdoseada) em relação ao previsto pelo TPS (a cheio), já no CTV (azul-claro) a curva da medição pré-tratamento está acima (sobredoseada) ao previsto pelo TPS, corroborando os resultados da Tabela 6. Analisando ainda as curvas dos volumes alvo, verificamos a diferença de gradiente entre os dois algoritmos de dose, a curva a tracejado (medido) decai de forma mais “lenta” em relação ao previsto pelo TPS, que decai de forma “rápida”. Nesta figura é ainda visível a subdosagem existente na região de ar, na imagem gama (b) é verificada uma região a azul, correspondente à região da

ampola retal. Podemos ainda observar na imagem do TPS (c), a localização do GTVp, muito perto do reto, e a sua pequena dimensão de 0,23cc. No DVH a curva do GTV medida está subdoseada (seta vermelha na Figura 36 (a)) em relação ao previsto pelo TPS, neste caso, a localização pode ter influência no resultado obtido, por estar perto de uma região com elevada heterogeneidade, onde o diferente comportamento dos dois algoritmos perante o ar pode comprometer a avaliação/cobertura do volume alvo. Também a diferença dos gradientes de dose dos dois algoritmos e a pequena dimensão do GTVp podem influenciar este resultado. Os resultados obtidos para o OAR reto, Tabela 7, nas medições *in-vivo* ($D50\% = -2,3\%$ ($SD1,2$)) quando comparados com os resultados pré-tratamento ($D50\% = -0,7\%$ ($SD0,8$)), verificamos uma subdosagem em ambos, podendo ser justificada pela presença heterogeneidade como explicado anteriormente. A variabilidade do posicionamento do reto, a presença de ar, os erros de *set-up*, os movimentos intra-fração, parecem acrescentar às medições *in-vivo* (em relação às medições pré-tratamento) uma subdosagem extra de aproximadamente $-1,6\%$ em relação à dose planeada. No decorrer desta dissertação foi submetido e aceite um *abstract* na ESTRO2022 (Apêndice 4) onde estão explanados os resultados das medições *in-vivo* para os restantes OAR delimitados para os tratamentos hipofracionados de próstata. Todos os OAR apresentam o mesmo comportamento que foi descrito para o reto, à exceção da parede da uretra que apresenta uma sobredosagem no $D50\%$ de $10,3\%$ e no $D2\%$ de $8,0\%$. Este comportamento na parede da uretra deve-se ao facto deste OAR se situar no centro do volume alvo, perto de elevados gradientes de dose.

Em suma, nas medições pré-tratamento, a reconstrução da dose numa TC de planeamento com heterogeneidades associadas e a diferença do gradiente de dose dos algoritmos parecem ser os principais responsáveis pela subdosagem observada, o efeito das distâncias das folhas do MLC ($dmMLC$), necessita ainda de uma investigação mais profunda, não estando excluída a hipótese da sua influência.

Nas análises *in-vivo* o desempenho tende a piorar com uma subdosagem média no $D50\%$ do *Field* é $-5,3\%$ ($SD2,7$) (ver Tabela 6). As diferenças, explicadas anteriormente, entre os algoritmos de dose, do modelo ECMP e do TPS, podem explicar parcialmente estes resultados, em particular em casos

onde existem muitas heterogeneidades, como existência na TC de planeamento de osso ou ar. Para investigar se esta hipótese é uma das justificações, outro de nível complexidade poderia ser acrescentado às medições ao estudo, de modo a explicar a parte da subdosagem das medições *in-vivo*, cerca 3,5% em relação às medições *in-phantom*, mais especificamente, poderia ser usado um fantoma heterogéneo. Além de heterogeneidades dos tecidos, das alterações anatómicas e erros de posicionamento que ocorrem durante os tratamentos dos pacientes, continuamos a investigar a subdosagem sistemática, pode ser justificada devido a incertezas residuais na própria conversão da dose de trânsito no EPID. Em particular, como o cálculo de dose 3D, deriva da imagem de fluência da medição a nível do EPID, que para o *workflow* de pré-tratamento parece correr bem, suspeitamos que o problema está na derivação de imagens de fluência das medições *in-vivo*, ou seja, no cálculo da absorção/transmissão da dose pelo paciente.

5.8.3 Resultados da influência da dmMLC

À parte das subdosagens sistemáticas de 5% das medições *in-vivo*, as diferenças de doses verificadas *in-vivo* podem também ser explicadas com as variações anatómicas, variações no posicionamento do paciente intra-fração (erros de set-up) e pela complexidade dos planos dosimétricos, que quanto mais complexos, maior o número de segmentos muito pequenos, aumentando a incerteza das medições, como mencionado na secção 2.4, página 22 desta dissertação. A dMLC foi calculada para cada plano dosimétrico e correlacionada com as diferenças relativas de dose média ($\Delta D50\%$) entre distribuições de dose, planeadas e as medidas, e reconstruídas pelo ECMP no *FIELD*. É notório que os desvios de dose são maiores para campos altamente modulados (dMLC<1cm), principalmente para verificações *in-vivo*, onde em média o desvio de dose é de -6,8% (ver Gráfico 21), é verificado que os desvios aumentam com a diminuição da dmMLC, podendo estes devidos passar despercebidos com análise 2D com IG (ver Gráficos 5,8,10). Os segmentos muito pequenos podem causar por um lado verdadeiras subdosagens devido a imprecisões de calibração, e por outro lado aumentam a imprecisão do modelo de verificação de dose, podendo o mesmo necessitar de ajustes. Os erros sistemáticos nestes

segmentos podem explicar, em parte, subdosagem nos nossos resultados, carecendo de uma investigação com um número maior de observações e uma análise mais detalhada. Por outro lado, esta teoria de obtermos uma subdosagem maior para $dMLC < 1\text{cm}$ não se verifica nas medições *in-phantom* e pré-tratamento. A condição de subdosagem *in-vivo* para $dMLC < 1\text{cm}$ decresce em *in-phantom* para -2,3%, e em pré-tratamento para -0,8%. Para medições sem meio atenuador, assim, $dMLC < 1\text{cm}$ parece não ser responsável por subdosagens sistemáticas, no entanto, na presença de um meio atenuador, mesmo que totalmente homogêneo, a $dMLC < 1\text{cm}$ parece elevar a sua influência.

