



Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

**Avaliação da margem do *PTV* em Tumores
Ginecológicos com irradiação dos Gânglios
Lomboaórticos, que realizaram *IMRT***

Mestrando: Andreia Sofia Barateiro

Orientadora: Professora Doutora Margarida Roldão

Coorientadora: Engenheira Física Filipa Leal Ribeiro

Mestrado em Radioterapia

Lisboa, 2012

Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

**Avaliação da margem do *PTV* em Tumores
Ginecológicos com irradiação dos Gânglios
Lomboaórticos, que realizaram *IMRT***

Mestrando: Andreia Sofia Barateiro

Orientadora: Professora Doutora Margarida Roldão

Coorientadora: Engenheira Física Filipa Leal Ribeiro

Júri:

Mestre Maria de Fátima Monsanto

Doutor Miguel Costa

Doutora Miriam Zarza

Mestrado em Radioterapia

(Esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2012

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Margarida Roldão, diretora do Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., pela paciência, disponibilidade e por ter facilitado o acesso aos dados necessários para realizar este projeto.

De seguida agradeço à Engenheira Física Filipa Leal Ribeiro, do serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., pela orientação, paciência e apoio dado ao longo de todo este processo.

Não poderia deixar de agradecer à Coordenadora do Mestrado em Radioterapia, Professora Coordenadora Fátima Monsanto, a todos os professores pelos seus contributos para o meu crescimento académico e pessoal.

Aos meus colegas de Mestrado que partilharam comigo o entusiasmo de percorrer esta caminhada, assim como pela sua boa disposição e companheirismo.

As minhas colegas e amigas Diana Braga, Liliana Carita, Carmen Souto e Conceição Simão, pelo incentivo constante e incondicional, pela paciência, apoio e amizade.

À minha família, incluindo os que já não se encontram entre nós, pois contribuíram para a construção daquilo que hoje sou. Destaque especial para a minha mãe e para o meu irmão. A minha mãe porque sempre me incentivou a crescer quer a nível pessoal quer a nível profissional, e porque sem a ajuda dela não me poderia ter envolvido neste novo projeto e finalmente ao meu irmão pela paciência e apoio incondicional.

Há vários anos atrás, poucos eram os físicos, que punham a possibilidade de modular a fluência do feixe e com esta conseguir um escalonamento de dose no volume alvo e ao mesmo tempo diminuir a dose nos órgãos de risco.

Neoplasias do Endométrio e do Colo do Útero sujeitos a irradiação ganglionar lomboaórtica possuem através da *IMRT* (Intensity Modulated Radiation Therapy) a oportunidade de conseguir obter uma melhor conformação de dose ao volume alvo e deste modo minimizar os danos nos tecidos são adjacentes.

Com a evolução desta técnica e as possibilidades que ela representa, e a introdução da *IGRT* (*Image Guided Radiation Therapy*) tem-se assistido à tentativa de diminuir as margens atribuídas na formação do *PTV* (*Planning Target Volume*) de modo a poupar os órgãos envolvidos assim como manter a sua funcionalidade.

O objetivo deste trabalho é avaliar a margem atribuída ao *PTV*, através dos dados dos desvios registados na Rede Mosaiq® versão 1.6, aquando do *Matching online*, executado diariamente antes do tratamento recorrendo a modelos específicos descritos por Van Herk *et al* e comparar com a margem de 1 cm, atribuída nesse momento no Serviço de Radioterapia do IPOLFG, E.P.E.

Foram recolhidos os dados referentes aos desvios obtidos para cada doente durante cada fração do tratamento e estes foram tratados estatisticamente. Aplicaram-se estes resultados aos modelos para cálculo de margens do *PTV* explorados neste trabalho.

Os resultados obtidos não se afastam muito do praticado nesta instituição ainda que haja capacidade para se fazerem alguns ajustes sobretudo no sentido longitudinal, que se afasta 0.1 cm, no pior cenário, do aplicado na instituição.

Palavras chave: *IMRT*, Erro sistemático e aleatório, Cálculo de Margens do *PTV*

Abstract

Several years ago, few physicists, would embrace the possibility of modulating the beam fluence and with that achieve a dose escalation in the target volume while the dose administrate to the organs at risk decreased.

Patients with endometrial and cervix carcinomas that undergo lombo-aortic irradiation with IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) , are more predisposed to achieve a better coverage of the volume and at the same time minimize the damage to the healthy tissue.

With the evolution of this technique, the possibilities it presents and the introduction of IGRT we have witnessed the attempt to reduce the margins to the PTV, sparing the organs and maintaining their functionality.

The objective of this work is to evaluate the margin of the PTV, through data acquired from the comparison of the DRR (Digital Reconstructed Radiography) images and the images acquired with OBI® throughout the treatment. The data was recorded in Mosaik, Version 1.6, during the online Matching, performed daily. To analyze this information we will use specific models described by Van Herk *et al* and compare it to the margin used in the Radiotherapy Service of IPOLFG, E.P.E.

The results obtained do not deviate much from the ones practiced by this institution. There is room to make some adjustments since in the longitudinal direction the deviation is slightly higher than expected.

Key words: IMRT, Systematic and Random errors, PTV margin recipes

Índice Geral

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE ABREVIATURAS	X
1. INTRODUÇÃO	- 1 -
2. OBJETIVOS	- 3 -
2.1 Objetivo Geral	- 3 -
3. NEOPLASIAS DO FORO GINECOLÓGICO	- 4 -
3.1. Anatomia	- 4 -
3.2. Cancro do Endométrio	- 6 -
3.2.1. Opções Terapêuticas	- 6 -
3.2.2. Protocolo Terapêutico	- 10 -
3.3. Cancro do Colo do Útero	- 12 -
3.3.1. Opções Terapêuticas	- 12 -
3.3.2. Protocolo Terapêutico	- 12 -
4. INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY	- 14 -
5. ERROS DE SET UP E CÁLCULO DE MARGENS	- 17 -
5.1. Erros Sistemáticos	- 17 -
5.2. Erros Aleatórios	- 18 -

5.3. Cálculo de margens	- 19 -
6. MÉTODOS DE AQUISIÇÃO DE IMAGEM	- 21 -
7. MATERIAIS E MÉTODOS	- 27 -
7.1. Seleção dos casos	- 27 -
7.2. Caracterização da Amostra	- 27 -
7.3. Protocolos de Aquisição de Imagem	- 29 -
8. RESULTADOS E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	- 32 -
8.1. Análise dos desvios registados e cálculo de margens	- 32 -
8.2. Efeito da correção dos desvios de posicionamento na cobertura do PTV dose absorvida pelos OAR	- 36 -
8.2.1. Análise da variação de dose no PTV	- 37 -
8.2.2. Avaliação da diferença de dose absorvida pelos OAR	- 40 -
9. CONCLUSÃO	- 43 -
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 45 -

Índice de Figuras, Gráficos e Tabelas

Figuras

Figura 3.1 – Anatomia do aparelho reprodutor feminino	- 5 -
Figura 3.2 – Drenagem linfática	- 5 -
Figura 4.1 – Distribuição de dose e configuração de campos com IMRT	- 16 -
Figura 6.1 – Impacto das incertezas geométricas na distribuição de dose em relação ao CTV	- 22 -
Figura 6.2 – Acelerador Linear, Clinac 2100 C/D, os 2 braços laterais pertencem ao sistema de aquisição de imagem OBI® ²¹	- 23 -
Figura 6.3 – Fantoma Cubo	- 24 -
Figura 6.4 – Placa Blade	- 25 -
Figura 6.5 – Fantoma Marcadore	- 26 -
Figura 7.1 – Imagem Lateral adquirida com OBI®	- 30 -
Figura 7.2 – Fusão entre DRR e imagem adquirida com OBI®	- 31 -
Figura 8.1 – Imagem Coronal	- 36 -
Figura 8.2 – Corte axial, cobertura do PTV	- 37 -
Figura 8.3 – HDV comparativo do plano original (PO) e da simulação em que não há correção dos desvios (SSC)	- 38 -
Figura 8.4 – Corte axial, cobertura do PTV no planeamento original (a) e simulação da não correção dos desvios (b)	- 42 -

Gráficos

Gráfico 7.1 – Distribuição por patologia	- 28 -
Gráfico 7.2 – Distribuição por idade	- 28 -
Gráfico 8.1 – Desvio médio Lateral	- 33 -
Gráfico 8.2 – Desvio médio Vertical	- 33 -
Gráfico 8.3 – Desvio médio Longitudinal	- 34 -
Gráfico 8.4 – Variação da cobertura do PTV	- 39 -
Gráfico 8.5 – Média da variação da cobertura do PTV quando comparamos o planeamento original com a simulação de um tratamento se correção de desvios	- 39 -
Gráfico 8.6 – Diferença da dose absorvida pelo Reto quando comparamos o Planeamento original com a simulação de um tratamento sem correção de desvios	- 41 -
Gráfico 8.7 – Diferença da dose absorvida pela Bexiga quando comparamos o Planeamento original com a simulação de um tratamento sem correção de desvios	- 41 -
Gráfico 8.8 – Média da diferença da dose absorvida no Reto e na Bexiga	- 42 -

Tabelas

Tabela 3.1 – Percentagem de recidivas locais, à distância e a taxa de sobrevida	- 8 -
Tabela 3.2 - Protocolo Terapêutico para Cancro do Endométrio	- 11 -
Tabela 3.3 – Protocolo Terapêutico para Cancro do Colo do Útero	- 13 -
Tabela 8.1 – Erro sistemático, aleatório e média	- 34-
Tabela 8.2 – Margens atribuídas ao PTV	- 35 -

Lista de abreviaturas

3DCRT – 3D Conformal Radiation Therapy (Radioterapia Conformacional 3D)

BRT – Braquiterapia

CBCT – Cone Beam Computed Tomography RT –

CR – Cirurgia

CT – Computed Tomography (Tomografia Computorizada)

CTV – Clinical Target Volume (Volume Alvo Clínico)

Dmax – Dose máxima

DRR – Digital Reconstructed Radiography (Radiografia Digitalmente Reconstruída)

EUA – Estados Unidos da América

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

GGL - Gânglios

HDV – Histograma Dose Volume

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

IGRT – Image Guided Radiation Therapy (Radioterapia Guiada por Imagem)

IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy (Radioterapia de Intensidade Modelada)

IPOFG – Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

kV - kilovoltagem

kVD – Kilovoltage detector (detetor de kilovoltagem)

kVS – Kilovoltage source (fonte de kilovoltagem)

MLC – Multileaf Collimator (Colimador Multilâminas)

OAR – Organs at risk (Órgãos de Risco)

OBI – On Board Imager

PI – Portal Image (Imagem Portal)

PO – Plano Original

PRV – Planning organs at risk volume (Volume de planeamento dos Órgãos de Risco)

PTV – Planning Target Volume (Volume Alvo de Planeamento)

QA – Quality Assurance (Controlo de Qualidade)

QT – Quimioterapia

RON – Registo Oncológico Nacional

RT - Radioterapia

RTE – Radioterapia Externa

SSC – Simulação do planeamento sem correção dos desvios

TNM – Sistema de classificação de tumores malignos

UM – Unidade Monitor

V_{40} – Volume de determinada estrutura que recebe 40 Gy

$V_{95\%}$ – Volume de determinada estrutura que recebe 95% da dose prescrita

1. Introdução

O principal objetivo no tratamento do cancro é o aumento do tempo de sobrevivência do doente, preservando o mais possível os aspetos estruturais e funcionais dos órgãos afetados assim como dos tecidos sãos adjacentes, conferindo deste modo uma maior qualidade de vida ao doente.

A Radioterapia é uma modalidade de tratamento que recorre ao uso de radiações ionizantes, estas não só afetam as células tumorais mas também as células saudáveis próximas à lesão, levando a que haja muitas vezes limitações na dose administrada.

Os avanços da tecnologia e a introdução de novas técnicas, como IMRT, têm ajudado a ultrapassar este problema¹.

A IMRT é uma técnica que consiste na combinação de dois conceitos importantes: o de planeamento inverso e de modulação do feixe de radiação. Enquanto num planeamento 3DCRT o dosimetrista tenta otimizar a sua distribuição de dose recorrendo a tentativa e erro para atingir os seus objetivos, em IMRT o processo é totalmente diferente. Com IMRT os objetivos são definidos inicialmente e um algoritmo de otimização vai analisar qual a melhor forma de os cumprir, possibilitando uma modulação do feixe que permite controlar a deposição de dose de forma interativa alterando os objetivos estabelecidos inicialmente bem como a sua prioridade. O aparecimento desta técnica levou a uma tentativa de escalonamento de dose e ao mesmo tempo da diminuição das margens atribuídas aos volumes a irradiar, devido à conformação ao volume que esta técnica permite e também aos métodos de aquisição de imagem diária.²

Em neoplasias ginecológicas é necessário proceder à irradiação da pelve, de modo a erradicar não só a doença primária, mas também possíveis focos de doença nos gânglios pélvicos. A toxicidade nos órgãos de risco que se encontram nas proximidades pode levar ao aparecimento de sintomas indesejáveis como obstrução intestinal, enterites, diarreia, cistites, retites entre outros. A IMRT consegue com uma distribuição heterogénea de dose, alcançada através do uso de vários feixes de fótons cuja intensidade vai variando ao longo do campo, restringir a área de maior concentração de dose ao volume alvo, poupando os órgãos de risco.³

Quando se torna possível a precisão na deposição de dose, surgem questões como a possibilidade de diminuição de margens atribuídas aos volumes alvo. Contudo estas

decisões devem ser muito ponderadas, pois a IMRT só por si não representa a solução para eliminar todas as incertezas associadas a um tratamento de RT. Pelo contrário, com esta técnica o volume total de irradiação é bastante inferior e o escalonamento de dose é maior quando comparado ao de um planeamento conformacional, pelo que qualquer erro quer de delimitação de volumes, de posicionamento ou subestimação de margens, tem um maior impacto no tratamento final do doente. É necessário adicionar técnicas de imagem, protocolos de aquisição das mesmas para garantir o sucesso do tratamento e um bom controlo de qualidade. São necessárias atribuir margens que garantam a irradiação total do nosso alvo e que essas margens contemplem os movimentos dos órgãos, os erros de set up e mesmo as características físicas do equipamento. Para tal existem na literatura vários modelos descritos que permitem avaliar as margens utilizadas em Radioterapia.

