

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA



ANÁLISE DO ERRO EM RADIOTERAPIA:
IMPACTO DOS PROTOCOLOS DE VERIFICAÇÃO
NA VARIABILIDADE E MARGEM DE TRATAMENTO

Filipe Cidade de Moura, MSc

Título de Especialista
Área Científica de Radioterapia

Maio de 2017

À Ivone, ao Salvador e ao Lourenço

Por todo o Amor, Força e Compreensão

Nothing in life is to be feared, it is only to be understood

Maria Skłodowska-Curie

Agradecimentos

Pela dedicação e compreensão de todos os que de alguma forma me acompanharam nesta jornada.

À equipa de Radioterapeutas do Hospital CUF Descobertas pela colaboração activa neste projecto.

A todos um bem-haja!

Índice Geral

Capítulo 1	Introdução	1
Capítulo 2	Fundamentação Teórica	4
Capítulo 3	Material e Métodos	39
Capítulo 4	Resultados	49
Capítulo 5	Discussão	61
Capítulo 6	Considerações Finais	64
	Referências Bibliográficas	66

Índice de Figuras

Capítulo 2

Figura 1	Reconstrução tridimensional de volumes, baseados em imagens de TC para planejamento conformacional 3D em radioterapia.
Figura 2	Diagrama de causa efeito resumido: fatores que contribuem para a ocorrência de erros e incertezas no processo da Radioterapia
Figura 3	Exemplo de variabilidade individual (2D)
Figura 4	Amostra da variabilidade individual de 10 indivíduos.
Figura 5	Distribuição Normal de probabilidade em função de $n\sigma$ e respectivos intervalos de confiança
Figura 6	Distribuição de probabilidade para eixos de coordenada (1D)
Figura 7	Erro aleatório da população (σ_{pop})
Figura 8	Representação 2D da variabilidade (x, y) de 10 indivíduos da população
Figura 9	Representação esquemática dos volumes definidos no ICRU 50
Figura 10	Representação esquemática da relação entre GTV(s) e CTV(s) em diferentes situações clínicas
Figura 11	Representação da influência da variabilidade da posição do CTV ao longo do tratamento, em relação à margem do PTV.

- Figura 12 Representação esquemática de volumes de tratamento e margens.
- Figura 13 Representação esquemática da organização funcional dos órgãos segundo o modelo série-paralelo
- Figura 14 Representação esquemática da interação dos volumes e margens
- Figura 15 Representação esquemática dos volumes de tratamento e a influência i intergração das margens de segurança para a definição do PTV.
- Figura 16 Representação esquemática 2D da distribuição do erro de uma amostra de 10 doentes.
- Figura 17 Fluxograma de Protocolo de Verificação Online
- Figura 18 Fluxograma de Protocolos de Verificação Off-Line: NAL, eNAL e eNALavg
- Figura 19 Representação esquemática da variabilidade aleatória individual em função da variabilidade aleatória da população
- Figura 20 Representação esquemática da variabilidade dos erros detetado e os níveis de ação associados a cada intervalo de confiança
- Figura 21 Probabilistic Action Level average (PALavg)

Capítulo 4

- Figura 22 Distribuição dos erros sistemáticos e erros aleatório. Variabilidade segundo o eixo (x)- direção(ED) no tratamento do C. Próstata
- Figura 23 Distribuição ordenada dos erros sistemáticos e erros aleatório +/- Variabilidade segundo o eixo (x)- direção(ED) no tratamento do C. Próstata
- Figura 24. Distribuição individual dos erros sistemáticos e erros aleatório absoluto
- Figura 25 Distribuição individual ordenada dos erros sistemáticos e erros aleatório absoluto
- Figura 26 Distribuição do erro aleatório e níveis de estabilidade baseado na probabilidade de distribuição dos erros na amostra
- Figura 27 Frequência acumulada do erro aleatório. Níveis de estabilidade relacionados com a percentagem de inclusão dos desvios na amostra.
- Figura 28 Distribuição do erro sistemático absoluto e níveis de acção baseado na probabilidade de distribuição dos erros na amostra.
- Figura 29 Frequência acumulada do erro sistemático. Níveis de acção relacionados com a percentagem de inclusão dos desvios na amostra.
- Figura 30 Distribuição dos erros sistemáticos e erros aleatório. Margens de Planeamento de acordo com as fórmulas de Van Herk e Stroom
- Figura 31 Distribuição ordenada do módulo dos erros sistemáticos e erros aleatórios. Margens de Planeamento de acordo com as fórmulas de Van Herk e Stroom
- Figura 32 Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático e aleatório. Margens de tratamento englobam os erros sistemáticos e erros combinados

- Figura 33 Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório para amostra de doentes de Próstata.
- Figura 34 Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório para amostra de doentes de Cabeça e Pescoço
- Figura 35 Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório para amostra de doentes de Tórax e Abdómen.
- Figura 35 Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório para amostra de doentes de Mama

Índice de Tabelas

Capítulo 2

- Tabela 1 Desvios detectados (x, y) em 10 doentes (selecionados)
- Tabela 2 Influência do aumento das margens segurança no volume final do PTV, segundo um GTV/CTV esférico.
- Tabela 3 Resumo de publicações para a determinação de fórmulas para cálculo da margem de segurança em relação ao CTV
- Tabela 4 Margem necessária para compensar erros sistemáticos
- Tabela 5 Margem necessária para compensar erros aleatórios