Para excluir a influência da variabilidade da amostra, com doentes com patologias, localizações e dimensões bastante distintas, foi realizada a mesma análise da Tabela 6, apenas para os doentes de próstata (Apêndice 1). Os resultados da estratificação da amostra são semelhantes aos obtidos sem estratificação, existindo uma diminuição significativa do desvio padrão, o que significa que a subdosagem continua visível, com maior efeito nas medições *in-vivo*.

Pela janela temporal para a realização deste trabalho, não foi possível correlacionar os resultados obtidos com variações anatómicas, variações no posicionamento do paciente intra e inter-fração (erros de set-up), sendo um dos próximos passos a realizar neste projeto de dosimetria *in-vivo*, com a possibilidade da reconstrução 3D no CBCT do próprio dia de tratamento.

5.8.4 Avaliação por IG vs DVH

Nos resultados 2D, o maior desvio de dose é verificado nas medições *in-vivo* (γ $mean=1,40\%$ para IG (5%/3mm) Gráfico 9), quando avaliamos os resultados 3D das medições *in-vivo*, estes claramente pioram. Vejamos, se a avaliação dos resultados 3D for com IG o desvio de dose de 2,25% (γ $mean=0,45$ (SD0,35) para IG 5%/3mm), ao avaliar com o critério de DVH o desvio de dose relativo no $D50\%_{Field}$ é de -5,3%. Conseguimos observar que ao realizar uma análise 2D com IG, podemos desconsiderar diferenças de dose significativas, acrescenta-se ainda que se esta análise for a 3D com o critério de análise de IG, podemos incorrer no erro de validar uma medição que com o critério de DVH não seria validada, para o critério de análise de IG continuamos não obter toda a

informação relevante e de forma intuitiva. Com a utilização de DVH, a análise do QA é de fácil percepção para todos os intervenientes no processo de preparação de um tratamento de radioterapia, uma vez que é uma ferramenta utilizada pelos técnicos de radioterapia, físicos médicos e médicos para avaliação dosimétrica do plano de tratamento. A introdução do DVH permite perceber as diferenças de dose planeada e medida (nos alvos a tratar/nos OAR), podendo ser escolhidos pontos/critérios de avaliação com relevância clínica, semelhantes aos utilizados para avaliação do plano dosimétrico, por exemplo estrangimentos de dose para OAR, D50% e D2% ou avaliação de dose mínimas nos alvos (D98%). Assim, as diferenças encontradas nos DVH podem ser interpretadas de forma direta e com relevância clínica. Tal facto, torna os critérios baseados em diferenças de DVH uma alternativa relevante e atraente avaliação de QA *in-vivo*.

Na presença destes dois critérios de avaliação de QA, foi estudada a correlação entre a análise de IG e o DVH para os 3 *workflows*, nos resultados 3D, através da utilização do coeficiente de correlação de Pearson's. O γ *mean* foi correlacionado com a diferença de dose relativa média para o *Field* ($\Delta D50\%_{Field}$). Foi encontrada uma correlação negativa entre o γ *mean* e a métrica DVH. O facto de ter sido encontrada correlação negativa, poderá indicar que não há de facto uma correlação real, por exemplo, para campos pequenos, com $dmMLC < 1cm$, a análise de IG (3%/3mm) apresentava bons resultados, no entanto nos DVH já existiam diferenças significativas, podendo indicar que a análise de IG a 3%/3mm não é tão sensível para $dmMLC$ pequenas (dados no Apêndice 2.), o que pode revelar que o critério IG deva ser ajustado para 2%/2mm ou até 1%/1mm. Por lado, a falta de correlação, indica que o DVH e o IG têm resultados diferentes no que toca à aprovação de um plano, tendo o DVH uma relevância clínica maior devido à sua fácil interpretação por parte de todos os intervenientes no tratamento de radioterapia. Para além disso, a falta de correlação pode dever-se ao tamanho reduzido e à heterogeneidade da amostra, carecendo de uma continuação da sua investigação. Baran *et al.* (23), concluíram no seu estudo não existir correlação qualquer correlação entre a taxa de passagem (γ) e o DVH nos seus QAs.

O MAASTRO *portal dosimetry* (EpiCoreMedPhys) pelos resultados apresentados precisa de melhoramentos, e mais estudo, ao nível do seu modelo, necessita também de uma otimização no que toca à execução do *software* na

análise de resultados, que neste momento é ainda muito depende de vários processos manuais e demorados.

6. Conclusão

6.1. Conclusões do presente estudo

Neste estudo é patente a importância de realizar dosimetria *in-vivo* como a prova final de que o seu tratamento foi realizado de acordo com planeado. Quando esta é avaliada por DVH em detrimento com IG, acrescenta ao processo de QA específico do paciente uma relevância clínica, com a vantagem de ser de fácil percepção de todos os intervenientes responsáveis pelo tratamento. Neste sentido, o estudo e avaliação da dosimetria *in-vivo* com o software MAASTRO *portal dosimetry* (EpiCoreMedPhys) foi realizado em doentes com tratamentos hipofracionados, das mais diversas localizações, avaliando o seu resultado com a métrica de QA, o DVH.