2. Objetivos

Com a introdução da IMRT no quotidiano da Radioterapia, surge a possibilidade de controlar a fluência de modo a obter uma distribuição de dose mais conformacionada ao volume alvo quando comparado com uma distribuição 3DCRT. Se adicionarmos as novas técnicas de imagem, para realização do *matching* das imagens planeadas com as imagens adquiridas no momento do tratamento, podemos ainda diminuir as margens atribuídas para formação do PTV e assumir que podemos realizar um escalonamento de dose na área tumoral.

Contudo é de salientar que os erros sistemáticos e aleatórios, inter e intrafração continuam a existir e como tal torna-se imperativo determinar a margem ideal a atribuir aquando da formação do PTV de modo a garantir o sucesso do tratamento.

Este trabalho surge da necessidade da instituição em determinar essa margem, não só porque já o tinha realizado um estudo semelhante para Nasofaringe mas também porque houve uma evolução das técnicas de irradiação e de aquisição de imagem. Com o evoluir da técnica na instituição e com a experiência adquirida foram surgindo questões sobre a possibilidade da redução da margem existente até ao momento na instituição.

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho consiste em avaliar a margem necessária para criar o PTV, em doentes com tumores ginecológicos com irradiação de cadeias ganglionares lomboaórticas e pélvicas, que realizaram IMRT. Esta avaliação é efetuada com base nos desvios obtidos diariamente através do sistema de imagem OBI®. Os dados serão utilizados posteriormente para cálculo da respetiva margem recorrendo às fórmulas de *Van Herck*^{4,5}.

3. Neoplasias do Foro Ginecológico

3.1. Anatomia

O aparelho genital feminino é composto por um conjunto de órgãos internos como os ovários, trompas de Falópio, útero, vagina e um conjunto de órgãos externos, vulva, pequenos e grandes lábios, meato uretral, as glândulas de Bartholin, abertura vaginal e o hímen (Figura 3.1 a) e b)).^{6,7}

O útero é um órgão em forma de pera invertida, oco, que surge do centro do períneo em direção à cavidade pélvica, situado entre a bexiga e o reto. O útero exibe uma zona de estrangulamento, denominado de istmo que divide o mesmo em corpo do útero, zona superior, e colo ou cérvix, zona inferior. As paredes do útero são revestidas pelo paramétrio, pelo miométrio composto por uma espessa camada de fibras musculares e pelo endométrio, formado por fibras musculares lisas. O endométrio responde a estímulos hormonais provenientes do estrogênio e da progesterona produzidos ao nível dos ovários. Elevados níveis destas hormonas no sangue provocam o espessamento do endométrio, preparando-o para a possível nidadação do óvulo, caso isto não aconteça dá-se uma descida abrupta dos níveis hormonais que indicam que é o momento de eliminar o óvulo e a membrana de revestimento, iniciando a menstruação⁷.

É ainda de extrema importância a drenagem linfática desta zona anatómica. Esta ocorre predominantemente através dos gânglios parametriais para os obturadores e ilíacos externos, seguindo a veia uterina para chegar aos ilíacos internos e os ligamentos uterosacrais para atingir aos gânglios sacrais. Pode ainda ocorrer drenagem através dos vasos que se ligam os ovários aos ilíacos comuns e aos gânglios para-aórticos (Figura 3.2).⁸

3.2. Cancro do Endométrio

Esta patologia representa cerca de 6% das neoplasias ginecológicas e tem uma maior incidência nos países industrializados, dos quais destacam-se os EUA e Europa Ocidental como sendo os de maior incidência.

Entre as neoplasias que afetam o sexo feminino é a quarta mais comum, após os tumores de mama, cólon e pulmão¹⁰.

Em Portugal a taxa de incidência, segundo dados do RON de 2005, é de 10,27/100000 e a taxa de mortalidade é 1,9/100000¹¹.

É uma patologia que se apresenta mais frequentemente após a menopausa, entre os 50 e os 70 anos, embora possam surgir casos em idades inferiores a 40 anos. São considerados fatores de risco a obesidade, menopausa tardia, diabetes, hormonoterapia, nuliparidade. Cerca de 97% são tumores do tipo epitelial com origem no endométrio mas com possibilidade de invasão do miométrio, de disseminação para os gânglios pélvicos e lomboaórticos assim como metastização à distância¹¹.

O prognóstico desta doença é definido através do estadiamento e da presença de fatores de risco. A FIGO utiliza o estadiamento cirúrgico e patológico para o carcinoma do endométrio¹².

3.2.1. Opções Terapêuticas

3.2.1.1. Cirurgia

A CR continua a ser a terapia de eleição neste tipo de patologias. Contudo neste caso esta pode não ter só um intuito curativo pois o estadiamento desta patologia é feito cirurgicamente. É efetuada uma cirurgia exploratória da cavidade abdominal, citologias, pode ainda ser necessária a realização de uma histerectomia radical assim como de uma linfadenectomia nos tumores de alto grau¹¹.

A CR de eleição é a Histerectomia Total com Salpingo-ooforectomia bilateral. A linfadenectomia pélvica e para-aórtica, embora a sua realização seja um pouco controversa, é utilizada como meio de estadiamento e pode ajudar a definir a necessidade ou não de terapia adjuvante. Estudos indicam que a realização de

linfadectomia embora possa aumentar a morbidade da CR, aumentando o risco de desenvolver linfedema permanente, pode proporcionar um ganho no que diz respeito à sobrevida global das doentes.¹³

A capacidade invasiva do tumor a nível ganglionar está relacionada com a invasão miometrial e ao grau de diferenciação dos mesmos. Estas doentes estão mais susceptíveis a recidivas o que leva à introdução de terapêuticas adjuvantes como a Quimioterapia e a Radioterapia de modo a consolidar o controlo tumoral.

3.2.1.2. Radioterapia

A RT é uma opção terapêutica essencial quer no controlo não cirúrgico da doença quer no tratamento adjuvante dos tumores ginecológicos.

A RT como tratamento de primeira linha e exclusivo representa uma oportunidade de controlo da doença em casos de tumores irresssecáveis, de doença localmente avançada ou em situações em que a morbidade provocada pela cirurgia seja extremamente alta¹¹.

Doentes que sofrem desta patologia podem ser sujeitos a radioterapia externa, opção terapêutica que consiste na administração de radiações ionizantes cuja fonte de radiação é externa ao doente, para tal utilizam-se equipamentos específicos como os aceleradores lineares; ou a braquiterapia, cujo tratamento consiste na inserção da fonte radioativa selada dentro ou próxima ao local de tratamento.

Estas técnicas podem ser utilizadas como terapêuticas adjuvantes. Alguns estudos realizados, como é o caso do PORTEC 1 e 2 e do GOG-99, indicam que o papel da radioterapia é importante ao nível do controlo das recidivas locais mas não previne recidivas a longo prazo nem altera significativamente a sobrevida dos doentes¹³ (Tabela 3.1).

O PORTEC 1, estudo destinado a determinar a importância da RTE pélvica adjuvante na melhoria do controlo locoregional e da taxa de sobrevida. A elegibilidade para este estudo baseou-se no estadiamento patológico, nomeadamente os pacientes de Grau 1 com invasão profunda miometrial, Grau 2 com invasão miometrial e Grau 3 com invasão superficial. Após histerectomia 714 doentes realizaram RTE pélvica, não foi administrada BRT vaginal. Segundo este estudo a RTE pélvica reduziu as recidivas

locoregionais mas não previne recidivas a longo prazo e não altera significativamente a sobrevida dos doentes. Por sua vez o GOG-99 envolveu 448 pacientes com cancro do endométrio em estadios IB, IC e doença oculta. Após a cirurgia as pacientes realizam RTE em toda a pelve ou são colocadas em observação. Os resultados são em tudo semelhantes aos do PORTEC 1. O PORTEC 2 derivou dos resultados apresentados pelo PORTEC 1 que afirmavam que as pacientes de risco intermédio apresentavam melhor controlo local quando a RTE era adicionada às opções terapêuticas mas ainda assim apresentavam recidivas na vagina em cerca de 75% dos casos. Este estudo pretendia analisar se BRT era suficiente para prevenir recidivas vaginais nestes pacientes. Foram incluídas 400 pacientes com idades superiores a 60 anos com doenças nos estadios IC (Grau 1 e 2), IB (Grau 3) e IA (excepto Grau 3). As doentes iriam realizar RTE ou BRT. Os resultados mostram-nos que aos 3 anos não foram observadas diferenças significativas no que diz respeito às recidivas vaginais ou pélvicas mas a BRT apresenta melhores resultados quanto à qualidade de vida e à toxicidade associada ao tratamento¹⁴.

Segundo os mesmos estudos, doentes com carcinoma endometrial em estadios iniciais, de baixo risco não mostram benefícios em realizar radioterapia pélvica como terapia adjuvante. Já os doentes de risco intermédio mostram melhores resultados no controlo de recidivas locoregionais quando a BRT é introduzida como terapia adjuvante¹⁵.

Tabela 3.1 – Tabela representativa da percentagem de recidivas locais, à distância e da Taxa de sobrevida quando a RT é utilizada como terapia adjuvante¹⁰.

	Nº de doentes	Estadios e Graus incluídos no estudo	Recidivas Vaginais n (%)		Recidivas Pélvicas n (%)		Recidivas à distância n (%)		Sobrevida %	
			RTE	Obs	RTE	Obs	RTE	Obs	RTE	Obs
Creutzberg, et al (PORTEC - 1) (2000)	714	Estadio IB, Grau 1, ≥50% invasão; Grau 2, qualquer tipo de invasão; Grau 3, < 50% invasão	N=354 7 (2,3)	N=360 30(10,2)	N=354 4(2,0)	N=360 10(3,4)	N=354 24(7,9)	N=360 20(7,0)	N=354 81%	N=360 85%
Keys, et al (GOG-99) (2004)	392	Estadio IB, IC, IIA todos os graus	N=190 2(1,1)	N=202 13(6,4)	N=190 1(0,5)	N=202 5(2,5)	N=190 10(5,3)	N=202 13(6,4)	N=190 92%	N=202 86%

As doses administradas podem variar consoante o estadiamento da doença, as terapêuticas complementares a serem utilizadas, a técnica e a avaliação final da dose que poderá chegar aos órgãos de risco. Em doentes cujo planeamento seja feito em 3DCRT as doses administradas estão entre os 45 e 50.4 Gy mas permite ainda adicionar as doses resultantes do tratamento de BRT com alta taxa de dose^{16,17}. A BRT pode ser administrada exclusivamente e nesse caso a prescrição será de 3 frações de 7Gy cada. Se aplicada conjuntamente com a RTE e a aplicação for vaginal, a prescrição será de 2 frações de 5 Gy, segundo o protocolo utilizado no IPOLFG. No caso de não ser possível recorrer-se ao boost com BRT este poderá ser realizado numa outra fase de RTE, de aproximadamente 16 Gy⁸.

Quando a técnica utilizada é IMRT, a dose pode sofrer um escalonamento. Sendo que a dose prescrita para os gânglios lomboaórticos se mantém nos 45 Gy, em relação à doença macroscópica são administrados *boosts* que atingem os 60 a 70 Gy, encontrando-se este valor dependente da análise do *HDV*, que nos indica a relação entre o volume irradiado dos órgãos de risco e a dose recebida pelos mesmos.

3.2.1.3. Quimioterapia

A QT é uma terapia sistémica que consiste na utilização de um ou mais componentes químicos que visam atingir populações de células em diferentes fases do seu ciclo celular, promovendo a apoptose.

Como já foi mencionado esta pode ser utilizada em exclusivo ou juntamente com a CR e a RT e pode ser classificada quanto à sua finalidade como: curativa, adjuvante, neoadjuvante e paliativa. Curativa quando o objetivo é o controlo tumoral total; adjuvante se for administrada após a cirurgia de modo a controlar a probabilidade de metástases à distância através da esterilização de células locais residuais; neoadjuvante se o objetivo for a redução tumoral parcial para que posteriormente se possa realizar radioterapia ou cirurgia; paliativa se a intenção for melhor a qualidade de vida do doente¹⁸.

Em casos de adenocarcinomas de células claras e de carcinomas é normal recorrer ao uso de Carboplatina/Paclitaxel como terapia adjuvante, em outros tipos histológicos a escolha recai sobre os fármacos mencionados anteriormente ou Cisplatina/Doxorrubicina como quimioterapia adjuvante ou se necessário paliativa¹¹.

3.2.2. Protocolo Terapêutico

O protocolo terapêutico permite relacionar os critérios de diagnóstico e estadiamento de cada patologia, e criar um algoritmo de tratamento das doenças com as respectivas abordagens/modalidades, as doses adequadas e os mecanismos para o acompanhamento clínico em relação à efetividade do tratamento e a supervisão de possíveis efeitos adversos. Na tabela 3.2 podemos observar possíveis protocolos adotados no tratamento de cancro do endométrio^{11,19}. Esta tabela pretende proporcionar um enquadramento geral das opções terapêuticas disponíveis para esta patologia.

Tabela 3.2 – Tabela resumo dos possíveis protocolos terapêuticos adotados consoante o estadiamento para cancro do endométrio^{11,19}.