Capítulo 4

- Tabela 6 Resumo dos erros e cálculo de margens de planeamento para patologia de Próstata segundo vários protocolos de verificação e correcção
- Tabela 7 Resumo dos erros e cálculo de margens de planeamento para patologia de Cabeça e Pescoço segundo vários protocolos de verificação e correcção
- Tabela 8 Resumo dos erros e cálculo de margens de planeamento para patologias de Tórax e Abdómen segundo vários protocolos de verificação e correcção
- Tabela 9 Resumo dos erros e cálculo de margens de planeamento para patologia de Mama segundo vários protocolos de verificação e correcção
- Tabela 10 Resumo GERAL. Patologias / Protocolos / Margens de Planeamento
- Tabela 12 Margens segundo protocolo PALavg com fórmula $2.5\bar{\Sigma} + 0.7\sigma$

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do cancro ao longo do último século revelou melhorias na abordagem terapêutica, combinada ou isolada para atingir elevadas taxas de cura para um conjunto alargado de situações clínicas.

Em 1985 o programa Europeu de Luta Contra o Cancro estabelecia a monitorização do número de mortes devido ao cancro e promover estratégias de redução. O objetivo seria reduzir 15% a taxa de mortalidade até ao ano 2000. A taxa global de mortalidade devido ao cancro atingiu uma redução de cerca de 10% (média de 25 países). Em Portugal a mortalidade aumentou 17% entre 1985 e 2000. A variação observada entre países resultou essencialmente pelas características demográficas, a incidência de cancro e estratégias de tratamento. Os principais fatores observados estão relacionados com a consciência pública dos fatores de risco associados à incidência do cancro, deteção precoce e melhoria das abordagens terapêuticas [1].

Na União Europeia 40% dos doentes com cancro são tratados apenas com radioterapia ou em combinação com a cirurgia (49%), quimioterapia e hormonoterapia (11%) [2]. O tratamento dos doentes oncológicos necessita, na sua maioria dos casos, da combinação de várias modalidades terapêuticas de forma adjuvante ou concomitante, no decurso do plano terapêutico inicial.

A Radioterapia tem um papel crucial, particularmente na abordagem a inúmeros tipos histológicos e localizações anatómicas quer em estadios iniciais, quer localmente avançados ou doença metastática [3].

A Organização Mundial de Saúde reconhece que pelo menos 50% de todos os doentes com cancro necessitarão de Radioterapia em alguma fase da doença e que cerca de 60% destes terão benefício desta abordagem terapêutica. Estima-se que 40% da população com cancro pode ter uma normal esperança de vida ou cura depois dos tratamentos em que destes, cerca de 18% podem ser atribuídos à Radioterapia [4].

O principal objectivo da radioterapia distingue-se pela sua abordagem não invasiva através de radiações ionizantes de alta energia, que atuam directamente dentro do corpo, focados em volumes alvo evitando os órgãos de risco e tecidos sãos adjacentes. A dose terapêutica e o fracionamento podem variar substancialmente de acordo com o estadiamento, localização anatómica, técnicas de tratamento, combinações terapêuticas, etc.

Os erros estão geralmente na base das incertezas relacionadas com a segura e eficaz administração do tratamento de Radioterapia. O tema tem sido discutido e investigado a partir dos anos 80. Desde a publicação do ICRU 50 (1993) [5], que as margens para compensar incertezas clínicas e geométricas foram gradualmente implementadas. A primeira tentativa de obter fórmulas para margens precisas foram introduzidas por Bel (1996) [6] e, mais tarde descrito nos relatórios da International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) pelo 62, 71, 78

e 83 (1999, 2004, 2007, 2010) [7-10] e investigações intensivas, por vários autores, sobre o impacto dos erros nas margens de planeamento para otimização da cobertura de dose no volume alvo.

Os procedimentos de posicionamento e localização aliados a precisos métodos de imagem tornaram-se cruciais para a definição de novos protocolos de verificação e correção, combinados com técnicas de administração de tratamento de alta precisão. A partir desta perspetiva, a definição de margens na fase de planeamento deve refletir o nível de precisão alcançado na administração diária do tratamento, através da análise contínua e avaliação da variabilidade do tratamento para uma objetiva tomada de decisão e otimização dos processos.

Por forma a determinar quais os melhores métodos e protocolo de verificação com recurso à Imagem em Tratamento, o Radioterapeuta ser capaz de analisar, controlar os erros e reduzir as incertezas para uma melhoria da exatidão e precisão do tratamento.

O esquema de dose, assim como a técnica de tratamento, otimizada com base nas características específicas da doença e órgãos de risco, deve estar em consonância com os erros esperados e as margens de segurança relacionadas com as tolerâncias geométricas e respetivos níveis ação.

Da radioterapia guiada por Imagem às margens de planeamento, sugere-se portanto, uma quantificação dos erros e incertezas que decorrem no processo da Radioterapia que devem estar perfeitamente alinhados com a filosofia de tratamento. Neste contexto, o presente projeto, pretende identificar e analisar os erros geométricos que decorrem no processo de Radioterapia, servindo actualmente, como base na construção e adequação de protocolos de verificação e correção, associados a tolerâncias e níveis de ação que são aplicados na administração diária do tratamento.

Numa perspectiva clínica, o estudo vai ao encontro de uma abordagem personalizada das margens que tem em consideração fatores intrínsecos à prática clínica, permitindo de forma segura assegurar a redução de efetiva das margens de tratamento, possibilitando um maior controlo tumoral, a redução da probabilidade de efeitos secundários e consequentemente a melhoria da qualidade de vida do doente oncológico.