A dosimetria portal *in-vivo* de tratamentos RT hipofracionados com avaliação baseada em DVH, mostra que na dose medida, os desvios aumentam com a diminuição da dmMLC, podendo estes devidos passar despercebidos com análise 2D com IG. Os segmentos muito pequenos podem causar por um lado verdadeiras sub- ou sobredosagens devido a imprecisões de calibração, e por outro lado aumentam a imprecisão do modelo, podendo o mesmo necessitar de ajustes.

Dos resultados obtidos a partir da amostra, concluímos que, realizada uma avaliação 2D dos resultados dos QA *in-vivo*, verificamos através da simplificação do γ *mean* \times γ critério, que o γ *mean* aproximadamente 1,0%, validando todas as medições realizadas *in-vivo*. Ao operar a reconstrução 3D e avaliá-la com o método de DVH, o modelo parece funcionar bem para pré-tratamento (*non-transmission*) e para *in-phantom* (*transmission* em meio

homogéneo). No entanto, os resultados *in-vivo* (*transmission* em meio heterogéneo) pioram substancialmente, verificando-se uma subdosagem sistemática de aproximadamente 5,0%.

Baseado em todas as considerações anteriores, concluímos, portanto, que a subdosagem sistemática apresentada nos nossos resultados carece de uma investigação com maior número de observações com estratificação da amostra e possível ajuste no modelo, no que diz respeito à dose de transmissão no EPID, não sendo possível ainda introdução na prática clínica da dosimetria *in-vivo* com avaliação por DVH, como prova clínica de que o tratamento planeado, foi o tratamento realizado.

6.2. Perspetivas Futuras

A continuação deste estudo prende-se com a execução de experiências delineadas em específico para encontrar o motivo da subdosagem sistemática.

Após a subdosagem sistemática estar resolvida, pode ser introduzida pela primeira vez em Portugal na prática clínica a dosimetria *in-vivo* com avaliação com critérios baseados em DVH.

Consideramos importante explorar futuramente a possibilidade de otimização e automação do processo de análise de dados pelo MAASTRO portal dosimetry (EpiCoreMedPhys).

Ainda futuramente, será possível explorar a radioterapia adaptativa com base em dosimetria *in-vivo online*, onde os critérios de alerta seriam um gatilho para parar o tratamento, e caso seja necessário, replanear o tratamento com base os novos dados. Neste sentido, poderá ser necessário investigar e estabelecer novos critérios/constrangimentos, uma vez que os dados *in-vivo* podem elucidar dos resultados obtidos com as técnicas de tratamento atuais, podendo possibilitar a sua otimização.

7. Referências Bibliográficas

1. Nelms BE, Zhen H, Torón WA. Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors. *Med Phys*. 2011;38(2):1037–44.
2. Nijsten SMJJG, Mijnheer BJ, Dekker ALAJ, Lambin P, Minken AWH. Routine individualised patient dosimetry using electronic portal imaging devices. *Radiother Oncol*. 2007;83(1):65–75.
3. Olaciregui-Ruiz I, Vivas-Maiques B, Kaas J, Perik T, Wittkamper F, Mijnheer B, et al. Transit and non-transit 3D EPID dosimetry versus detector arrays for patient specific QA. *J Appl Clin Med Phys*. 2019;20(6):79–90.
4. Herman MG, Balter JM, Jaffray DA, McGee KP, Munro P, Shalev S, et al. Clinical use of electronic portal imaging: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58. *Med Phys*. 2001;28(5):712–37.
5. Meertens H, Bijhold J, Strackee J. A method for the measurement of field placement errors in digital portal images. *Phys Med Biol*. 1990;35(3):299–323.
6. Essers M, Hoogervorst BR, van Herk M, Lanson H, Mijnheer BJ. Dosimetric characteristics of a liquid-filled electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(5):1265–72.
7. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanstrom R. STEREOTACTIC HIGH DOSE FRACTION RADIATION THERAPY OF Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*. 1995;34(6):861–70.
8. Story M, Kodym R, Saha D. Exploring the Possibility of Unique Molecular, Biological, and Tissue Effects With Hypofractionated Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18(4):244–8.
9. Spencer K, Jones CM, Girdler R, Roe C, Sharpe M, Lawton S, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on radiotherapy services in England, UK: a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;22(3):309–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30743-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30743-9)
10. Wallis CJD, Catto JWF, Finelli A, Glaser AW, Gore JL, Loeb S, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Genitourinary Cancer Care: Re-envisioning the Future. *Eur Urol* [Internet]. 2020;78(5):731–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.030>
11. Faivre-Finn C, Fenwick JD, Franks KN, Harrow S, Hatton MQF, Hiley C, et al. Reduced Fractionation in Lung Cancer Patients Treated with Curative-intent Radiotherapy during the COVID-19 Pandemic. *Clin Oncol* [Internet]. 2020;32(8):481–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.05.001>