Estadiamento				Terapêutica
Figo 2009			Grade	
Estadio I	Tumor confinado ao corpo uterino	IA Invasão de menos de metade da espessura miometrial	G1	Vigilância
			G2	
			G3	
		IB Invasão de metade ou mais da espessura miometrial	G1	BRT vaginal
			G2	BRT vaginal ± RTE pélvica
			G3	BRT vaginal + RTE pélvica
Estadio II	Tumor invade o estroma cervical, mas limitado ao útero	G1	BRT vaginal + RTE pélvica	
		G2		
		G3		
Estadio III	Invasão local e regional	IIIA Invade a serosa e /ou anexos		BRT vaginal + RTE pélvica
		IIIB Invade a vagina e/ou paramétrio		
		IIIC Metástases ggl pélvicos e/ou para-aórticos	IIIC1 Metástases ggl pélvicos	BRT vaginal + RTE pélvica ± QT
			IIIC2 Metástases ggl para-aórticos com ou sem invasão dos ggl pélvicos	BRT vaginal + RTE pélvica + RTE Lombo-aórtica + QT
Estadio IV	Invasão da bexiga e/ou mucosa intestinal e/ou metástases à distância	IVA Invade bexiga e/ou mucosa intestinal		Terapêutica individualizada QT ± RTE
		IVB Metástases à distância, incluindo intra-abdominais e/ou ggl inguinais		

3.3. Cancro do Colo do Útero

O cancro do colo do útero é o segundo mais frequente dos tumores que afetam o aparelho reprodutor feminino.

Em Portugal a incidência, segundo dados de 2005, é de 8,77/100000.⁸ Cerca de 85% das neoplasias do colo do útero são carcinomas de células escamosas. Existem fatores de risco associados a esta patologia como a imunossupressão, valores alterados referentes ao marcador CA-125, múltiplos parceiros sexuais, iniciação da vida sexual precocemente¹¹.

O prognóstico desta doença encontra-se aliado ao estadiamento da mesma, ao tipo histológico e à existência de disseminação ganglionar. Ao contrário do estabelecido anteriormente quanto ao estadiamento cirúrgico no cancro do endométrio, no caso do cancro do colo do útero este é clínico e imagiológico¹⁹.

Atualmente o estadiamento é feito segundo dois sistemas, o TNM elaborado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e o FIGO.

3.3.1. Opções Terapêuticas

As terapêuticas disponíveis para esta patologia são muito semelhantes às já mencionadas para o cancro do endométrio. A abordagem é feita com base no estadiamento e *no performance status* do doente. Pode ser uma abordagem com recurso a uma única terapêutica ou pode se abordada de uma perspetiva multidisciplinar, utilizando uma combinação dentre CR, RTE, BRT e QT¹¹.

3.3.2. Protocolo Terapêutico

A tabela 3.3 representa os possíveis protocolos terapêuticos aplicados à patologia do colo do útero, segundo o estadiamento de cada paciente, e pretende deste modo estabelecer um enquadramento das opções terapêuticas disponíveis para cada um dos respetivos estádios.

Tabela 3.3 – Tabela resumo dos possíveis protocolos terapêuticos adotados consoante o estadiamento para a neoplasia de Colo do útero^{11, 13,19}

Estadiamento Colo do Útero				Terapêutica
Figo 2009			Grade	
Estadio I	Tumor confinado ao colo	IA Pré-clínico (diagnóstico histológico)	IA1 Invasão do estroma ≤3 mm em profundidade e ≤7 mm em extensão	CR
			IA2 Invasão do estroma ≥3 mm e ≤5 mm em profundidade e ≤7 mm em extensão	CR ou BRT com ou sem RTE
		IB Dimensões superiores ao estadio IA	IB1 Tumor ≤4 cm	CR+RT ou QT
			IB2 Tumor ≥4 cm	QRT+BRT
Estadio II	Carcinoma estende-se para além do colo mas não invade a parede pélvica e/ou a vagina	IIA	IIA1 ≤ 4cm de maior eixo não invade o paramétrio	CR+RT ou QT
			IIA2 >4 cm de maior eixo não invade o paramétrio	
		IIB Carcinoma invade o paramétrio	QRT+BRT	
Estadio III	Invade o 1/3 Inferior da vagina e/ou estende-se à parede pélvica	IIIA Invasão do 1/3 inferior da vagina	QRT+BRT	
		IIIB Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose e/ou rim que não funciona	QRT+BRT	
Estadio IV	Invasão da mucosa da bexiga e/ou reto, e/ou estende-se para lá da pelve	IVA Invade mucosa da bexiga e/ou do reto	QRT+BRT	
		IVB Metástases à distância, incluindo ggl inguinais	QT com possibilidade de RT para controlo da doença pélvica	

4. Radioterapia de Intensidade Modulada

A radioterapia externa tem vindo a evoluir ao longo dos anos. No início os planeamentos eram realizados em 2D, foram progredindo para 3D e posteriormente para *3DCRT*, isto é, uma forma de planeamento 3D mais conformacional ao volume alvo. Esta técnica permite que o tratamento seja mais individualizado, adaptando-se melhor às estruturas anatómicas de cada doente¹.

Recentemente surgiu uma forma mais complexa e sofisticada de *3DCRT*, a *IMRT*. Esta técnica permite modular a fluência do feixe recorrendo a sistemas de planeamento como o *Varian® Eclipse* que através do planeamento inverso vão atingir os objetivos pretendidos para cada planeamento, ou seja, melhor conformação da dose à forma do volume a irradiar, proporcionando ao mesmo tempo uma maior proteção dos tecidos sãos adjacentes²⁰.

Um dos conceitos base da *IMRT*, o planeamento inverso consiste fundamentalmente na definição de constrangimentos de dose pelo dosimetrista, com base em dados clínicos das tolerâncias dos órgãos. Atualmente, os sistemas de planeamento inverso, possibilitam a especificação de constrangimentos de dose/volume e limites de dose, sendo possível definir limites mínimos e máximos de dose para o *PTV*. Quanto aos órgãos de risco, especifica-se normalmente limites de dose para determinada percentagem de volume do órgão em causa, traduzidos posteriormente num histograma cumulativo².

A utilização desta técnica em ginecologia tem vindo a crescer, como se trata uma técnica complexa, implica uma preparação cuidada e a implementação de sistema de controlo de qualidade²¹. A delimitação dos órgãos e as margens dadas podem variar de acordo com os casos clínicos, os protocolos da instituição, ou mesmo com base nos métodos de posicionamento e reprodutibilidade implementados. Neste contexto, a definição de prioridades assume um papel fundamental no planeamento inverso, pois permite ao sistema direcionar o cálculo dosimétrico de acordo com as prioridades definidas com base num sistema de penalidades relativas à contribuição/peso do algoritmo²⁰. Assim, o cálculo dosimétrico vai gerar gradientes de dose resultantes desta competição entre as prioridades referentes à cobertura do volume alvo e referentes à proteção eficaz dos órgãos de risco adjacentes. Uma vez que estas prioridades não garantem necessariamente a proteção dos órgãos de risco adjacentes, será necessário adicionar uma margem ao órgão de risco, o designado

PRV, presente no ICRU 62²², melhorar as doses nos órgãos de risco sem no entanto afetar a uniformidade da distribuição no PTV (Figura 4.1 a), b), c))

A IMRT pode ser administrada recorrendo a várias técnicas, *Step and Shoot* e *Sliding Window*, cada uma delas com características distintas.

IMRT por *step-and-shoot* compreende a irradiação do volume alvo através de feixes de radiação de forma independente e que se sobrepõem progressivamente, sendo geralmente denominados de *beamlets* ou segmentos. Para cada segmento, é administrado um determinado número de UM, após a sua administração, dá-se o reposicionamento do MLC, ajustando-se às condições requeridas pelo próximo segmento. Após o sistema ter verificado, gravado e validado as novas condições do MLC, a irradiação é reiniciada. Durante esta técnica não há movimentação das lâminas ou do colimador durante a irradiação²³.

A maioria dos centros de radioterapia prefere trabalhar apenas com uma das formas de administração de IMRT de forma a diminuir os custos. Geralmente a preferência recai sobre a técnica *step and shoot*, uma vez que é menos complexa e acarreta menos recursos, quer a nível material quer a nível logístico, no que diz respeito ao controlo de qualidade e manutenção, dada a menor complexidade relativamente a técnicas como a *sliding window*^{23, 24}.

Esta técnica ao contrário da técnica de *step and shoot*, consiste na irradiação contínua à medida que as lâminas do colimador se vão movimentando em determinada direção, com velocidades independentes graças aos mini-motores que as movem. Durante a irradiação, *gantry* e colimadores permanecem estáticos, no entanto a sua complexidade advém da interdependência da posição das lâminas, velocidade, do aumento do número de UM e taxa de dose.

Dadas estas características técnicas, o *sliding window* é indicado para irradiação de perfis complexos, em tumores da nasofaringe e em tumores do colo do útero com irradiação de cadeias ganglionares por exemplo, onde é possível fazer *boost* integrado e modelar a dose tridimensionalmente²³.

Esta técnica exige um controlo de qualidade mais apertado devido à dificuldade de verificar os padrões reproduzidos pelas lâminas que se encontram em constante movimento e devido ao desgaste produzido por esse mesmo movimento.

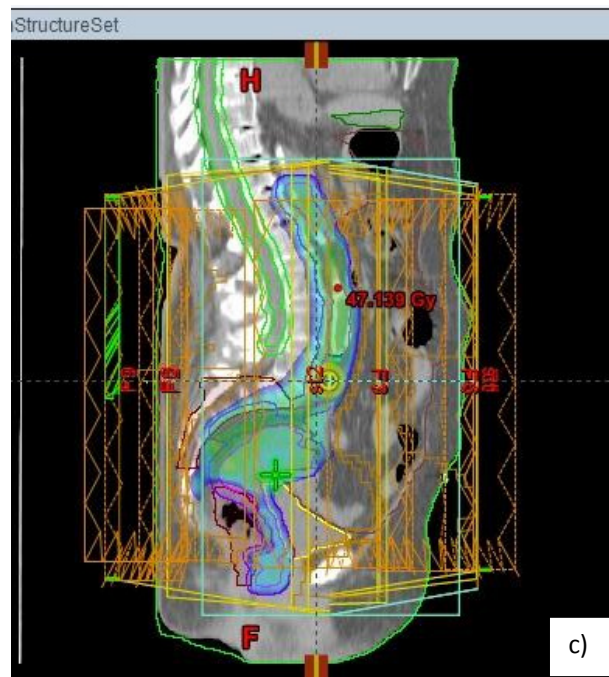
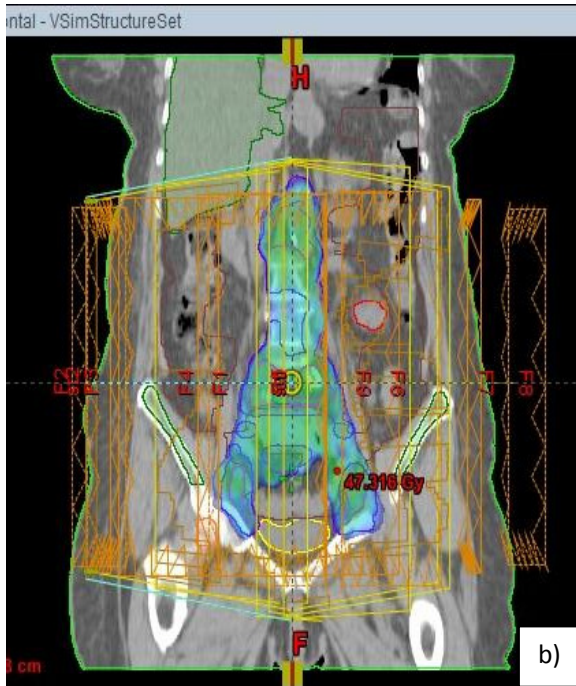
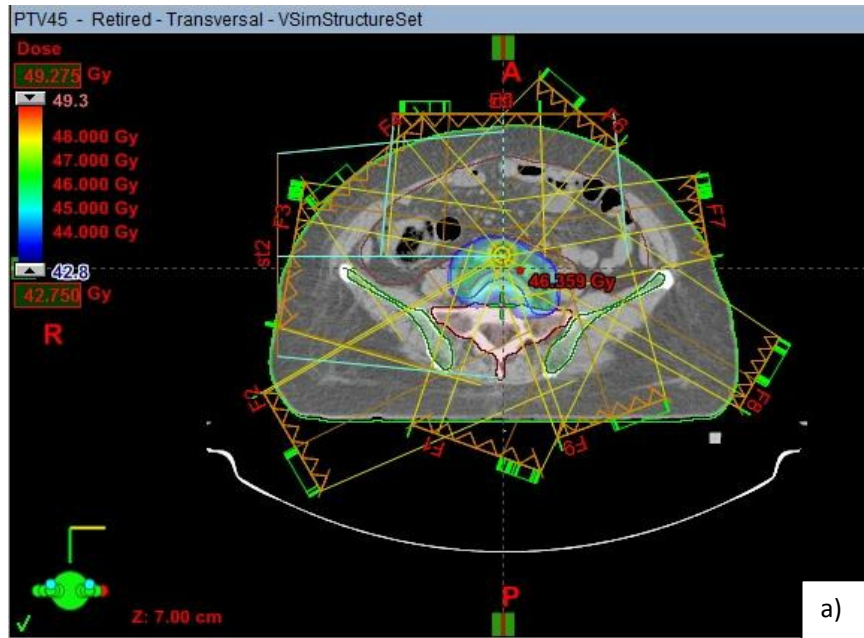


Figura 4.1 – Distribuição de dose e configuração de campos para um planeamento de IMRT para uma patologia ginecológica a) corte axial b) corte coronal c) corte Sagital

5. Erros de Set up e Cálculo de Margens

5.1. Erros Sistemáticos

Em RT, os erros de *set up* representam um desvio do paciente numa determinada direção que se repete ao longo de todo o tratamento. Estes erros no seu conjunto vão representar uma diferença ao nível da distribuição de dose devido à sua consistência. Estes são descritos através das seguintes equações:

m_{ind} (erro sistemático) é igual à média do erro de *set up* individual^{4,5}

$$m_{ind} = \frac{\Delta_1 + \Delta_2 + \dots + \Delta_n}{n} \quad (1)$$

n representa o número de frações por doente.