Capítulo 2

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2 Fundamentação Teórica

2.1. Avanços em Radioterapia

Ao longo das últimas décadas os rápidos desenvolvimentos na tecnologia e ciências relacionadas com a Radioterapia tornaram possíveis a administração de dose através de compactos aceleradores lineares (LINACs) capazes de emitir altas taxas de dose de megavoltagem com diferentes tipos de partículas, assim como sistemas auxiliares de verificação por imagem portal. A tecnologia através de dispositivos electrónicos de imagem portal (EPIDs) veio otimizar os níveis de confiança e precisão dos tratamentos através da possibilidade de verificação e correcção do tratamento em tempo real.

O desenvolvimento dos EPIDs apenas para aquisição de imagens de correcção 2D durante a década de 90, deram lugar à tecnologia 3D e mais recentemente 4D, através da aquisição de imagens de tomografia por feixe cónico de kilo-voltagem (kV-CBCT) ou megavoltagem (MV-CBCT). Os termos utilizados para a verificação dos tratamentos em radioterapia evoluíram rapidamente e já na década de 2000 surge como concensual o termo *Image Guided Radiotherapy* (IGRT) que se refere à ampla utilização da imagem, quer 2D, 3D ou 4D na precisa localização dos volumes alvo em detrimento dos órgãos de risco circundantes.

A recente implementação de tecnologia de imagem veio permitir uma abordagem multimodal na delimitação de volumes alvo de tratamento, órgãos de risco e respectivas margens de segurança, baseados na informação morfológica e funcional dos tecidos, obtidos através de dispositivos como a tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de positrões (PET), ultrassons, etc.

Os sistemas de planeamento computadorizados permitem actualmente a realização de optimização de dose tri-dimensional, através de algoritmos de cálculo que têm em consideração as diferentes densidades electrónicas da matéria que os feixes de irradiação atravessam. À distribuição de dose nos volumes de tratamento evitando os órgãos de risco adjacentes, juntam-se inevitavelmente os erros e incertezas de todo um complexo processo de que integra a localização espacial do volume alvo e a interacção da radiação ionizante de alta energia (tipicamente entre os 4MeV e os 21 MeV) com a biologia celular e molecular de cada individuo (figura 1).

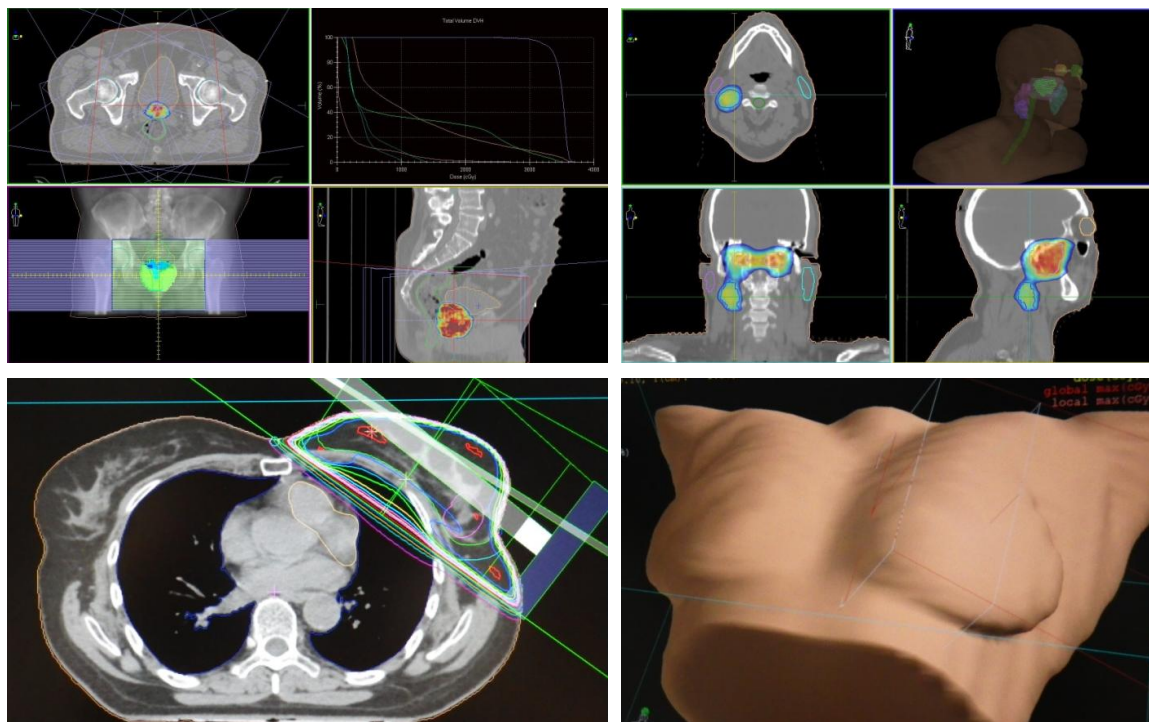


Fig. 1. Reconstrução tridimensional de volumes, baseados em imagens de TC para planeamento conformacional 3D em radioterapia.

Apesar dos novos avanços e objectivos da Radioterapia tornarem-se cada vez mais exigentes e complexos, as alterações que decorrem durante o tratamento quer sejam intra e inter fracção, continuam a determinar o resultado final em termos a sobrevida e progressão livre de doença.