12. Mijnheer BJ, González P, Olaciregui-Ruiz I, Rozendaal RA, van Herk M, Mans A. Overview of 3-year experience with large-scale electronic portal imaging device-based 3-dimensional transit dosimetry. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2015;5(6):e679–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2015.07.001>
13. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, Beyer DC, Devineni VR, Ibbott GS, 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 Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(1):9–14.
14. Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, Losasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, et al. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. Vol. 36, *Medical Physics*. 2009.
15. Swedish Radiation Protection Institute (SSI). The Swedish Radiation Protection Institute's Regulations on radiation therapy. Vol. Report SSI, The Swedish Radiation Protection Institute, Stockholm, Sweden. 2000.
16. Kry SF, Molineu A, Kerns JR, Faught AM, Huang JY, Pulliam KB, et al. Institutional patient-specific IMRT QA does not predict unacceptable plan delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014;90(5):1195–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.08.334>
17. Mans A, Wendling M, McDermott LN, Sonke JJ, Tielenburg R, Vijlbrief R, et al. Catching errors with in vivo EPID dosimetry. *Med Phys*. 2010;37(6):2638–44.
18. World Health Organization. Radiotherapy risk profile [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008. Available from: https://www.who.int/patientsafety/activities/technical/radiotherapy_risk_profile.pdf
19. Ford EC, Terezakis S, Souranis A, Harris K, Gay H, Mutic S. Quality control quantification (QCQ): A tool to measure the value of quality control checks in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012;84(3):e263–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.04.036>
20. Mijnheer B. State of the art of in vivo dosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;131(1):117–22.
21. Ismail A, Giraud JY, Lu GN, Sihanath R, Pittet P, Galvan JM, et al. Radiotherapy quality insurance by individualized in vivo dosimetry: State of the art. *Cancer Radiother*. 2009;13(3):182–9.
22. Zhen H, Nelms BE, Tomé WA. Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA. *Med Phys*. 2011;38(10):5477–89.
23. Baran M, Tabor Z, Tulik M, Kabat D, Rzecki K, Sośnicki T, et al. Are gamma passing rate and dose–volume histogram QA metrics correlated? *Med Phys*. 2021;48(9):4743–53.

24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;0(0):1–41.
25. ACSS. Acesso a Cuidados de Saúde nos Estabelecimentos do SNS e Entidades convencionadas. Relatório anual. 2018.
26. Franco RDI, Borzillo V, D'Ippolito E, Scipilliti E, Petito A, Facchini G, et al. COVID-19 and radiotherapy: Potential new strategies for patients management with hypofractionation and telemedicine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(23):12480–9.
27. IAEA&WHO. Technical specifications of radiotherapy equipment for cancer treatment. 2021. 160 p.
28. McBride WH, Schae D. Radiation-induced tissue damage and response. *J Pathol.* 2020;250(5):647–55.
29. Shibamoto Y, Miyakawa A, Otsuka S, Iwata H. Radiobiology of hypofractionated stereotactic radiotherapy: What are the optimal fractionation schedules? *J Radiat Res.* 2016;57:i76–82.
30. Meduri B, Gregucci F, Angelo ED, Rita A, Elisa A, Isacco C, et al. Volume de - escalation in radiation therapy : state of the art and new perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2020;d(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03152-7>
31. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014;88(2):254–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.022>
32. Thwaites DI, Tuohy JB. Back to the future: The history and development of the clinical linear accelerator. *Phys Med Biol.* 2006;51(13):343–62.
33. Mallick S, Rath GK, Benson R. Practical radiation oncology. *Practical Radiation Oncology.* 2019. 1–300 p.
34. Dang TM, Peters MJ, Hickey B, Semciw A. Efficacy of flattening-filter-free beam in stereotactic body radiation therapy planning and treatment: A systematic review with meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(3):379–87.
35. Bortfeld T. IMRT: A review and preview. *Phys Med Biol.* 2006;51(13).
36. Zwan BJ, Barnes MP, Fuangrod T, Stanton CJ, O'Connor DJ, Keall PJ, et al. An EPID-based system for gantry-resolved MLC quality assurance for VMAT. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(5):348–65.
37. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: A review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol.* 2011;84(1007):967–96.
38. Miften M, Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A, et al. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based

- verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. *Med Phys.* 2018;45(4):e53–83.
39. Oliver M, Gagne I, Bush K, Zavgorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Clinical significance of multi-leaf collimator positional errors for volumetric modulated arc therapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 2010;97(3):554–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.013>
 40. EURATOM. Diretiva 2013/59/Euratom Do Conselho. *J Of da União Eur* [Internet]. 2014;13:1–73. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0059&from=EN>
 41. Antonuk LE. Electronic portal imaging devices: A review and historical perspective of contemporary technologies and research. *Phys Med Biol.* 2002;47(6).
 42. Varian Manual, editor. “TrueBeam Technical Reference Guide.” Volume 2: Imaging, P1005924-001-A.
 43. Nijsten SMJJG, Van Elmpt WJC, Jacobs M, Mijnheer BJ, Dekker ALAJ, Lambin P, et al. A global calibration model for a-Si EPIDs used for transit dosimetry. *Med Phys.* 2007;34(10):3872–84.
 44. Van Uytven E, Van Beek T, McCowan PM, Chytyk-Praznik K, Greer PB, McCurdy BMC. Validation of a method for in vivo 3D dose reconstruction for IMRT and VMAT treatments using on-treatment EPID images and a model-based forward-calculation algorithm. *Med Phys.* 2015;42(12):6945–54.
 45. Portalvision T. PortalVision aS1000 The state of the art in electronic portal imaging. 2006;4–7.
 46. van Esch A, Vanstraelen B, Verstraete J, Kutcher G, Huyskens D. Pre-treatment dosimetric verification by means of a liquid-filled electronic portal imaging device during dynamic delivery of intensity modulated treatment fields. *Radiother Oncol.* 2001;60(2):181–90.
 47. Van Esch A, Depuydt T, Huyskens DP. The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields. *Radiother Oncol.* 2004;71(2):223–34.
 48. Alhazmi A, Gianoli C, Neppl S, Martins J, Veloza S, Podesta M. A novel approach to EPID-based 3D volumetric dosimetry for IMRT and VMAT QA. *J Phys Energy.* 2020;2(1):0–31.
 49. Vieira SC, Dirkx MLP, Pasma KL, Heijmen BJM. Dosimetric verification of x-ray fields with steep dose gradients using an electronic portal imaging device. *Phys Med Biol.* 2003;48(2):157–66.
 50. Ban L, Chin L, Wronski M, Weiser K, Turner A. Evaluating the impact of in vivo EPID dosimetry on intensity-modulated radiation therapy treatment delivery workflow: A stakeholder perspective. *J Med Imaging Radiat Sci* [Internet]. 2014;45(3):253–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmir.2013.12.008>
 51. Dyk J Van, Barnett RB, Cygler JE, Shragge PC. Commissioning and quality