M_{pop} , erro médio global correspondente ao grupo em análise. Idealmente deveria ser 0^{3,23}.

$$M_{pop} = \frac{m_1 + m_2 + \dots + m_n}{P} \quad (2)$$

P representa o número de doentes.

Erro de *set up* global^{3,23}

$$\sum set\ up^2 = \frac{(m_1 - M_{pop})^2 + (m_2 - M_{pop})^2 + \dots + (m_n - M_{pop})^2}{(P - 1)} \quad (3)$$

A equação 1 representa o erro de sistemático médio de *set up* individual. Este é descrito pelo somatório dos erros de *set up* obtidos por imagem adquirida ao longo do tratamento, dividido pelo número de imagens adquiridas.

A equação 2 representa o erro de *set up* médio global, correspondente ao grupo em análise. Este parâmetro define-se como sendo o somatório das médias individuais, divididas pelo número de doentes. Este parâmetro, indicativo da eficácia de várias técnicas, deve refletir um valor aproximado a 0.

Na equação 3, definimos como erro sistemático da população a diferença dos quadrados das médias individuais e a média global, dividindo tudo isto pelo número de doentes. Para obter $\Sigma Set up$, basta executar a raiz quadrada do valor obtido.

5.2. Erros Aleatórios

Os erros aleatórios descrevem desvios que ocorrem interfração e que podem suceder em qualquer direção, durante a realização do tratamento. Este tipo de erros é influenciado, por exemplo, por alterações nos sistemas de imobilização e posicionamento e pelas movimentações dos órgãos. Quando é adotado um protocolo de *matching offline*, torna-se complicado tentar prever este tipo de erro em frações futuras e como tal é necessário incluir estas inconstâncias nas margens atribuídas.

Para obter o erro aleatório individual é necessário efetuar o quadrado da diferença entre a média e as variações de *set up* (Δ_i) para cada imagem adquirida. O resultado deve ser dividido pelo número de imagens adquiridas (n), menos 1. Posteriormente deve ser efetuada a raiz quadrada do resultado obtido^{4,5}.

$$\sigma_{ind}^2 = \frac{(\Delta_1 - m)^2 + (\Delta_2 - m)^2 + \dots + (\Delta_n - m)^2}{(n - 1)} \quad (4)$$

m representa a média individual.

O erro aleatório da população, representado na equação 5, é calculado através da média de todos os erros aleatórios individuais, assumindo para tal que o número de imagens adquiridas é sempre igual para todos os doentes^{4,5}.

$$\sigma_{pop} = \frac{\sigma_1 + \sigma_2 + \dots + \sigma_p}{p} \quad (5)$$

5.3. Cálculo de Margens

Quando tratamos doentes recorrendo à RT, existem certos passos e parâmetros que devem ser respeitados de modo a atingir o objetivo proposto. Para cada caso é prescrita uma determinada dose a ser administrada no volume tumoral, porém é necessário ter em conta a dose recebida por cada um dos órgãos sãos próximos da lesão. Estes valores devem ser registados ao longo do tratamento, para que possam ser reportados à posteriori. É de extrema importância que conceitos como volumes delimitados, doses prescritas e doses de tolerância, sejam definidos de forma inequívoca para que exista uma linguagem comum entre centros de investigação e tratamento. É neste sentido que a *International Commission of Radiological Units and Measurements* (ICRU) tem vindo a trabalhar, através de publicação de linhas orientadoras nos seus *reports*. Em radioterapia é impossível trabalhar sem ter conhecimento dos conceitos explícitos no ICRU 50, 62 e mais recentemente no 83^{16,22,25}.

Definir um objetivo terapêutico pode influenciar os volumes de tratamento assim como a dose prescrita. De acordo com o ICRU 62 para formar o PTV, que é definido como um conceito geométrico, que consiste na atribuição de 2 margens em torno do CTV. A margem interna, que tem em consideração as movimentações internas dos órgãos e do CTV e uma margem de *set up*, que tem em conta as incertezas do posicionamento do doente em relação ao feixe de irradiação²². Estas variações podem ser determinadas pela comparação das imagens realizadas durante o tratamento e as imagens reconstruídas digitalmente através do sistema de planeamento.

Os desvios encontrados durante um tratamento de RTE não só afetam a cobertura do PTV mas também os OAR próximos à lesão.

Existem vários modelos para calcular as margens atribuídas para formação do PTV. Atualmente estes modelos são descritos através de fórmulas simples que pretendem estimar a margem atribuída, *Antolak et al* utilizou um modelo de probabilidades de cobertura. *Craig et al* descreveu a relação entre a medida geométrica da cobertura do CTV e a probabilidade de controlo tumoral tendo em conta os erros sistemáticos e aleatórios. *Van Herk* utilizou a dose cumulativa mínima do CTV de modo a avaliar os desvios geométricos²⁶. Este modelo que visa que o CTV de 90% da população receba 95% da dose prescrita, baseia-se analiticamente numa relação de probabilidades de distribuições de dose tendo em conta diferentes desvios geométricos. É de salientar

que este modelo não teve em consideração parâmetros biológicos, erros rotacionais ou de alterações de forma dos volumes.

$$PTV = 2.5 \sum + 0.7\sigma_{pop} \quad (6)$$

Stroom et al desenvolveu um modelo semelhante, em que o objetivo da relação era que 99% do volume do CTV recebesse cerca de 95% da dose prescrita. Para cada paciente foi determinado o erro de *set up* médio e o desvio padrão da distribuição, que posteriormente permitiu calcular o erro aleatório e a média global. Se o *set up* de referência fizer parte da distribuição, a média global será próxima de zero. Este modelo foi validado recorrendo ao uso de informação dos desvios recolhidos em doentes com patologias do pulmão, colo do útero e próstata. Este modelo, quando aplicado à patologia ginecológica demonstrou que os desvios relacionados com o *set up* externo são de extrema importância, uma vez que a movimentação dos órgãos nesta patologia é inferior quando comparada com outras localizações, como é o caso da próstata. *Stroom et al* calculou margens na ordem dos 0,6 a 0,9 cm²⁷. Este modelo foi descrito por *Stroom et al*, e encontra-se representado na equação 7^{4,27}.

$$PTV = 2 \sum + 0.7\sigma_{pop} \quad (7)$$

Todos os modelos mencionados baseiam-se em dados pré-existentes como os comportamentos das distribuições Gaussianas, medições de penumbra em água, desvio padrão dos erros sistemáticos e aleatórios. Todos os desvios têm como pressuposto que os movimentos dos órgãos são movimentos rígidos e que não existe deformação dos volumes. Quando estes volumes são analisados através de uma perspetiva 3D e 4D a realidade é que essa deformação existe, contudo não existem ainda modelos para cálculo de margens que tenham esse fator em consideração²⁶.

A escolha dos modelos de *Van Herk* e de *Stroom* para a realização deste trabalho surge não só por serem os mais explorados na literatura mas também pela existência, na instituição, de um estudo semelhante mas aplicado a patologias de cabeça e pescoço onde foram utilizados estes mesmos modelos.

6. Métodos de Aquisição de Imagem

Os planeamentos de IMRT, assim como os de 3DCRT, têm por base a imagem da CT com o doente na posição de tratamento. O avanço tecnológico permite um maior leque de opções para delimitar o volume alvo e órgãos de risco, possibilitando assim, um tratamento mais rigoroso e preciso, deixando a delimitação do volume alvo de ser uma questão meramente anatómica.

Em IMRT a imagem tem um papel de grande relevo, não só é adquirida para a delimitação de estruturas e volumes no planeamento do tratamento mas também para a verificação do mesmo através do controlo de qualidade, para determinar e corrigir as variações em relação ao planeamento do tratamento e para estudos de *follow-up*.

Como já foi referido, o objetivo de introduzir novas técnicas como a IMRT é maximizar o controlo tumoral enquanto se minimiza os danos nos tecidos são adjacentes. Para aumentar o intervalo terapêutico são usadas margens mais pequenas entre o CTV e o PTV e desta forma, é conseguida uma maior conformação do feixe ao volume alvo.

Uma vez que a IMRT é uma técnica que prima pela precisão será oportuno associar-lhe IGRT, minimizando potenciais erros associados à movimentação do tumor e ao *set-up* do doente²¹. Assim, através da implementação de marcadores radiopacos, imagem portal, recorrendo ao OBI® que permite a aquisição de imagens 2D de kilovoltagem e também aquisição de CBCT, é possível monitorizar os desvios, comparando as imagens adquiridas às DRR, o designado *matching*.

A IGRT não é um conceito recente, embora tenha sido com a integração de sistemas de aquisição de imagem nos aceleradores lineares que esta tenha sofrido a sua maior evolução e adesão. Esta representa todos os processos em RT que utilizam a imagem para garantir: a correcta delineação dos volumes de interesse; a deposição de dose de forma precisa; e a avaliação da resposta ao tratamento.

A IGRT permite a aquisição de imagens antes, durante e após o tratamento. Estas imagens após uma análise cuidada permite-nos detetar possíveis erros, sistemáticos e aleatórios, que podem resultar na subdosagem do CTV e PTV e na sobredosagem dos OAR (Figura 6.1). Estes erros têm tendência a diminuir com o aumento do número de imagens adquiridas ao longo de todo o tratamento⁵.

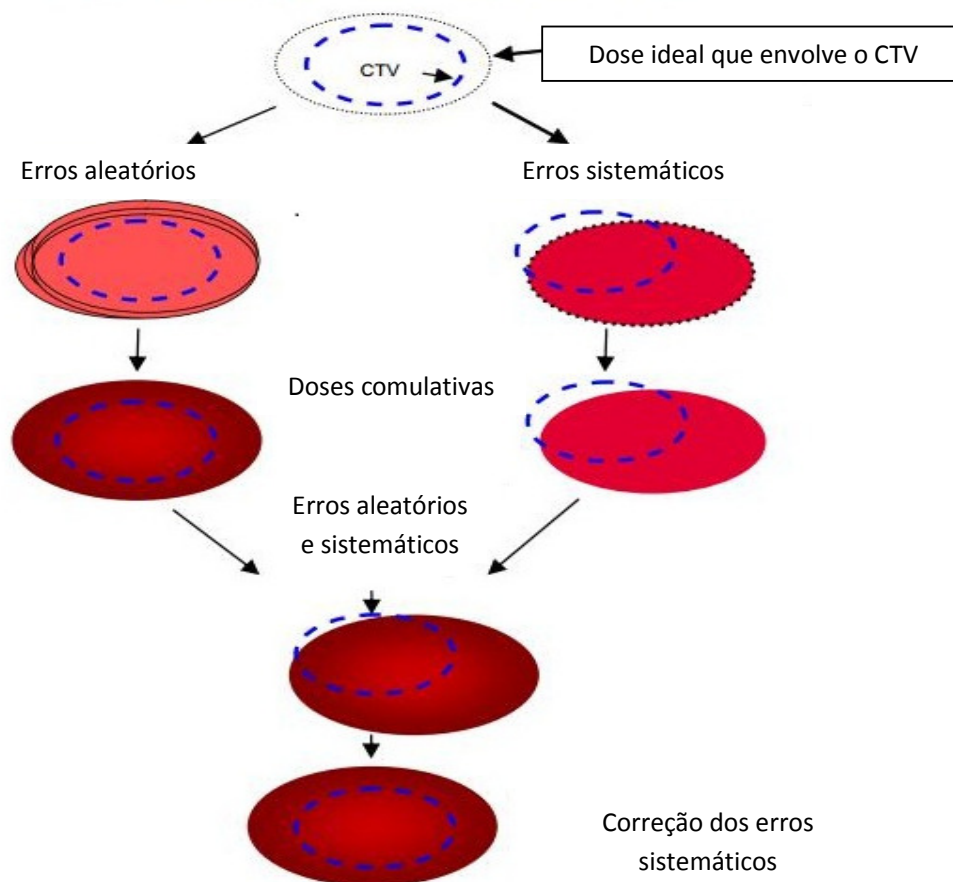


Figura 6.1 – Impacto das incertezas geométricas na distribuição de dose em relação ao CTV, demonstrando que os erros sistemáticos têm um maior impacto na cobertura do CTV – PTV⁵

No Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, as imagens de referência (DRR) são reconstruídas, pelo Sistema de Planeamento *Varian Eclipse®*, utilizando os cortes de CT adquiridos para planeamento. Posteriormente estas serão comparadas com as imagens adquiridas pelo OBI® (Figura 6.1) da *Varian Medical Systems®*. Este sistema está ligado diretamente ao acelerador linear através de dois braços em posições opostas que permitem a aquisição de imagens de Raios-X ortogonais. Um dos braços contém a ampola de Raios-X, o outro tem um painel detetor de silício amorfo. O OBI® permite a aquisição de imagem 2D de kV, 3D CBCT e fluoroscopia.



Figura 6.2 – Acelerador Linear, Clinac 2100 C/D, os 2 braços laterais pertencem ao sistema de aquisição de imagem OBI®²⁷

É de salientar que é imperativa a existência de um protocolo de controlo de qualidade para sistemas de imagem, que garantem um bom contraste e resolução da mesma. No caso concreto do OBI® devem ser realizados testes de controlo de qualidade diários e semanais. Estes testes e respetivas tolerâncias são baseados nas recomendações do *Task Group 142 report*²⁸.

O TG 142 baseia-se no TG 40 da AAPM de 1994. TG 40 é um documento de referência no que diz respeito aos testes de QA para aceleradores lineares utilizados para fins médicos.

Os últimos anos são uma representação da evolução tecnológica. Desde a publicação do TG 40 foram introduzidos nos novos aceleradores novos MLC, mandíbulas assimétricas, filtros dinâmicos, equipamentos de imagem portal, CBCT, IBO® e sistemas de gating respiratório. Estes novos parâmetros foram incorporados no TG 142 e foram apresentados novos testes de referência para o QA destes dispositivos. Estes testes estão divididos de acordo com a sua periodicidade (diários, mensais e anuais) e com a finalidade dos equipamentos, se estes vão realizar, estereotáxia, IMRT ou não²⁸.