2.2. Verificação e administração de tratamento

O tratamento de Radioterapia estende-se tipicamente por um período de várias semanas, onde a dose total é geralmente administrada de forma fracionada. O posicionamento e a verificação antes da administração do tratamento representam actividades diárias que incluem com fatores erros que podem ocorrer de forma sistemática ou aleatória no decurso do tratamento, quer seja por movimentos internos (pe. Respiração, peristaltismo, enchimento dos órgãos), alterações da anatomia e forma/dimensão do tumor, setup do doente e/ou erros de equipamento e dispositivos auxiliares [11-13].

A importância da localização do tratamento para maximizar a probabilidade de controlo tumoral é evidente e objectivamente documentado [14, 15]. A magnitude e natureza dos erros de setup foram investigadas de acordo com diferentes condições clínicas, onde normalmente os erros sistemáticos e aleatórios podem atingir os 6 mm [16-21].

A monitorização dos erros através dos resultados obtidos na verificação dos tratamentos nas variadas localizações anatómicas resultaram numa maioria significativa da precisão dos

tratamentos e na quantificação das margens de segurança para compensação dos erros e incertezas inerentes à administração do tratamento [22-24]. A análise dos erros que decorrem no processo da Radioterapia têm sido alvo de constantes investigações, que pretendem auxiliar na definição de margens mais adequadas e maximizar a dose real prescrita para cada indivíduo.

2.3. Erros em Radioterapia Externa

Os erros e incertezas em Radioterapia Externa são geralmente associados a um processo de elevada complexidade onde o objectivo final é administrar a dose prescrita efectiva no volume alvo clínico. Os erros (desvios/variações) na administração do tratamento em Radioterapia podem ser divididos em 2 grupos, sistemáticos e aleatórios, que se distinguem essencialmente pela sua periodicidade, direcção e intensidade (vectores de deslocamento).

No decurso da administração do tratamento os erros sistemáticos estão relacionados com as variações inter-fração (entre fracções), enquanto os erros aleatórios podem ser influenciados por ambos, desvios inter- e intra-fração (durante o tratamento).

A discriminação, quantificação e análise dos dois tipos de erro é crucial para a definição de estratégias e protocolos de verificação/correção e margens de planeamento adequadas ao tratamento nas várias localizações anatómicas.

2.3.1. Erro sistemático (Σ)

As variações sistemáticas detetadas no decurso da Radioterapia ocorrem geralmente de forma diária, na mesma direcção (movimentos de translação e rotação) e intensidade, pelo que podem influenciar diretamente o resultado da eficácia da administração segura e efectiva da dose inicial prescrita.

Erros sistemáticos são habitualmente designados de erros de preparação e estão normalmente relacionados com a exatidão (proximidade com objectivo) do processo da Radioterapia desde a fase de planeamento à administração do tratamento.

As variações estatísticas sistemáticas podem estar na origem de erros relacionados com equipamentos, acessórios e dispositivos auxiliares de posicionamento e imobilização (1), fatores individuais (2) e profissionais (3):

(1) Equipamentos, acessórios e dispositivos auxiliares de posicionamento e imobilização:

- Sistema de alinhamento (lasers) quer da unidade de planeamento quer da Unidade de tratamento
- Indexação dos dispositivos de posicionamento e imobilização
- Sistema de aquisição
- Sistema de registo e verificação do tratamento
- Transferência de informação do Planeamento para o Tratamento

(2) Fatores individuais (doente)

Variação definitiva da anatomia :

- Alteração do contorno externo (superfície do doente)
 - Aumento ou diminuição progressiva de peso
 - Diminuição do volume de tratamento
 - Edema progressivo da região de tratamento
- Relaxamento/contração muscular (planeamento vs tratamento)

(3) Fatores humanos (profissionais)

- Conhecimentos, aptidões e competências dos Radioterapeutas
- Utilização e monitorização de protocolos de verificação
- Registo e documentação
- Definição da origem do sistema de coordenadas (0,0,0)
- Sistema de referenciação permanente (pe. tatuagens)

2.3.2. Erro aleatório (σ)

As variações aleatórias que decorrem do processo da Radioterapia, possuem geralmente um carácter transitório e esporádico, pelo que a sua direcção e intensidade pode variar de forma aleatória em momentos distintos, durante ou ao longo do tratamento.

Erros aleatórios são habitualmente designados de *erros de execução* e estão mais relacionados com a precisão (variabilidade) ao objectivo definido, pelo que influencia a distribuição de dose nas regiões de gradientes de dose, provocando o efeito de dispersão e dose "blurring effect".

São erros que o correm apenas na fase de tratamento e que estão na maioria dos casos relacionados com fatores individuais (1), fatores profissionais (2) e equipamentos e dispositivos de posicionamento e imobilização (3):

(1) Fatores individuais (doente)

- Conforto relacionado com acessórios e a técnica de posicionamento e imobilização
- Respiração
- Enchimento dos órgãos
- Movimentos peristálticos
- Contração voluntária ou involuntária

(2) Fatores humanos (profissionais)

- Setup e indexação de acessórios e dispositivos
- Setup do doente
- Localização do Isocentro de tratamento
- Utilização de parametros de verificação
- Utilização de protocolos de verificação e correção

- Referenciação temporária (marcação)
- (3) Equipamentos, acessórios e dispositivos auxiliares de posicionamento e imobilização
- Falha mecânica e imprecisão acidental/temporária do sistema do sistema

A partir do Diagrama de Causa-Efeito (Figura 2) pode ser retirado alguns dos fatores dominantes em cada etapa do processo que podem contribuir para a variabilidade quer do erro sistemático quer aleatório.