- assurance of treatment planning computers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(2):261–73.
52. William B. Harms, Sr., Daniel A. Low, John W. Wong a) and JAP. A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms. *Educ 3-13*. 1995;23(3):11–6.
53. Low DA, Dempsey JF. Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med Phys*. 2003;30(9):2455–64.
54. Hussein M, Clark CH, Nisbet A. Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy – Towards good practice. *Phys Medica [Internet]*. 2017;36:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.03.001>
55. van der Bijl E, van Oers RFM, Olaciregui-Ruiz I, Mans A. Comparison of gamma- and DVH-based in vivo dosimetric plan evaluation for pelvic VMAT treatments. *Radiother Oncol [Internet]*. 2017;125(3):405–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.014>
56. Yeh PCY, Lee CC, Chao TC, Tung CJ. Monte Carlo evaluation of Acuros XB dose calculation Algorithm for intensity modulated radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Phys Chem [Internet]*. 2017;140(September 2016):419–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.02.025>
57. Varian Medical Systems Inc. Eclipse photon and electron algorithms reference guide 15.5 (P1020505-003-C). 2018;(March):1–343.
58. Andreo P. Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):1–15.

Apêndice 1- Resumo das medições 3D, organizadas por workflow para tratamentos de próstata.

Tabela 7- Resumo das medições 3D, organizadas por workflow para tratamentos de próstata. Tem presente o número de análises, as diferenças médias encontradas entre os planos dosimétricos do TPS para D98%, D2%, D50%, estes valores são mostrados em diferenças percentuais para o FIELD, CTV e PTV.

ECMP WORKFLOW	ROI	Nr. Obs	<ΔD2%>		<ΔD50%>		<ΔD98%>	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Pré-tratamento	FIELD	13	-7	3,2	-1,7	2,8	0,7	2,7
	CTV	13	-1,9	7,9	0,2	2,4	1,1	2,1
	PTV	13	-6	8,4	-1,5	3,8	0,9	2,7
<i>In-Phantom</i>	FIELD	13	-1,9	1,4	-1,8	1,8	0,8	2,4
<i>In-vivo</i>	FIELD	32	-6	2,1	-5,3	2,6	-4,7	2,9
	CTV	32	-3,5	5,3	-4,6	3,8	-3,5	3,8
	PTV	32	-5,9	4,4	-6,1	2,8	-3,8	2,9

Apêndice 2 – Dados do ECMP do workflow Pré-tratamento para dmMLC<1cm

Tabela 8- Dados do ECMP do workflow Pré-tratamento para dmMLC<1cm. Em média o γ mean é 0,23 (SD0,03).

Patology	Course	FieldSize	LeafDistance	Analysis ECMP								γ mean Total
				Pretreatment2D - FRx 3%/3mm								
				Beam1		Beam2		Beam3		Beam4		
				γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	
Supraclavicular	Thorax	MEDIUM	< 1cm	0,23	99,84	0,27	99,85	0,22	99,33	0,20	100,00	0,23
Ginecológico	Pelvis	MEDIUM	< 1cm	0,29	98,86	0,24	99,88	0,26	99,62	0,17	99,99	0,24
Pâncreas	Abdomen	MEDIUM	< 1cm	0,23	98,73	0,21	99,88	0,26	98,98	0,25	98,22	0,24
Metástases Cerebrais	Brain	SMALL	< 1cm	0,35	95,07	0,28	98,15	0,24	99,42	0,24	100,00	0,28
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	0,16	100,00	0,17	100,00	0,26	100,00	0,18	100,00	0,19
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	0,17	100,00	0,17	100,00	0,21	100,00	0,19	100,00	0,18
Metástases Cerebrais	Brain	SMALL	< 1cm	0,20	100,00	0,19	100,00	0,18	100,00	0,19	100,00	0,19
Metástases ósseas	Abdomen	SMALL	< 1cm	0,23	100,00	0,28	100,00	0,20	100,00	0,25	100,00	0,24
Próstata	Pelvis	MEDIUM	< 1cm	0,26	99,24	0,26	99,31	0,18	99,67	0,18	100,00	0,22
Pulmão	Pelvis	SMALL	< 1cm	0,23	98,94	0,22	100,00	0,29	97,04	0,29	97,21	0,26
Metástases ósseas	Abdomen	SMALL	< 1cm	0,18	100,00	0,16	100,00	0,15	100,00			0,16

Dados do ECMP do *workflow In-Phantom* para $dmMLC < 1cm$

Tabela 9- Dados do ECMP do *workflow In-Phantom* para $dmMLC < 1cm$. Em média o γ mean é 0,22 (SD0,05).