Estas recomendações indicam-nos que os objetivos dos protocolos de QA são assegurar que as características dos equipamentos não se desviem das características dos mesmos no momento do comissionamento.

São muitos os fatores que podem alterar os parâmetros dos equipamentos, avarias mecânicas ou de *software* e alterações profundas de componentes dos mesmos. Todos estes fatores devem ser considerados aquando da implementação de um protocolo de QA. Os testes elaborados com o intuito de verificar se os parâmetros se encontram dentro das tolerâncias devem ser simples, rápidos, reproduzíveis e capazes de detetar variações menores que as estabelecidas pelos níveis de tolerância²⁸.

Alguns dos possíveis testes que podem ser executados consistem na verificação da correspondência do isocentro do acelerador com o isocentro do sistema de imagem, recorrendo ao uso de um fantoma Cubo (Figura 6.3). Para tal o kVS é colocado a 100 cm e o kVD a 50 cm em relação ao isocentro do acelerador, em modo QA seleccionamos uma imagem de setup kV . Adquirir a imagem, adicionar o retículo e medir a distância desde a marca radiopaca do fantoma até ao retículo para cada direcção. Repetir para as outras imagens ortogonais, registar o valor e analisar para confirmar que se encontra dentro dos valores de tolerância, neste caso ± 2.5 mm. Este fantoma permite ainda avaliar, através de imagens adquiridas previamente, se os desvios quando aplicados remotamente coincidem com o posicionamento final da mesa, sendo a tolerância nestes casos de ± 2 mm. Este teste pode ser realizado diária e semanalmente^{28,29}.



Figura 6.3 – Fantoma Cubo (Foto cedida pelo IPOLFG)

Outro parâmetro que podemos avaliar é se a distância medida no sistema de imagem corresponde à real, para tal utiliza-se uma placa *Blade* (Figura 6.4). Para realizar este teste posicionamos a gantry a 0° e colocamos o kVS a 100 cm e o kVD a 50 cm. Mede-se a distância entre a janela do kVS e o isocentro do acelerador, recorrendo aos lasers, esta distância deve ser $85.2 \text{ cm} \pm 2 \text{ mm}$. Colocámos a placa *Blade* sobre a

mesa, a uma distância de 100 cm e alinhamos com o retículo. Realizar este teste em modo QA, adquirir a imagem Antero-Posterior. Adicionar o retículo e medir a distância do centro da placa, que corresponde ao isocentro do acelerador, e o centro do retículo, que corresponde ao isocentro do sistema de imagem, a tolerância é de $\pm 1,5$ mm. Este teste apresenta uma periodicidade semanal²⁹.

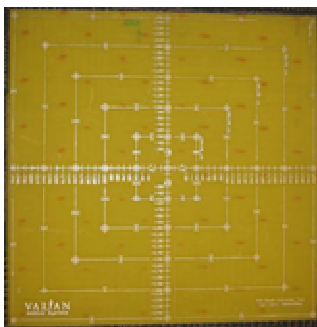


Figura 6.4 – Placa *Blade* (Foto cedida pelo IPOLFG)

Existem outros testes como por exemplo a avaliação da precisão dos movimentos dos braços do OBI®, a verificação da precisão do isocentro do OBI® com a rotação da Gantry e a avaliação do contraste e resolução espacial da imagem, que fazem parte do controlo de qualidade trimestral do OBI®,

A avaliação da precisão dos movimentos dos braços do OBI® baseia-se na verificação das condições mecânicas dos referidos braços e engloba o posicionamento do braço kVS e do braço kVD, a (100,0) e a (-50,0) respectivamente com a gantry a 270° e a 90°, respectivamente sendo efectuada a medição da distância do centro do kVS e do kVD ao isocentro da máquina, (todas estas distâncias têm uma tolerância de ± 2 mm), A verificação da precisão do isocentro do OBI com a rotação da Gantry, consta na utilização do fantoma Marcadores (Figura 6.4) que se coloca sobre a mesa e se alinha com o isocentro do acelerador com a ajuda dos lasers, sobre o qual se adquirem várias imagens com diferentes angulações de gantry e se verificam os desvios com as ferramentas do software (com tolerâncias de ± 2 mm).



Figura 6.5 – Fantoma Marcadores (Foto cedida pelo IPOLFG)

7. Materiais e Métodos

7.1. Seleção dos casos

A população do estudo foi definida como os casos de tumores ginecológicos que realizaram tratamento das áreas ganglionares lomboaórticas com IMRT no Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E., desde Janeiro de 2011 a Dezembro de 2011.

7.2. Caracterização da Amostra

A amostra é composta por 20 doentes, com idades compreendidas entre os 52 e os 84 anos. Foram escolhidas por serem as únicas doentes que iriam realizar imagens diariamente. E foram também das últimas doentes cujo registo dos desvio foi realizado na rede *Mosaiq@*, excluindo a introdução de possíveis erros com a introdução de novos softwares que se encontravam a instalação na altura.

As patologias contempladas neste estudo foram o cancro do endométrio e o cancro do colo do útero que se encontram ilustradas nos gráficos 7.1 e 7.2. Estas doentes realizaram 25 frações de 1,8Gy nos gânglios lomboaórticos, pélvicos e no tumor perfazendo um total de 45Gy. Adquirindo duas imagens por fração para cada doente, no final, foram adquiridas 1000 imagens com o propósito de registar os desvios existentes.



Gráfico 7.1 – Distribuição por patologia

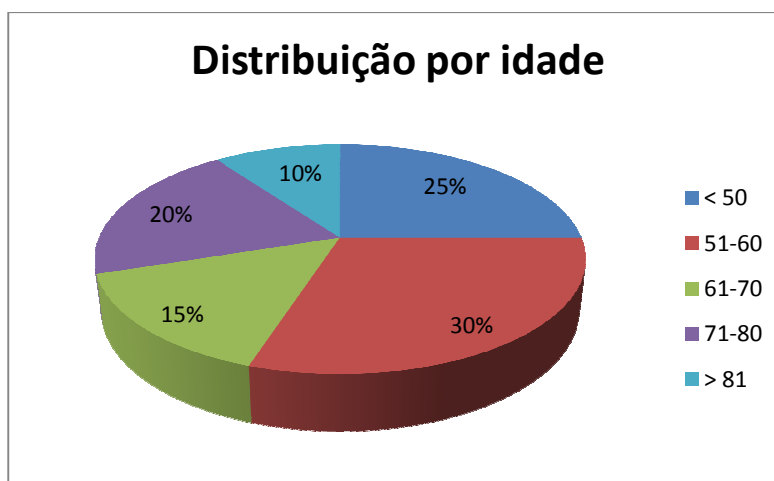


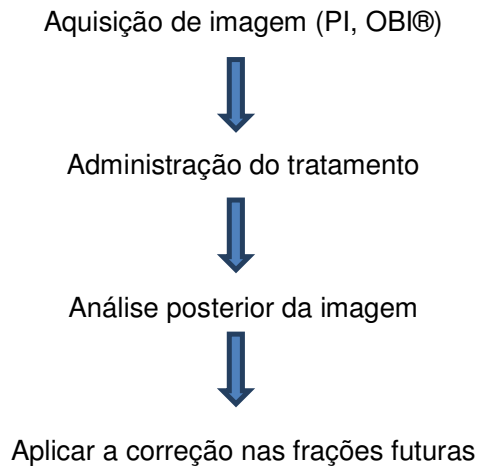
Gráfico 7.2 – Distribuição por idade

7.3. Protocolos de Aquisição de Imagem

O protocolo de imagem adotado é muito importante, pois não só permite verificar o posicionamento do doente ao longo do tratamento, como detetar possíveis erros de *set up* e como esses erros se comportam ao longo de um determinado período de tempo.

Existem vários protocolos que cada instituição poderá adotar consoante o tipo de técnica que está a desenvolver e o *workflow* do serviço. Os protocolos mais utilizados são o *Matching online*, *offline* e o misto.

O protocolo de matching offline traduz-se pelo seguinte fluxograma:



Este método permite reduzir o tempo do doente na unidade de tratamento, o número de imagens adquiridas e o erro sistemático³⁰.

O protocolo de *matching online* é um processo mais demorado pois exige a aquisição de imagens diárias e a análise das mesmas no momento³⁰. Contudo este processo permite não só a redução do erro sistemático mas também do erro aleatório, e pode ser esquematizado da seguinte forma:

Aquisição de imagem (PI, OBI®)



Análise da imagem



Aplicar a correção



Administração do tratamento

Neste momento, no Serviço de Radioterapia do IPOLFG, todos os doentes que realizam IMRT são sujeitos a aquisição diária de imagens através do OBI®. São obtidas 2 imagens ortogonais, 2D em kV, uma antero-posterior e outra lateral (Figura 7.1). Como não são utilizados marcadores fiduciais, o *matching* é realizado com base nas estruturas ósseas próximas à lesão (Figura 7.2). Se os desvios se encontrarem dentro do intervalo estipulado para o efeito, cerca de 1 cm, o doente realizará tratamento, se este sair fora do intervalo é solicitado ao Radioterapeuta a avaliação da situação, que poderá resultar no reposicionamento do doente e se o desvio se mantiver, no replaneamento do doente.

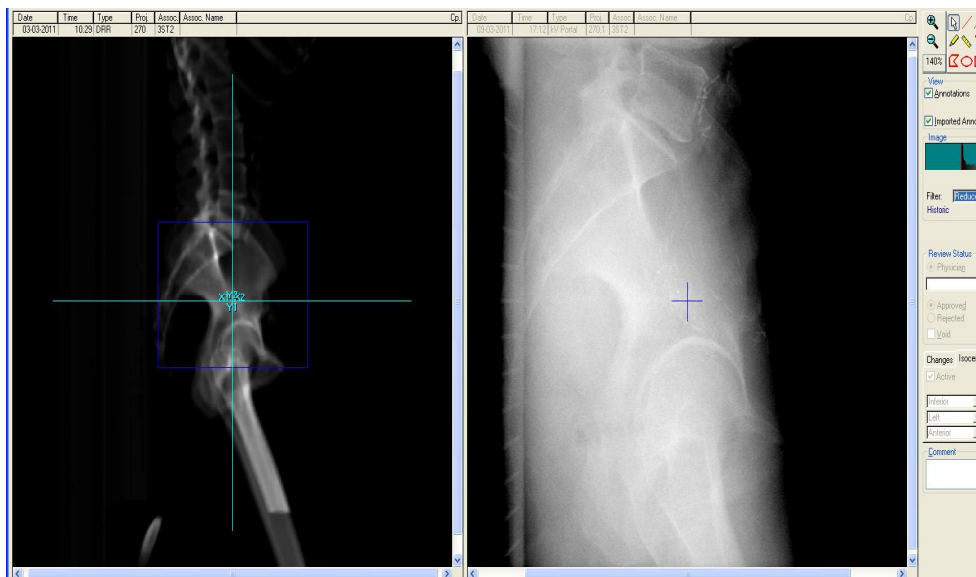


Figura 7.1 – Imagem lateral adquirida com o OBI®

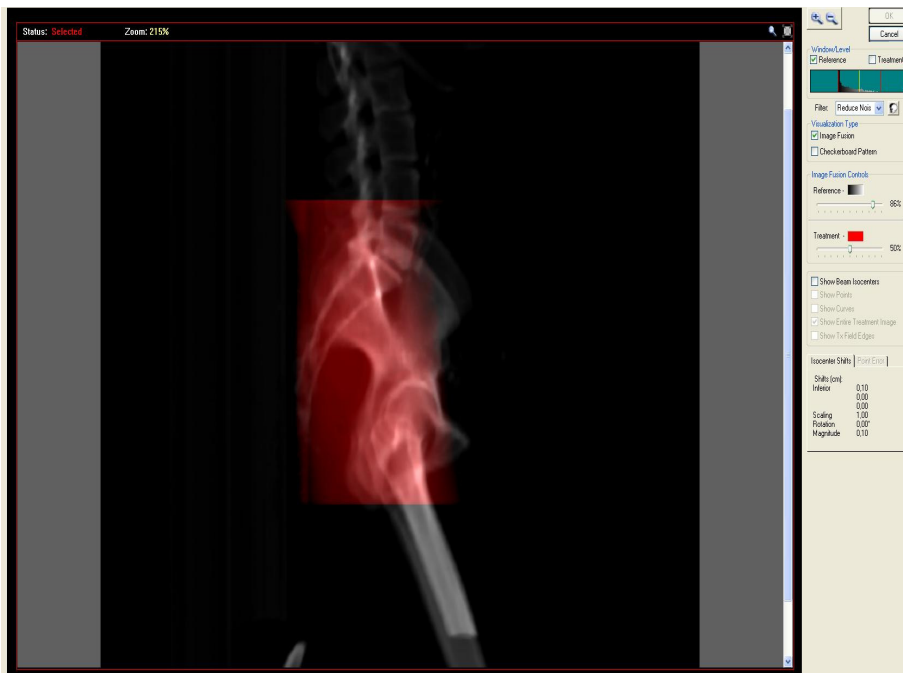


Figura 7.2 – Fusão realizada entre a imagem adquirida pelo OBI@ (a vermelho) e a DRR

Para a realização deste trabalho foi necessário o registo dos dados referentes aos desvios encontrados durante o *set up* dos doentes, ao longo de 25 frações.

Os dados adquiridos foram recolhidos utilizando o OBI@ em conjunto com a aplicação correspondente da *Varian Medical Systems*®. Após as estruturas estarem alinhadas corretamente os respetivos desvios foram registados na Rede *Mosaic*® e aplicados à mesa do acelerador de modo a ajustar o isocentro do tratamento.

Após a recolha dos dados foram realizados os cálculos, para a determinação da margem CTV – PTV adequada, com base nas equações 1-7.