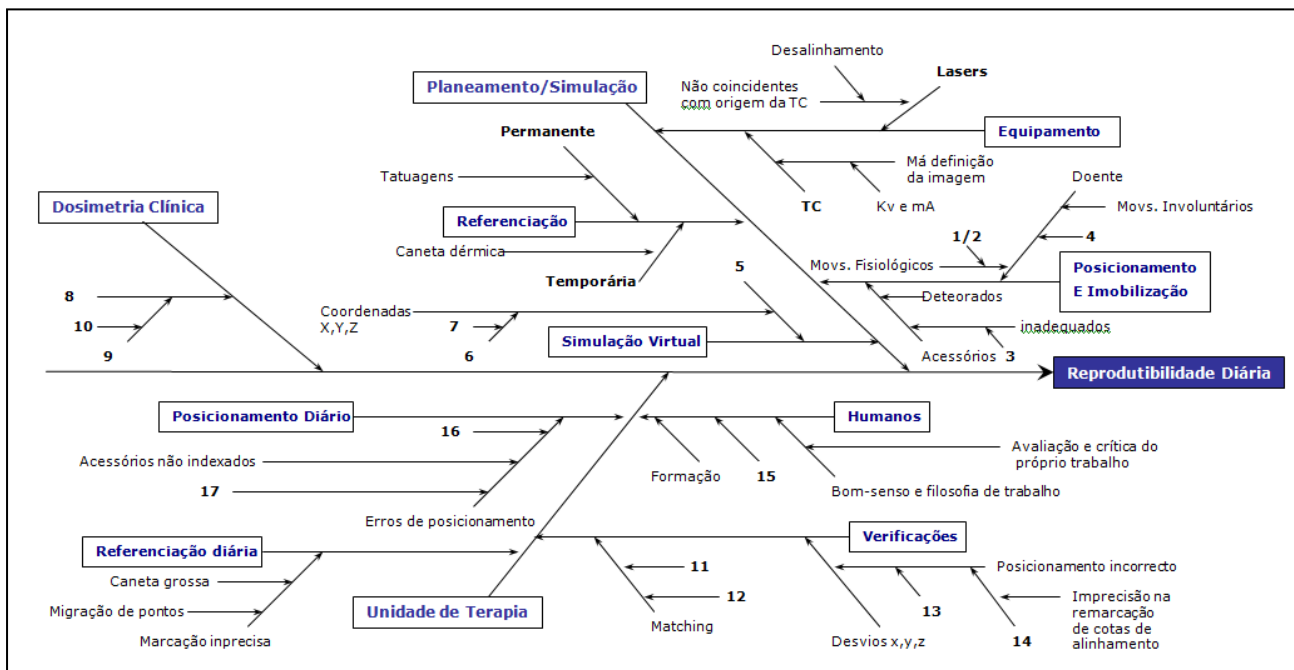


Fig. 2. Diagrama de causa efeito resumido: fatores que contribuem para a ocorrência de erros e incertezas no processo da Radioterapia

Legenda do Diagrama Causa-Efeito:

1. Movimentos peristálticos, respiratórios
2. Grau de enchimento dos órgãos
3. Sem forma ou consistência desejado
4. Dificuldade de movimentos e ansiedade
5. Definição do isocentro
6. Envio para os Lasers móveis
7. Marcação permanente
8. Definição de parâmetros de tratamento
9. Erro de envio para a unidade de terapia
10. Má ligação de rede e interferências
11. Má delimitação das estruturas
12. Incorrecta delimitação dos limites de campo
13. Movimentos involuntários, movimentos fisiológicos, enchimento dos órgãos, nervosismo, claustrofobia
14. Migração de marcações
15. Equipa multidisciplinar (ambiente de trabalho)
16. Doente não cooperante
17. Erros técnicos de leitura de informação, entre outros

2.3.3. Cálculo do Erro sistemático e aleatório **Individual**

O erro individual sistemático e aleatório para cada eixo de coordenadas, é calculado através da média e desvio padrão respectivamente, dos desvios calculados (figura 3).