				Analysis ECMP								
				In-Phantom 2D - FRx 5%/3mm								
				Beam1		Beam2		Beam3		Beam4		
Patology	Course	FieldSize	LeafDistance	γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	γ mean Total
Supraclavicular	Thorax	MEDIUM	< 1cm	0,34	96,36	0,31	96,98	0,24	99,10	0,34	98,70	0,30
Ginecológico	Pelvis	MEDIUM	< 1cm	0,33	98,73	0,34	98,74	0,34	97,71	0,30	98,51	0,33
Pâncreas	Abdomen	MEDIUM	< 1cm	0,25	98,52	0,25	98,23	0,22	99,50	0,16	99,54	0,22
Metástases Cerebrais	Brain	SMALL	< 1cm	0,19	99,23	0,17	100,00	0,18	100,00	0,17	100,00	0,18
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	0,19	100,00	0,16	100,00	0,28	96,15	0,24	97,49	0,22
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	0,18	99,94	0,16	100,00	0,20	100,00	0,18	100,00	0,18
Metástases Cerebrais	Brain	SMALL	< 1cm	0,23	99,23	0,24	99,96	0,27	98,72	0,22	99,61	0,24
Metástases ósseas	Abdomen	SMALL	< 1cm	0,13	99,05	0,12	99,28	0,13	99,68	0,12	99,64	0,13
Próstata	Pelvis	MEDIUM	< 1cm	0,24	98,88	0,22	99,23	0,20	100,00	0,17	99,96	0,21
Pulmão	Pelvis	SMALL	< 1cm	0,22	98,58	0,17	99,64	0,27	98,72	0,23	99,94	0,22
Metástases ósseas	Abdomen	SMALL	< 1cm	0,15	99,90	0,17	100,00	0,23	98,44			0,18

Dados do ECMP do workflow *In-Phantom* para dmMLC<1cm

Tabela 10- Dados do ECMP do workflow *In-Vivo* para dmMLC<1cm. Em média o γ mean é 0,30 (SD0,05).

					Analysis ECMP								
					In-vivo 2D - FRx 5%/3mm								
					Beam1		Beam2		Beam3		Beam4		
Patology	Course	FieldSize	LeafDistance	Fração	γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	γ mean	% γ Pass	γ mean Total
Supraclavicular	Thorax	MEDIUM	< 1cm	4	0,39	96,83	0,37	97,85	0,38	95,91	0,33	99,58	0,36
Supraclavicular	Thorax	MEDIUM	< 1cm	5	0,32	98,67	0,31	98,91	0,31	97,91	0,28	99,68	0,30
Ginecológico	Pelvis	MEDIUM	< 1cm	1	0,38	97,07	0,38	97,41	0,35	98,29	0,34	96,90	0,36
Ginecológico	Pelvis	MEDIUM	< 1cm	2	0,36	97,27	0,39	96,56	0,39	97,15	0,33	97,29	0,37
Ginecológico	Pelvis	MEDIUM	< 1cm	3	0,20	99,32	0,21	99,81	0,19	99,55	0,19	99,56	0,20
Próstata	Pelvis	SMALL	< 1cm	2	0,27	99,22	0,26	99,48	0,26	99,40	0,21	99,98	0,25
Próstata	Pelvis	SMALL	< 1cm	3	0,27	99,30	0,28	99,36	0,29	98,86	0,22	99,88	0,27
Metastases ósseas	Pelvis	SMALL	< 1cm	2	0,41	94,07	0,40	93,55	0,35	93,97	0,24	98,88	0,35
Metastases ósseas	Pelvis	SMALL	< 1cm	3	0,41	95,67	0,39	95,49	0,31	96,13	0,24	99,51	0,34
Metastases ósseas	Pelvis	SMALL	< 1cm	4	0,40	95,99	0,38	96,86	0,34	95,94	0,23	99,82	0,34
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	1	0,33	98,76	0,35	97,77	0,33	97,94	0,38	96,97	0,35
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	2	0,31	99,33	0,30	99,08	0,31	98,98	0,30	99,63	0,30
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	3	0,27	99,50	0,29	98,85	0,28	99,58	0,33	98,53	0,29
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	4	0,33	98,86	0,33	98,32	0,35	97,94	0,32	99,18	0,33
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	5	0,26	99,53	0,27	98,79	0,28	99,16	0,30	99,32	0,28
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	1	0,25	99,20	0,24	99,87	0,37	91,75	0,34	92,86	0,30
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	2	0,25	99,93	0,22	100,00	0,36	92,42	0,33	93,39	0,29
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	3	0,23	99,93	0,19	100,00	0,34	93,08	0,31	94,18	0,27
LN	Pelvis	SMALL	< 1cm	5	0,21	100,00	0,20	100,00	0,27	96,41	0,28	95,77	0,24
Próstata	Pelvis	SMALL	< 1cm	3	0,33	97,27	0,24	99,56	0,18	99,87	0,23	99,91	0,25
Próstata	Pelvis	SMALL	< 1cm	4	0,15	99,92	0,22	99,60	0,18	99,88	0,22	99,80	0,19
Próstata	Pelvis	SMALL	< 1cm	5	0,31	99,62	0,16	99,50	0,17	99,93	0,17	100,00	0,20
Próstata	Pelvis	MEDIUM	< 1cm	1	0,33	96,06	0,27	99,71	0,30	97,68	0,34	93,09	0,31
Próstata	Pelvis	SMALL	< 1cm	1	0,25	99,67	0,22	99,89	0,28	99,38	0,25	99,97	0,25

Apêndice 3- Algoritmos de cálculo

Anisotropic Analytical Algorithm (AAA)

O modelo de cálculo de dose do AAA é um algoritmo *pencil beam* 3D de convolução/superposição que apresenta uma modelação separada para fotões primários e gerados pela divergência extra focal, e electrões divergentes dos colimadores do acelerador linear. As correções de heterogeneidade são consideradas de maneira anisotrópica através dos *kernels* de fotões divergentes lateralmente. E a distribuição de dose é obtida pela superposição de doses provenientes dos fotões e convoluções dos electrões.

O modelo de cálculo do AAA compreende duas componentes principais: a configuração do algoritmo e do cálculo de dose. A configuração do AAA é baseada em Monte Carlo, e os parâmetros são ajustados através dos dados medidos clinicamente. A configuração do algoritmo é utilizada para construir o espaço de fases, definindo o espectro de fluência e energia do feixe debitado por um LINAC específico, e suas propriedades de divergência num meio equivalente a água. Já o cálculo da dose de feixes clínicos é dividido em pequenos *beamlets* e o processo de convolução é assim aplicado, a distribuição de dose final é obtida pela superposição da dose calculada pela convolução dos fotões e electrões dos *beamlets* individuais.