De modo a demonstrar a importância dos protocolos de imagem implementados e de demonstrar as diferenças ao nível do planeamento dosimétrico caso não fossem aplicadas correções ao *set up* do doente, realizaram-se cópias dos planos originais e consequentemente foram recalculados de modo a simular a não aplicação dos desvios médios encontrados para cada doente. Permitindo deste modo a realização de gráficos de comparação do V95 e do Dmax para o PTV, e do V40 para o reto e bexiga uma vez que estes são os órgãos mais críticos em ginecologia.

8. Resultados e Discussão de Resultados

8.1. Análise dos desvios registados e cálculo de margens

Foram estudados os desvios obtidos no posicionamento diário de 20 doentes com cancro do endométrio e do colo do útero, com irradiação das cadeias ganglionares lomboaórticas. Foi realizada a análise dos desvios obtidos ao longo do tratamento, cada doente realizou 25 frações, resultando em 500 frações onde foram adquiridas, via OBI®, 2 imagens ortogonais, 2D de kilovoltagem.

O *matching* foi realizado utilizando as estruturas anatómicas próximas à lesão como referência.

Os dados recolhidos demonstram que os desvios médios são mais evidentes no sentido vertical e longitudinal (Gráfico 8.1; 8.2 e 8.3). Estes desvios apresentam valores máximos de: 0,59 cm no sentido lateral (eixo dos xx); 1,43 cm no sentido vertical (eixo dos yy) e 0,73 cm no sentido longitudinal (eixo dos zz).

No IPOLFG foram estabelecidos níveis de acção para a aplicação dos desvios em ginecologia. Todos os desvios inferiores a 1 cm são aplicados directamente pelos técnicos na unidade, se o valor for superior a 1 cm o médico responsável é chamado á unidade de tratamento e este, após a análise das imagens, decidirá se aplica o desvio naquele dia e se o doente realizará tratamento ou não. Nesse momento o médico irá analisar, juntamente com os técnicos da unidade as possíveis causas para um desvio tão pronunciado e decidirá se o doente realizará replaneamento ou não.

Todos os desvios indicados neste trabalho foram executados durante o tratamento com a devida autorização do médico responsável, sendo que os doentes mais problemáticos como é o caso do doente 19, que apresenta um desvio médio de 1,43 cm no sentido vertical, foram replaneados.

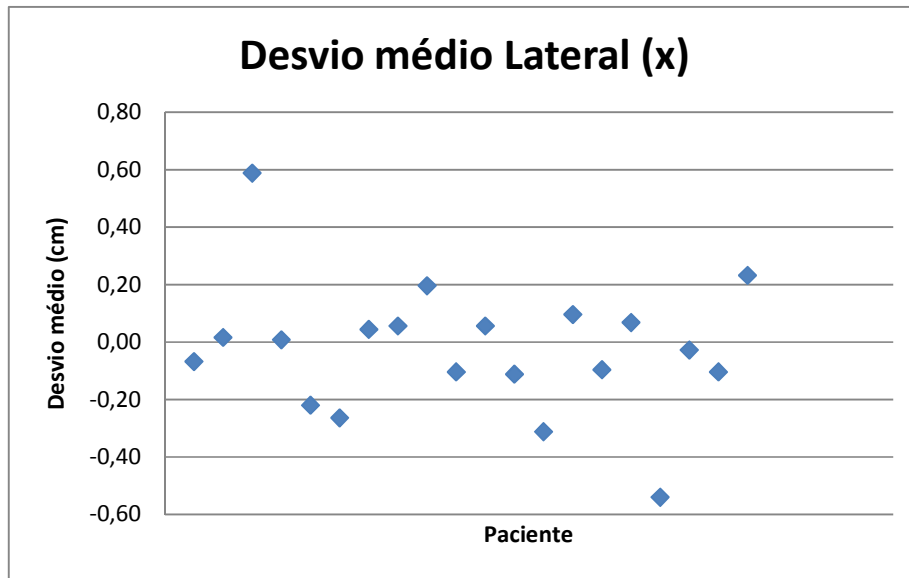


Gráfico 8.1 – Desvio médio lateral

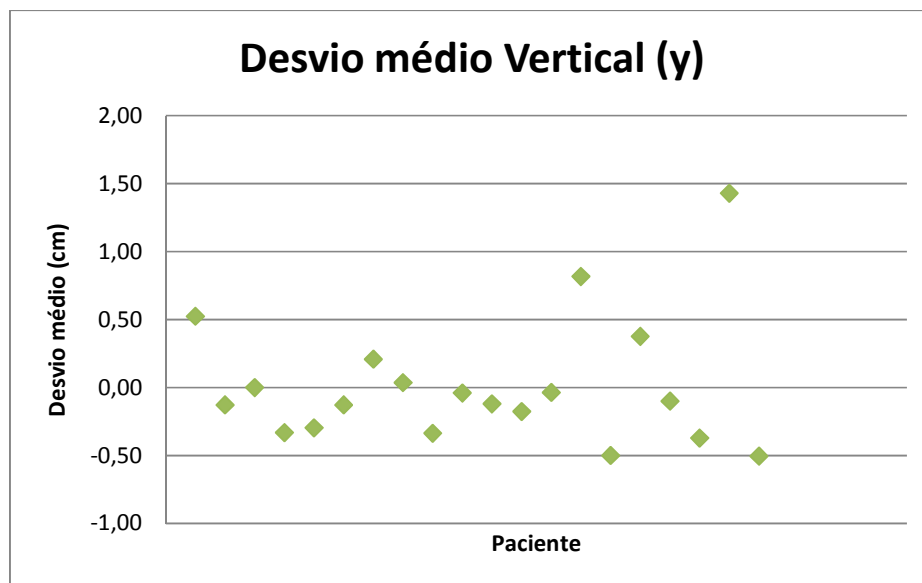


Gráfico 8.2 – Desvio médio vertical

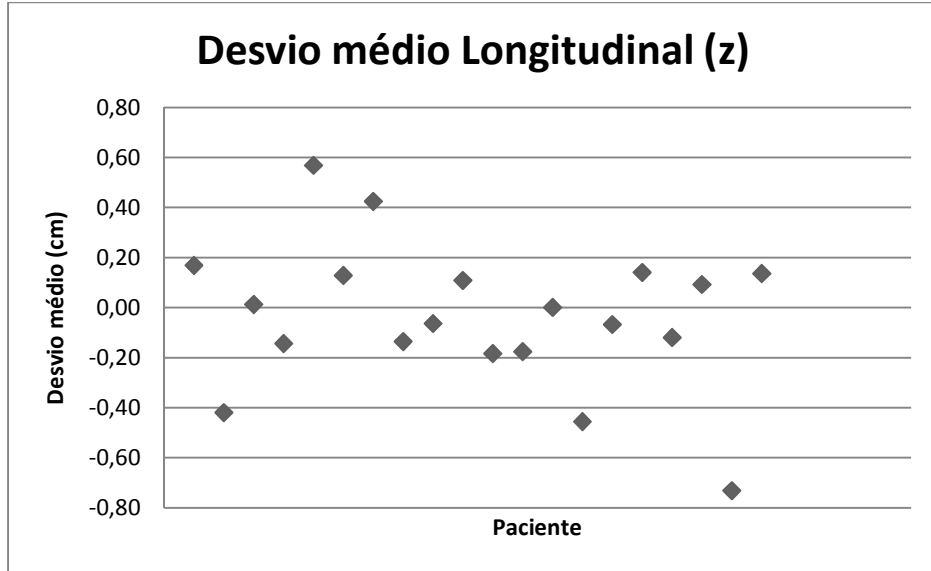


Gráfico 8.3 – Desvio médio longitudinal

Recorrendo às equações 1-5 obtemos os resultados apresentados na tabela 8.1 que descrevem o erro médio global (M_{pop}), o erro sistemático médio de *set up* ($\sum Set up$) e o erro aleatório da população (σ_{pop}).

Tabela 8.1 – Erros sistemático e aleatório, média em cm

	Lateral	Vertical	Longitudinal
M_{pop}	0.03	-0.05	0.06
$\sum Set up$	0.24	0.27	0.29
σ_{pop}	0.21	0.21	0.27

Utilizando os dados obtidos e aplicando as equações do modelo de *Van Herk et al*^{4,5}. Obtemos as seguintes margens para o PTV.

Tabela 8.2 – Margens atribuídas ao PTV

	Lateral X (cm)	Vertical Y (cm)	Longitudinal Z (cm)	Fórmula ^{4,15}	Autor
Margens	0.7	0.8	0.9	$2.5\Sigma + 0.7\sigma$	Van Herk
PTV	0.6	0.7	0.8	$2\Sigma + 0.7\sigma$	Stroom

Os desvios obtidos podem ter origem em diversos fatores, nomeadamente, as grandes dimensões de campo utilizadas para irradiar os gânglios lomboaórticos e o tumor (Figura 8.1).

As doentes que sofrem desta patologia, por vezes, perdem algum peso³¹ o que poderia explicar alguns dos desvios verticais, pois estes são posicionados de acordo com as referências tatuadas na pele, assim como a possibilidade de órgãos como a bexiga e o reto cujo volume pode variar interfração poderem influenciar o movimento do nosso PTV e dos órgãos próximos a este, quando se comparam tecidos moles. É de salientar ainda que o posicionamento da doente é muito importante, estas doentes são posicionadas em decúbito dorsal, com ajuda do *CombiFix*® para posicionar e estabilizar as pernas. Pequenos ajustes no posicionamento, como por exemplo a rotação das pernas, desvios ao longo da coluna, ou mesmo o posicionamento dos braços podem ser responsáveis por alguns dos desvios apresentados.

Antes de efetuado o estudo, no IPOLFG, as margens atribuídas ao PTV em doentes ginecológicas com irradiação ganglionar lomboaórtica eram 1 cm. Quando comparadas aos valores obtidos através deste estudo, estas não apresentam grandes diferenças. A maior diferença será a nível do deslocamento longitudinal, que sem mais dados disponíveis de momento, poderiam ser atribuídos a erros de posicionamento e de localização. Como já foi mencionado a localização e alinhamento é feito através de marcações externas tatuadas na pele das doentes, algumas destas doentes sofrem de excesso de peso o que pode dificultar o correto alinhamento diário, pois a pele pode estar um pouco mais acima ou abaixo consoante o dia de tratamento.

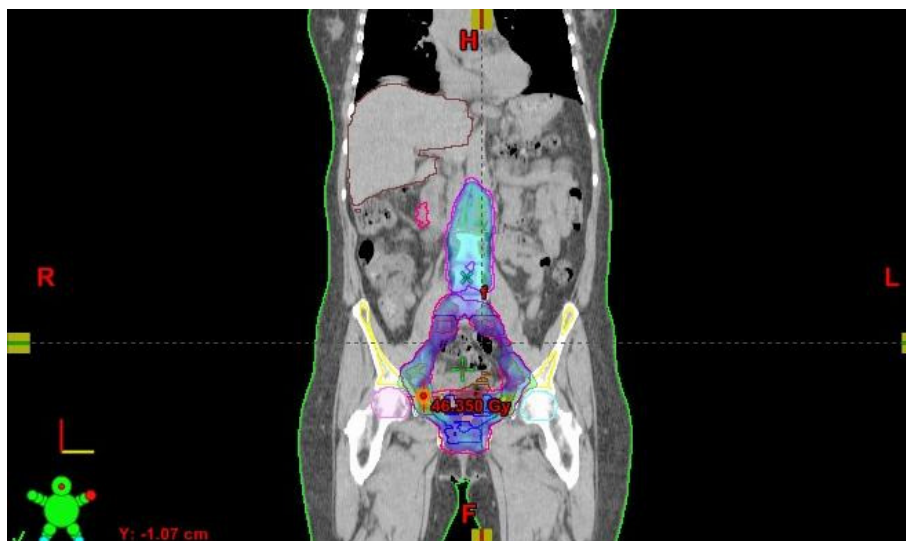


Figura 8.1 – Corte coronal representativo do tamanho de campo e distribuição de dose

8.2. Efeito da correção dos desvios de posicionamento na cobertura do PTV e dose absorvida pelos OAR

Recorrendo aos planeamentos originais realizados para cada uma das doentes e retirando às nossas coordenadas do isocentro o equivalente ao desvio efetuados na unidade, foi recalculada a dose e analisado o HDV de modo a efetuar uma comparação, entre o V95 no PTV e o V40 no reto e bexiga, de acordo com as recomendações do ICRU.

Esta simulação do que aconteceria se não fossem efetuadas as correções necessárias aos desvios, permite-nos ver se estamos a subdosear ou sobredosear os volumes mencionados. Esta variação pode implicar a existência de recidivas ou de efeitos adversos severos devido a irradiação excessiva dos OAR (Figuras 8.2 a) e b)).

Idealmente esta comparação deveria ser realizada recorrendo ao uso do CBCT. Seria realizado um CBCT todos os dias antes do tratamento, seriam delimitados os volumes e recalculado o planeamento com base nessas imagens. Contudo, seria complicado efetuar um CBCT todos os dias devido à dose em excesso que seria administrada ao doente e também devido ao *workflow* do serviço, uma vez que esta prática implica um aumento do tempo na unidade de tratamento.

Segundo N. Wen *et al* realizar um CBCT diário representa um aumento de dose entre 3 a 6 cGy, à pele, ou 4 a 9cGy no *Body*, por fração³².