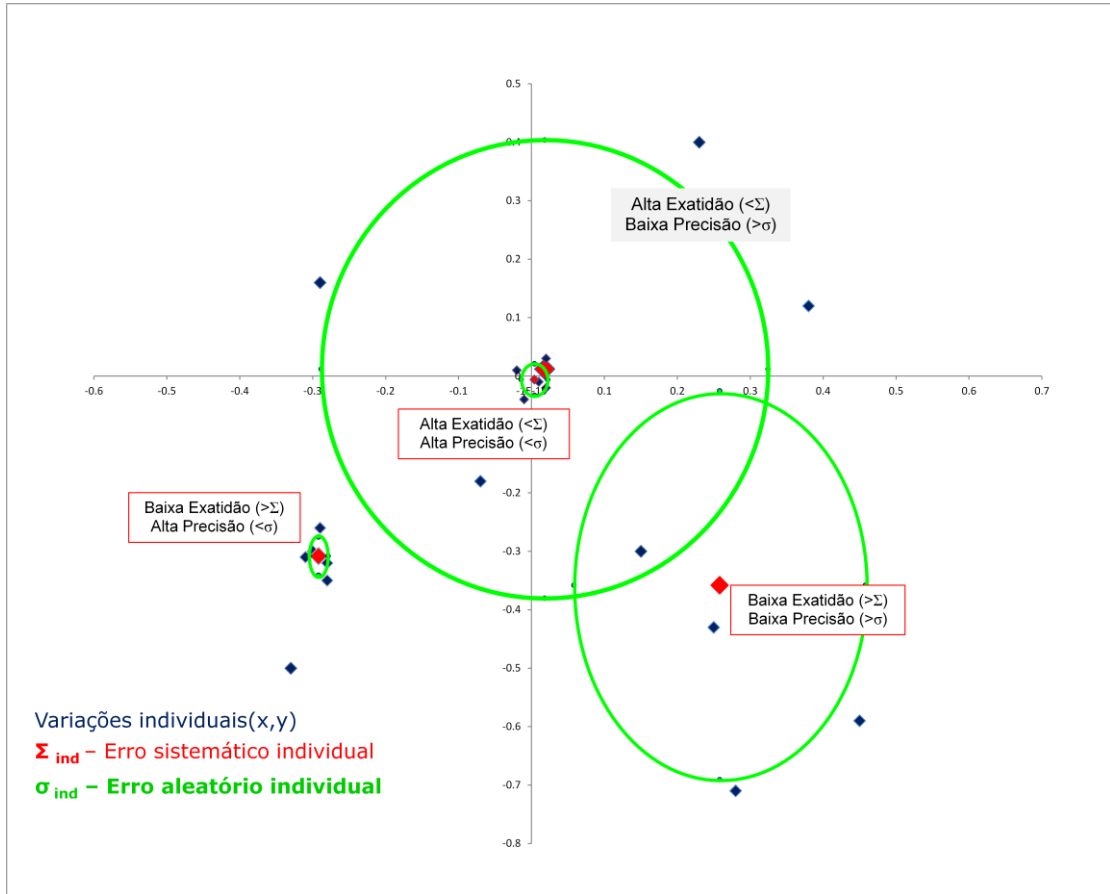


Fig. 3. Exemplo de variabilidade individual (2D). O eixo vertical (y) representa movimento longitudinal (superior-inferior). O eixo horizontal (x) o movimento lateral (esq-dto)

No cálculo de variabilidade estatística a **exatidão** é definida como uma medida de tendência, que no caso dos erros de localização em Radioterapia se pode traduzir em erro sistemático ou de preparação.

Erro sistemático individual (Σ_{ind}) = Média das variações individuais

$$\bar{X} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i^2}$$

Ou:

$$\Sigma_{ind} = \frac{\Delta_1 + \Delta_2 + \Delta_3 + \dots + \Delta_n}{n}$$

No cálculo da variabilidade estatística a **precisão** é definida como uma medida de dispersão que no caso da localização em Radioterapia se traduz pelo erro aleatório associado uma tendência de deslocamento.

Erro aleatório (σ_{ind}) = Desvio Padrão das variações individuais

$$\sigma_{ind} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - x)^2}$$

Ou :

$$\sigma_{ind} = \sqrt{\frac{(\Delta_1 - x)^2 + (\Delta_2 - x)^2 + (\Delta_3 - x)^2 + \dots + (\Delta_n - x)^2}{n}}$$

Os erros em Radioterapia externa compreendem duas componentes independentes entre si, as variações de setup (erros de localização – externo ao doente) e variações internas (movimento interno). Localizações anatómicas não sujeitas a variações internas, são apenas dominadas por erros de setup, quer de translação, quer de rotação, como por exemplo: a irradiação de lesões intracranianas e membros superior e inferior.

No tratamento de localizações anatómicas ao nível da região cervical os desvios detetados são geralmente dominados por erros de setup, tendo a movimentação interna uma contribuição reduzida para o erro global assim como as respetivas margens de segurança. Importa referir que os movimentos de órgãos como a língua e toda a região faringolaríngea, estão intimamente relacionados pela acção da deglutição, através da contracção involuntária dos músculos constritores faríngeos e movimento de estruturas como a glote, a epiglote e o osso hióide.

2.3.4. Cálculo do Erro sistemático e aleatório da **população**

O cálculo da variabilidade individual possui interesse quando analisado e combinado na população de dados a que corresponde. Os cálculos da variabilidade permitem a caracterização da população e a otimização de protocolos e margens de segurança. A análise do erro das populações, permite aumentar a confiança na abordagem terapêutica e delinear estratégias de ação que favoreçam uma melhoria contínua da qualidade com o mínimo de risco clínico associado para o doente. Neste contexto importa determinar erros sistemáticos e aleatórios individuais e da população baseados na evidência clínica.

A tabela 1 e respectiva representação gráfica (figura 4), demonstram de que forma os dados individuais influenciam a distribuição estatística para uma amostra de 10 indivíduos (seleccionados). A Figura 3a e 3b representam os erros x e y respectivamente, assim como a sua representação 2D (fig. 3b) com média dos erros detetados e o respetivo desvio padrão.