Com a TC de planeamento, o volume a ser tratado é dividido em *voxels*, onde um valor de densidade electrónica é associado a cada um deles. Sendo assim, o cálculo de dose volumétrica é obtido pela divisão do volume do paciente numa matriz 3D de *voxels*, e os *kernels* de dose são ponderados para a densidade real dos tecidos do paciente (57).

Método de Monte Carlo (MC)

O método de Monte Carlo (MC) é uma categoria de algoritmos computacionais que utiliza uma amostra aleatória de uma distribuição de probabilidade conhecida para resolver problemas físicos e matemáticos complexos. Ou seja, o método utiliza um modelo estocástico e um gerador de números aleatórios para criar a amostra da função de densidade de

probabilidade que representa o processo físico do fenómeno a ser avaliado. Quando utilizado para transporte de radiação, esta ferramenta simula o transporte de partículas carregadas e não carregadas no meio. Assim, um conjunto de histórias de partículas é apresentado, sendo resultado de uma sequência de eventos de cada uma delas, simulando quando uma partícula muda sua direção, podendo perder energia e gerar partículas secundárias.

As simulações de MC têm sido amplamente utilizadas para estudar e estimar grandezas dosimétricas como, por exemplo, a dose absorvida. Os dados obtidos são comparados aos dosímetros de referência, contribuindo para o entendimento dos fatores de perturbação gerados pelos dosímetros, quando estes são inseridos no meio de medidas, bem como da deposição de dose em meios não homogêneos, além do cálculo de distribuições de dose em simulações de tratamentos de radioterapia.

O método MC é considerado como o método numérico aprimorado para estudos que envolvem radiação, e a qualidade dos resultados está diretamente relacionada com a exatidão do modelo de transporte e com as bibliotecas de dados associados à seção de choque das partículas transportadas (ou seja, as seções de choque caracterizam a trajetória da partícula, o caminho percorrido entre eventos de interação sucessivos, a perda de energia e a deflexão angular de cada evento (58).

Apêndice 4- Abstract ESTRO2022

3D Portal Dosimetry for extreme hypofraction: pre-treatment and *in vivo* verification

Authors: Mariana Pereira, Joep Stroom, Ariana Rocha, Carlo Greco, Sebastiaan Nijsten

Keywords: Portal dosimetry, hypofractionated radiotherapy, *in vivo* verification

Purpose: The standard gamma-analysis for individual plan QA can be difficult to interpret and its clinical relevance is doubtful¹. Deviations from clinical objectives of a patient-specific plan are readily understandable by DVH-based portal transit dosimetry. The purpose of this work is to demonstrate the feasibility of the MAASTRO portal dosimetry solution² for 3D dosimetric verification of extreme hypofractionated VMAT treatments, using DVH metrics.

Material/Methods: EPICoreMedPhys (ECMP, MAASTRO) software was used for 3D dose verification based on measured energy fluency with an aS1200 Varian EPID without (*pre-treatment*), and with a phantom (*in phantom*) or patient in the beam (*in vivo*). A 3D dose was reconstructed with ECMP using a Monte Carlo code (XVMC) and compared to the 3D dose calculated by the TPS (AAA, Eclipse). The *in phantom* tests were performed using the ArcCheck cylindrical phantom. Thirty hypofractionated ($D_{fx} > 4\text{Gy}$) VMAT plans (13 Prostate, 5 Bone, 4 Brain, 4 Lymph Nodes, 2 Gynecologic, 1 Pancreas and 1 Lung) with 6 and 10 FFF beams were included. For each plan, the mean distance between opposing MLC leaves (mdMLC) was calculated and correlated with median dose differences ($\Delta D50$) between planned and reconstructed dose distributions for the VOI defined by the planned 50% isodose volume (VID50). For *in vivo* measurements, we selected 12 prostate treatment plans treated with 10 FFF beams, yielding 32 fractions *in vivo*. Average DVH differences ($\Delta D2$, $\Delta D50$ and $\Delta D98$) for the VID50 VOI, targets and OARs were determined.

Results: Table 1.A shows our pre-treatment and *in phantom* results. Substantial dose differences were found for small (mdMLC $< 1\text{cm}$) and highly modulated fields, yielding an average $\Delta D50$ for VID50 of $-4.7 \pm 2.8\%$ and $-2.4 \pm 1.7\%$, respectively, which can go (partly) unnoticed when using gamma passing rates. Geometric and dosimetric calibration

of these very small leaf distances is complicated, so for further analysis we concentrated on our hypo-fractionated prostate treatments with a somewhat larger mdMLC of 1-2cm. Table 1.B still shows small systematic dose differences (<2% underdose) for *in phantom* prostate measurements, still explainable by minimal errors in leaf settings like DLG. For *in vivo* measurements, mean underdosage increases to about 5%. These dose differences are also visible in the DVHs shown in Fig.1. Apart from tissue inhomogeneities, anatomical changes and set-up errors that take effect during patient's treatments, we are currently investigating whether the extra 3% underdose might be due to residual uncertainties in the transit EPID dose conversion itself.

Conclusion: Our portal dosimetry of extremely hypofractionated RT shows that measured dose deviations increase with decreasing leaf distances used in the plan. The very small segments can cause on the one hand true underdosages due to calibration inaccuracies, and on the other hand increase the inaccuracy of the portal dosimetry model needing adjustments.