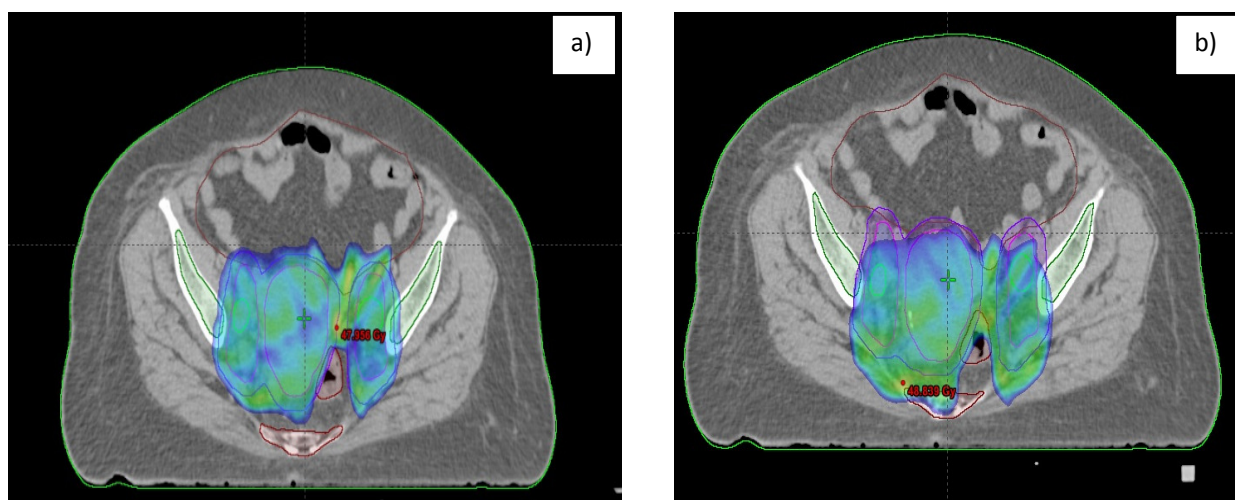


Figura 8.2 – Corte axial correspondente ao doente 19, cobertura do PTV. Desvios em cm (-0,10;1,43; -0.73) a) Planeamento original. b) Simulação da não correção dos desvios

8.2.1. Análise da variação de dose no PTV

Analisando o Gráfico 8.4 podemos concluir que a maior variação da cobertura do PTV está relacionada com a isodose de referência, dos 95%. É evidente que na grande maioria dos casos a cobertura do PTV pela isodose dos 95% é significativamente menor se não forem efetuadas correções dos desvios na unidade de tratamento. Podemos observar isso mesmo neste HDV de exemplo (Figura 8.3). A maior variação

observada é de -22,78%, confirmando-se a menor cobertura quando não há correção do posicionamento do doente. Quanto ao Dmax, a diferença máxima encontrada foi de 5,26%, indicando um aumento do ponto máximo de dose quando não são realizadas correções ao posicionamento.

É evidente que, ao analisarmos o Gráfico 8.5, a correção do posicionamento do doente na unidade de tratamento tem um efeito mais dramático na cobertura do PTV do que no máximo de dose alcançado em cada planeamento.

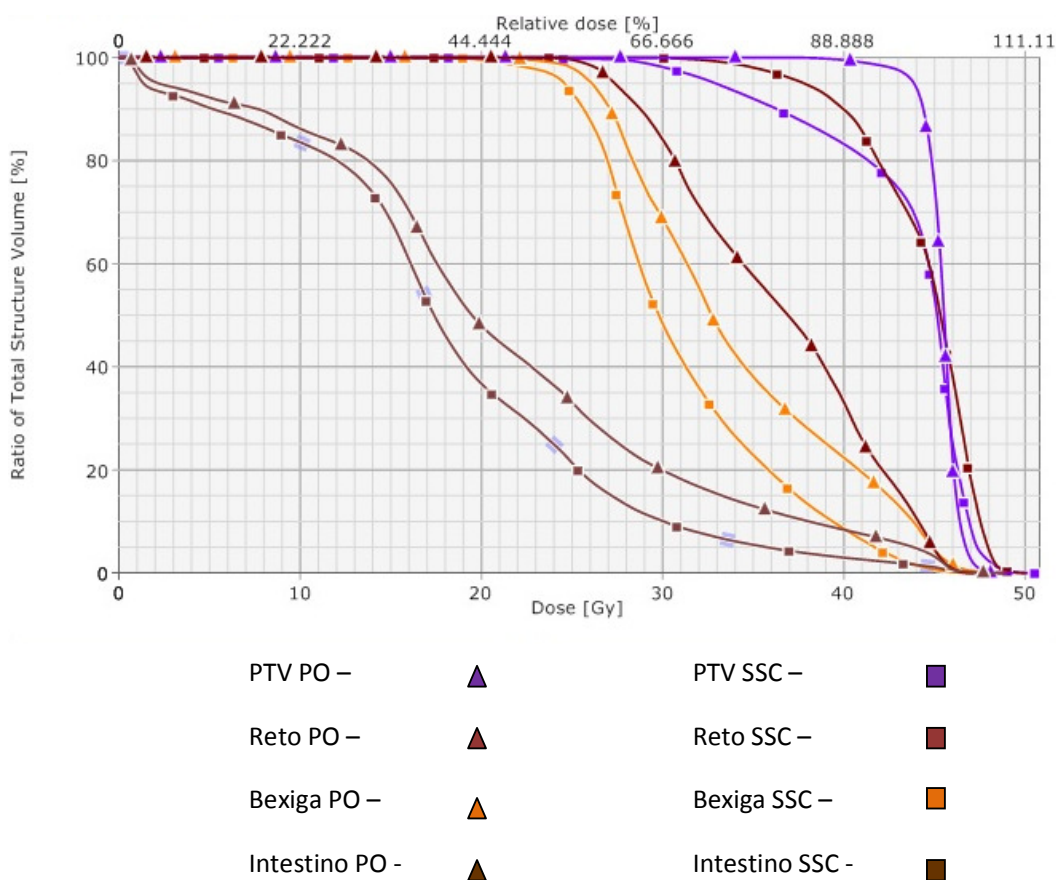


Figura 8.3 – HDV comparativo do plano original (PO) e da simulação sem correção dos desvios (SSC)

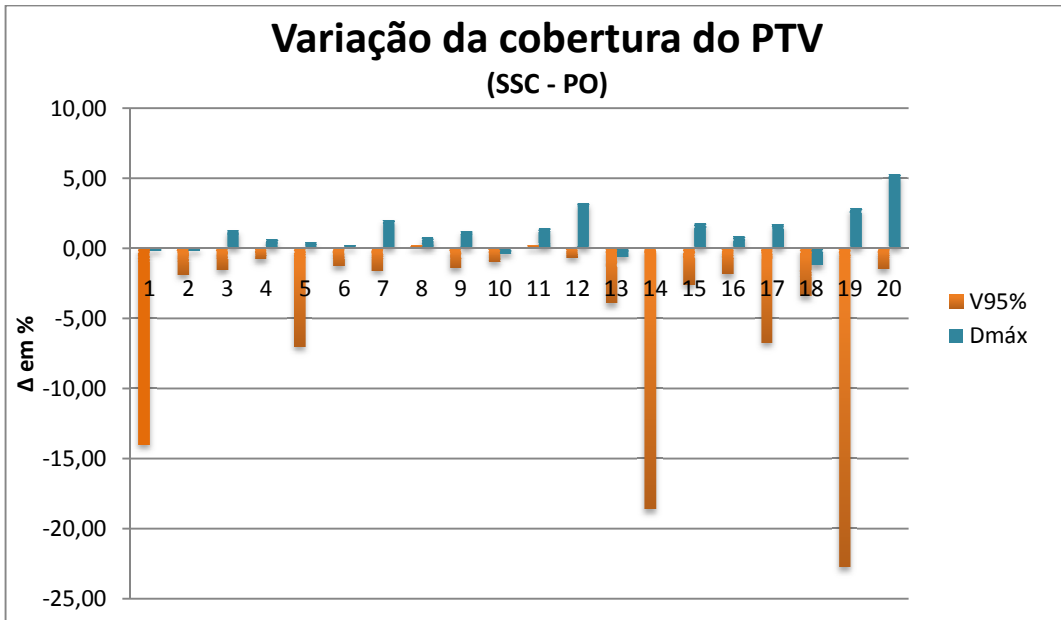


Gráfico 8.4 – Variação da cobertura do PTV quando comparamos o planeamento original com a simulação de um tratamento sem correção de desvios.

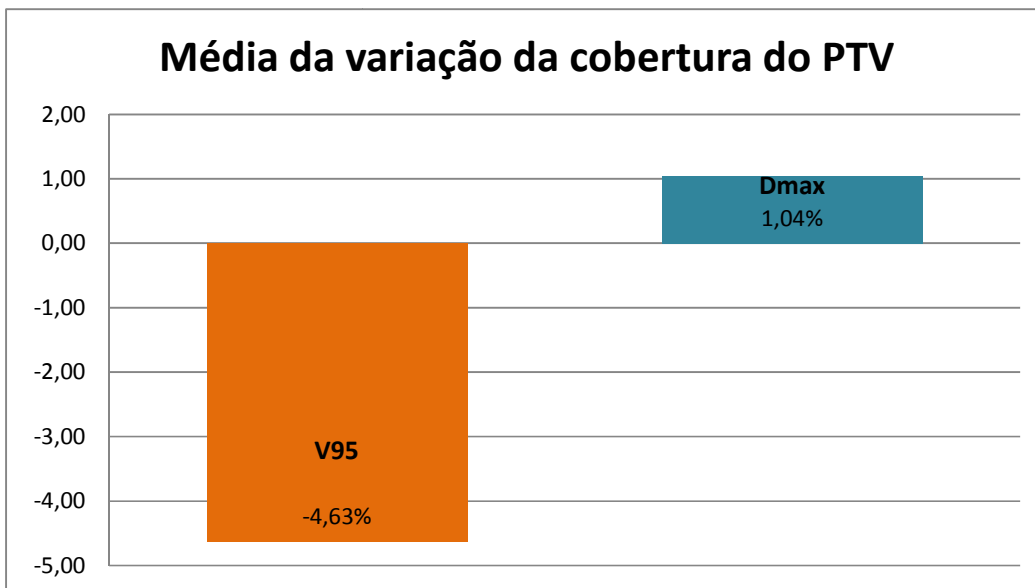


Gráfico 8.5 – Média da variação da cobertura do PTV quando comparamos o planeamento original com a simulação de um tratamento sem correção de desvios.

8.2.2. Avaliação da diferença de dose absorvida pelos OAR

Os OAR são por definição órgãos muito radiosensíveis. Devido a esta característica somos, por vezes, obrigados a restringir a dose prescrita para tratar determinadas patologias^{16,22}.

Na literatura podemos encontrar várias tabelas de tolerância para os diversos órgãos. Estas tabelas juntamente com o HDV, ajudam-nos a estabelecer uma relação entre as doses absorvidas e a probabilidade de desenvolver efeitos adversos. É seguro dizer que se ultrapassarmos as doses de tolerância estaremos a aumentar a severidade dos efeitos adversos.

No caso concreto da patologia ginecológica com irradiação dos gânglios lomboaórticos poderíamos enumerar vários OAR: rins, reto, bexiga, intestino, medula óssea, medula espinal, fígado e cabeça dos fémures. Contudo os dados recolhidos referem-se somente ao reto e à bexiga, pois são órgãos bastante sensíveis e que continuarão a estar incluídos nos campos de irradiação das fases seguintes de tratamento enquanto que órgãos como rins e medula espinal ficarão excluídos.

No caso do reto, podemos observar que a maior diferença registada pertence ao paciente 19, com uma diferença de 56,9% de volume. Ou seja, caso não tivesse sido feita correção dos desvios ao longo do tratamento, 56,9% mais de volume do reto receberia 40 Gy (Gráfico 8.6). A média da diferença da dose absorvida no reto traduz-se pelo valor 2,98 (Gráfico 8.8).

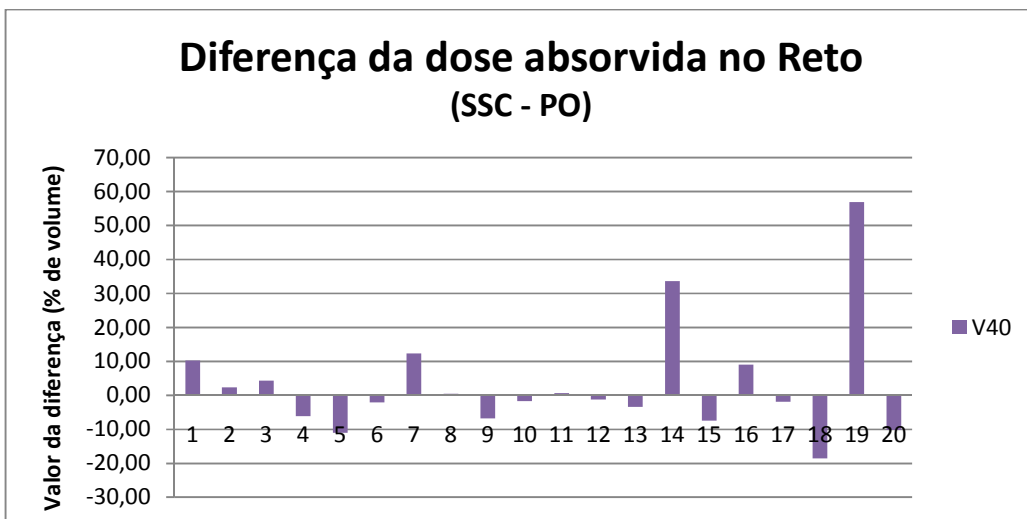


Gráfico 8.6 – Diferença da dose absorvida pelo reto quando comparamos o planeamento original com a simulação de um tratamento sem correção de desvios

Em relação à bexiga e analisando o Gráfico 8.7 podemos verificar que o paciente 15 reflete a maior diferença, com um valor de 16,5%. Em relação ao valor inicial, a bexiga receberia 40Gy em mais 16,5% do seu volume. A média da diferença da dose absorvida pela bexiga é 2,39% (Gráfico 9.8)