Tabela 1. Desvios detectados (x, y) em 10 doentes (seleccionados)

	ind 1		ind 2		ind 3		ind 4		ind 5		ind 6		ind 7		ind 8		ind 9		ind 10	
	x	y	x	y	x	y	x	y	x	y	x	y	x	y	x	y	x	y	x	y
	0.33	0.3	0.25	-0.43	0.11	0.07	-0.29	-0.26	0.23	-0.24	0.02	0.03	-0.05	-0.23	-0.15	0.17	0.42	-0.35	0.37	0.13
	-0.33	-0.50	0.45	-0.59	0.36	0.05	-0.28	-0.35	0.01	-0.30	0.02	-0.02	-0.08	0.10	0.13	0.24	0.31	-0.39	0.52	-0.01
	-0.29	0.16	0.38	0.12	-0.11	0.2	-0.3	-0.3	-0.38	-0.3	-0.02	0.01	-0.53	0.05	-0.08	0.4	0.49	0.11	0.21	-0.25
	0.23	0.4	0.28	-0.71	0.01	0.09	-0.31	-0.31	-0.16	-0.27	-0.01	-0.04	0.32	0	0.21	-0.06	0.63	-0.23	0.46	-0.34
	0.15	-0.3	-0.07	-0.18	-0.01	0.09	-0.28	-0.32	0	-0.04	0.01	-0.01	-0.2	-0.06	0.19	-0.01	0.44	-0.37	0.04	-0.29
Média	0.02	0.01	0.26	-0.36	0.07	0.10	-0.29	-0.31	-0.06	-0.23	0.00	-0.01	-0.11	-0.03	0.06	0.15	0.46	-0.25	0.32	-0.15
DP	0.31	0.39	0.20	0.33	0.18	0.06	0.01	0.03	0.23	0.11	0.02	0.03	0.31	0.13	0.16	0.19	0.12	0.21	0.20	0.20

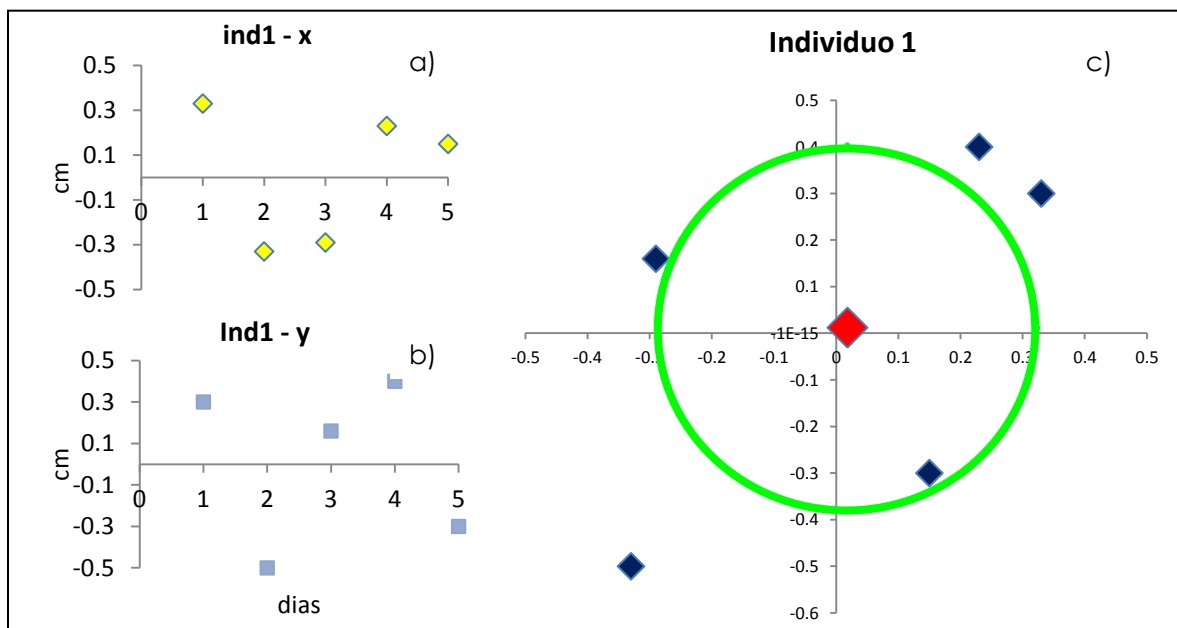


Fig. 3. Representação dos erros individuais (ind1) para o eixo do x (a) e o eixo do y (b). Em (c) a representação 2D dos desvios (x, y) (losangos azuis), a média dos desvios (losango vermelho) e desvio padrão (círculo verde)