References

1. Nelms BE et al. Med Phys. 2011;38(2):1037-44.
2. Nijsten SM et al. Med Phys. 2007;34(10): 3872-84.

Table 1. Statistics of DVH-based portal dosimetry measurements for (A) 30 hypofractionated VMAT plans (13 Prostate, 5 Bone, 4 Brain, 4 Lymph Nodes, 2 Gynecologic, 1 Pancreas and 1 Lung) with 6 and 10 FFF beam energies and for (B) 12 prostate VMAT plans with 10 FFF beam energy. Average differences (measured-planned) in near-maximum dose ($\Delta D2$), median dose ($\Delta D50$), and near-minimum dose ($\Delta D98$) are expressed as percentages of the prescribed dose and organized by the type of portal dosimetry verification method*. Coloring indicates the mean deviations from the planned dose (blue is underdose, red is overdose).

A. DVH-metrics for the VID50 VOI categorized by the mean distance between opposing MLC leaves (mdMLC).

mdMLC [cm]	< 1cm			1-2cm			2-3cm					
WORKFLOW	#Obs	< $\Delta D98$ >	< $\Delta D50$ >	< $\Delta D2$ >	#Obs	< $\Delta D98$ >	< $\Delta D50$ >	< $\Delta D2$ >	#Obs	< $\Delta D98$ >	< $\Delta D50$ >	< $\Delta D2$ >
(1) PreTreatment	12	-8.4	-4.7	-1.1	14	-6.4	-1.1	0.6	5	-3.0	-2.0	1.2
(2) InPhantom	8	-2.7	-2.4	0.5	11	-1.9	-0.9	1.4	4	-1.8	-1.9	0.4
Grand Total	70	-4.0	-3.0	0.3	88	-4.8	-2.5	-0.5	38	-3.8	-4.7	-2.5

B. DVH-metrics for the CTV, PTV, VID50 VOI and selected OAR VOIs of portal dosimetry for prostate treatments.

WORKFLOW	#Obs	< $\Delta D98$ >	< $\Delta D50$ >	< $\Delta D2$ >
(1) PreTreatment	72	-1.7	0.6	0.9
CTV	14	3.1	-0.5	0.6
PTV	12	-5.8	-1.2	0.7
VID50	12	-6.4	-0.7	0.5
BLADDER	12	-0.9	-2.8	-4.3
RECTAL WALL	11	-0.4	-0.6	0.3
URETHRA WALL	11	-0.2	10.3	8.0
(2) InPhantom	9	-1.7	-0.8	1.4
FIELD	9	-1.7	-0.8	1.4
(3) InVivo	192	-2.1	-3.2	-3.4
CTV	34	-1.1	-5.1	-3.0
PTV	32	-5.2	-5.8	-3.2
VID50	32	-6.2	-4.8	-4.0
BLADDER	32	-0.1	-1.9	-4.8
RECTAL WALL	31	0.0	-2.0	-4.2
URETHRA WALL	31	0.0	0.8	-1.2
Grand Total	357	-1.7	-1.5	-1.0

* Portal dosimetry verification methods:

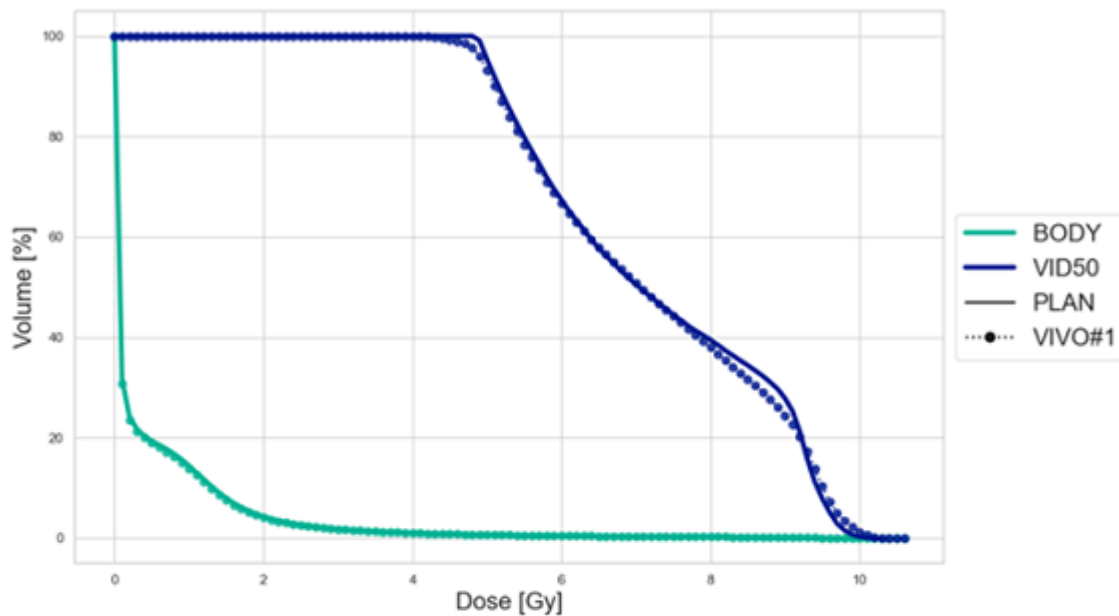
(1) 3D pre-treatment dose verification using **measured** pre-treatment portal images and dose reconstruction in the patient's planning CT scan.

(2) 3D *in vivo* dose verification using **measured** transit portal images and dose reconstruction in the **ArcCheck** phantom's planning CT scan.

(3) 3D *in vivo* dose verification using **measured** transit portal images and dose reconstruction in the patient's planning CT scan.

Figure 1. Dose-volume histograms (DVH) based on TPS and measured (A) *in phantom* and (B) *in vivo* dose distributions for particular VOIs of one prostate VMAT treatment (9 Gy × 5 Fractions).

A.



B.