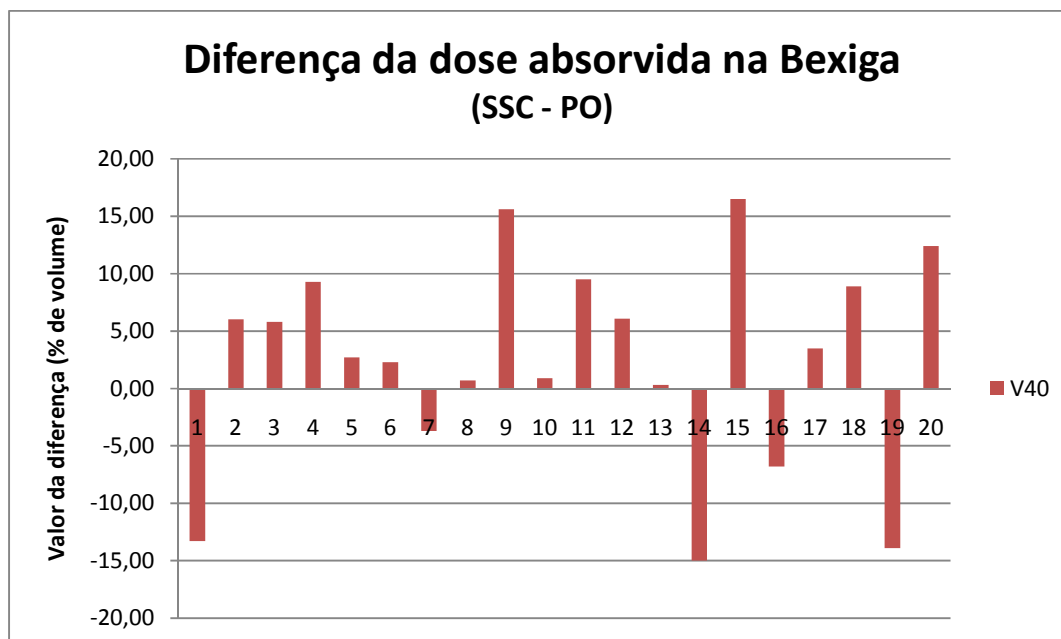


Gráfico 8.7 – Diferença da dose absorvida pela Bexiga quando comparamos o planeamento original com a simulação de um tratamento sem correção de desvios

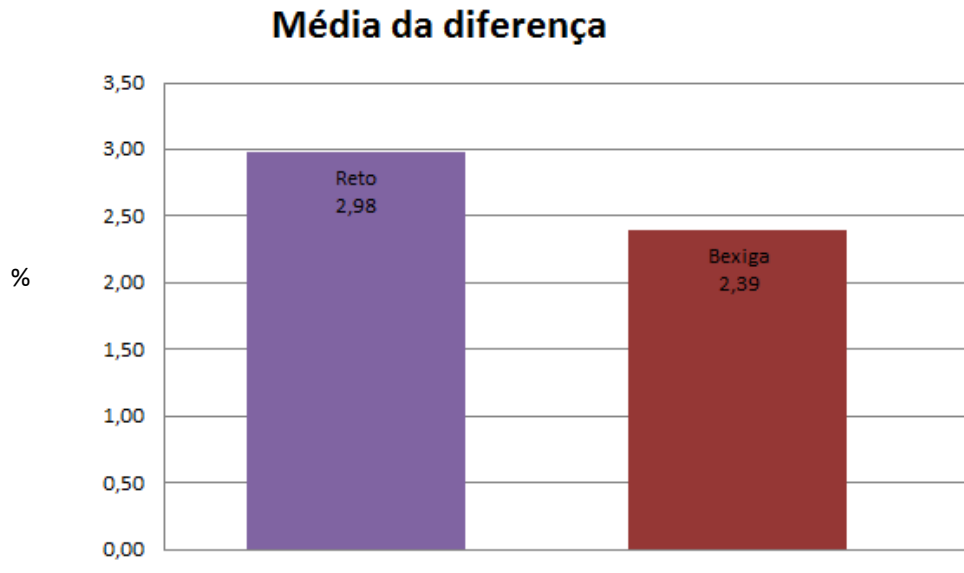


Gráfico 8.8 – Média da diferença da dose absorvida no Reto e na Bexiga quando comparamos o planeamento original com a simulação de um tratamento sem correção de desvios

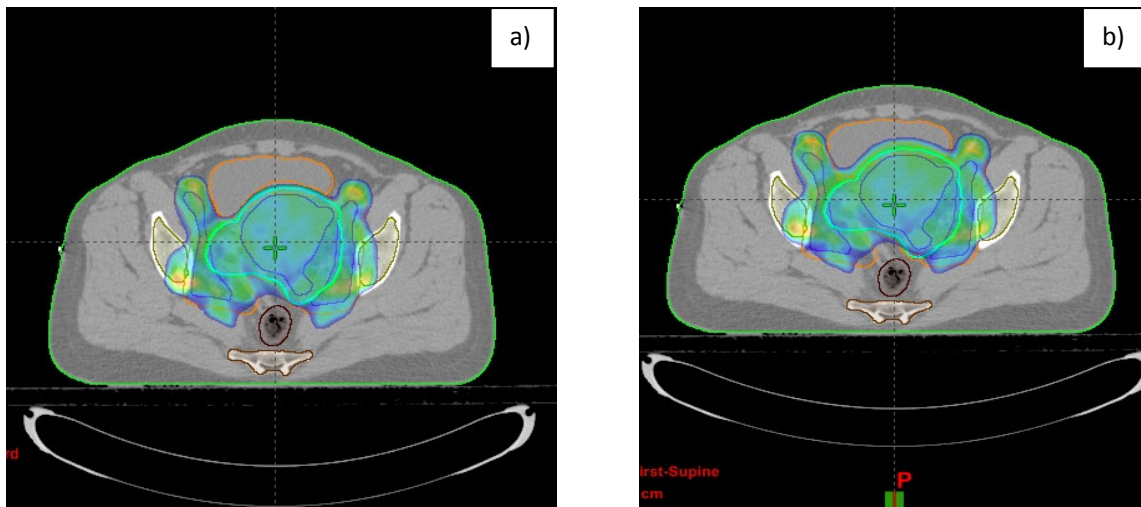


Figura 8.4 – Corte axial correspondente ao doente 15, deslocação da isodose dos 95% se não fossem realizados desvios. Desvios em cm (-0,10;-0.50; -0.07) a) Planeamento original. b) Simulação da não correção dos desvios

9. Conclusão

Está já estabelecido que a IMRT representa uma revolução no tratamento de neoplasias. Esta permite diminuir o risco de complicações resultantes da toxicidade provocada pelo tratamento, pois demonstra uma capacidade sem precedentes de se conformar ao volume e poupar os tecidos sãos, o que até ao momento não era possível com distribuições 3DCRT.

Tendencialmente as margens atribuídas ao PTV têm vindo a diminuir à medida que técnicas como IMRT surgem ou vão evoluindo os métodos de imagem associados. Contudo esta diminuição deve ser ponderada, pois embora a intenção seja diminuir a toxicidade e melhorar a qualidade de vida dos doentes é necessário garantir que o volume alvo está a receber a dose necessária para que haja controlo tumoral.

Pelos dados obtidos as margens não deveriam ser inferiores a 0,8 cm, devendo esta ser superior no sentido longitudinal, estabelecendo deste modo margens não uniformes. Uma outra opção seria atribuir margens uniformes de pelo menos 0,9 cm.

De acordo com os resultados obtidos é óbvio que a diminuição da margem do PTV em patologias do endométrio e do colo do útero com irradiação dos lombo-aórticos deve ser ponderada, pois um número elevado de incertezas contribui para os desvios detetados ao longo do tratamento, além disso a extensão dos campos de tratamento é grande comparativamente com outras patologias, o que pode aumentar ainda mais a incerteza no posicionamento. Esta reflexão não deve recair só sobre o valor atribuído a essa margem mas também ao protocolo de aquisição de imagens estabelecido pela instituição, ao posicionamento do doente e reprodutibilidade do mesmo.

Analisando os resultados obtidos podemos concluir que os sistemas de aquisição de imagem são de extrema importância para localização precisa do volume alvo. É evidente que se não forem efetuadas correções ao posicionamento do doente estaremos a diminuir, na grande maioria dos casos, a cobertura do PTV, podendo comprometer o controlo tumoral, e no caso dos OAR a sobredosear os mesmo, arriscando provocar efeitos adversos severos ou aumentar a probabilidade dos mesmos acontecerem.

Futuramente seria interessante alargar este estudo a outras patologias e a outras modalidades de imagem, como o CBCT. Este permitiria analisar os movimentos dos órgãos interfrações, assim como calcular a dose que realmente chegaria aos órgãos se não fossem aplicadas correções ao posicionamento do doente. É necessário

salientar que realizar um estudo destes seria complicado pois implica a administração de mais dose diária ao doente por cada CBCT realizado, mais tempo na unidade de tratamento e a disponibilidade do médico para delimitar os volumes de interesse em todos os CBCT realizados.

10. Referências Bibliográficas

1. Halperin E., Perez C., Brady L. Principles and practice of Radiation Oncology. [Hard Drive]. Lippincott Williams & Wilkins; 2008
2. Brin S. The, Shiao Y. Woo, E. Brian Butler. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): A New Promising Technology in Radiation Oncology. The Oncologist 1999;4:433-442
3. Roeske J., Lujan A., Rotmensch J., Waggoner S., Yamada D., Mundt A.. Intensity-Modulated Whole Pelvic Radiation Therapy in Patients with Gynecologic Malignancies. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2000, Vol. 48, No. 5, pp. 1613–1621
4. Hjulfors, E. Optimal margins between clinical target volume (CTV) and planning target volume (PTV). (Master degree thesis). Estocolmo: University of Umea, 2011
5. The Royal College of Radiologists Institute and Engineering in Medicine Society and College of Radiographers. On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. London: The Royal College of Radiologists, 2008.
6. Portal de Aulas RaiosxBr [cited 2013 May 19] Available from: <http://www.raiosxbr.com/anatomia-1/sobota-anatomia-parte-2>
7. Aula de anatomia – Sistema Genital Feminino [cited 2013 May 19] Available from: <http://www.auladeanatomia.com/genitais/feminino.htm>
8. Hoskin, P. Radiotherapy In Practice – External Beam Therapy. Oxford: Oxford University Press; 2006
9. Aula de anatomia – Sistema Genital Feminino, Órgãos externos [cited 2013 May 19]. Available from: <http://www.auladeanatomia.com/genitais/pudendo.htm>

10. Cap 22 Fernando Mota, restantes dados desconhecidos
11. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Cancro Ginecológico Reunião de Consenso Nacional. [Internet] Coimbra; 2010. [Cited 2012 Set 21] Available from: http://www.spginecologia.pt/uploads/curso_ginecologico_versao02.pdf
12. Andrade JM *et al.* Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Endométrio. Projecto Directrizes. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. Sociedade Brasileira de Cancerologia. 2001 Março 13. [cited 2012 Out 23]
13. Boardman, C., Matthews Jr, K., Cervical Cancer Treatment Protocols. [cited 2012 Out 2] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2005259-overview>
14. Powel, M. The role of radiation in endometrial cancer. CME journal of Gynecologic Oncology, 2008; 13:70-72.
15. Bakkum-Gamez J., Mariani A., Podratz, K. Radiation Therapy in Early Endometrial Cancers: Con.
16. International Commission on Radiation Units and Measurements report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda: ICRU Publications; 1993.
17. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. Londres: Hodder Arnold; 2009.
18. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. [Internet] Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993. [Cited 2012 Out 30] Available from: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101
19. Han, J., Kohn E. The New FIGO Staging for Carcinoma of the Vulva, Cervix, Endometrium, and Sarcomas. [Internet] McGraw-Hill, 2010 [Cited 2012Set 21]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/722721>

20. Webb S..The Physical basis of IMRT and inverse planning. The British Journal of Radiology [Internet] 2003 [Cited Out 27]; 76:678-689. Available from: <http://bjr.birjournals.org/content/76/910/678.full.pdf+html>
21. Mundt A.. IMRT and IGRT in Gynecologic Malignancies. Department of Radiation Oncology University of California. [Internet] San Diego [Cited Out 27] Available from: http://radonc.ucsd.edu/news/Documents/Mundt_IGRT_IMRT_Gyn_Talk.pdf
22. International Commission on Radiation Units and Measurements report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda: ICRU Publications; 1999.
23. Webb, S., *Contemporary IMRT – developing physics and clinical implementation*; IOP publishing; UK, 2005;
24. Bortfeld Thomas et al, *Image-Guided IMRT*, Springer, 2006
25. International Commission on Radiation Units and Measurements report 83. Prescribing, recording, and reporting photon-beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). [Internet] Bethesda: ICRU Publications; 2010 Abril. [Cited 2012 Out 14] Available from: <http://pt.scribd.com/doc/76713520/ICRU-83>
26. Timmerman, R., Xing, L. *Image – Guided and Adaptive Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins; 2010
27. Stroom, J.Safety Margins for Geometrical Uncertainties. (Thesis). Roterdao.University Hospital Rotterdam, 2000
28. Task Group 142 Report. Quality assurance of medical accelerators. Medical Physics. 2009; 36: 4197-4212 [cited 2012 Out 30] Available from: http://rpc.mdanderson.org/rpc/home_page/files/TG-142%20-%20QA%20of%20medical%20accelerators.pdf
29. Manual de Gestão dos Equipamentos e Controlo de Qualidade do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Serviço de Radioterapia. Edição 1. 2013

30. Verstraete, J..IGRT, Set-up protocols. Leuven; 2012 – Varian Advanced Imaging Clinical School IGRT and RPM – UZ Leuven

31. Nathan-Garner L.. 10 Cancer Symptoms Women Shouldn't Ignore. MD Andersen Cancer Center. [Internet] 2012 Janeiro [Cited in Nov 23] Available from: <http://www.mdanderson.org/publications/focused-on-health/issues/2012-january/womencancersymptoms.html>

32. N. Wen *et al.* Dose Delivered From Daily CBCT to Patients Receiving RT For H/N And Prostate Cancer. 2007 *Phys. Med. Biol.* 52 2267. [cited 2012 Out 30] Available from:<http://www.slideshare.net/lanying/dose-delivered-from-variants-cbct-to-patients-receiving-imrt-for-prostate-cancer>