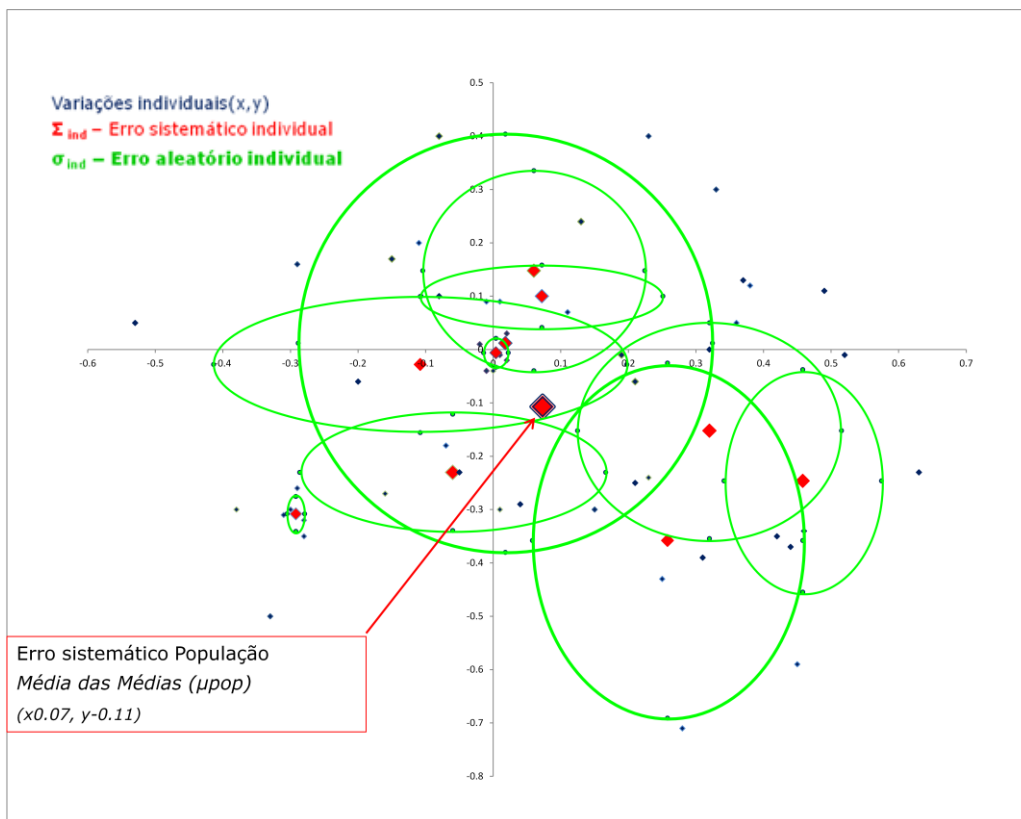


Fig. 4. Amostra da variabilidade individual de 10 indivíduos. O erro da população (μ_{pop}) corresponde à média de todos os erros sistemáticos individuais (Σ_{ind})

O erro médio da população (μ_{pop}) é a medida ao qual está associado o erro sistemático da população (Σ_{pop}), no qual se reflete a exatidão global do sistema para uma determinada população de doentes. O erro médio da população tende idealmente para zero, pelo que qualquer valor diferente deste requer especial atenção a todo o processo, desde o planeamento à administração do tratamento.

$$\mu_{pop} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{x=1}^N x_x^2}$$

Simplificado:

$$\mu_{pop} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n_{pop}}$$

Valores acima de zero refletem a imprecisão do sistema e pode estar relacionado com o sistema de lasers, métodos de aquisição de imagem e procedimentos que introduzem viés no decorrer do processo.

A variabilidade estatística, medida através do desvio padrão é, no caso dos erros em Radioterapia, caracterizado por uma distribuição normal (figura 5), que está associado a uma determinada probabilidade de cobertura estatística em função de $n\sigma$.

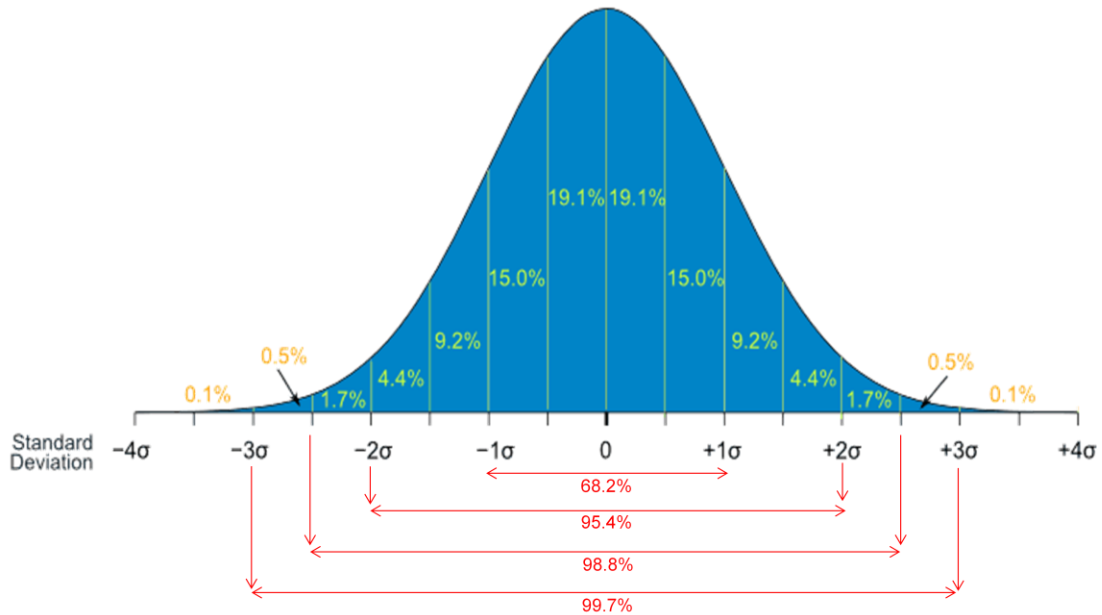


Fig. 5. Distribuição Normal de probabilidade em função de $n\sigma$ e respectivos intervalos de confiança

O erro sistemático da população (Σ_{pop}) é caracterizado pela variação em relação ao erro médio da população (μ_{pop}) e é calculado através da aplicação do desvio padrão dos erros sistemáticos individuais (Σ_{ind}).

$$\Sigma_{pop} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\Sigma_{ind}_i - x)^2}$$

Simplificado:

$$\Sigma_{pop} = \sqrt{\frac{(\Sigma_{ind}_1 - x)^2 + (\Sigma_{ind}_2 - x)^2 + (\Sigma_{ind}_3 - x)^2 + \dots + (\Sigma_{ind}_n - x)^2}{n_{pop}}}$$

Na figura 6, é demonstrado a aplicação da fórmula na definição do Erro sistemático da população, em que $1\sigma_{pop}$ ($1SD$) corresponde a um intervalo de confiança de cerca 68.2% na cobertura dos erros individuais observados ($n(x,y)=10$), no que concerne à análise a 1 dimensão (1D).

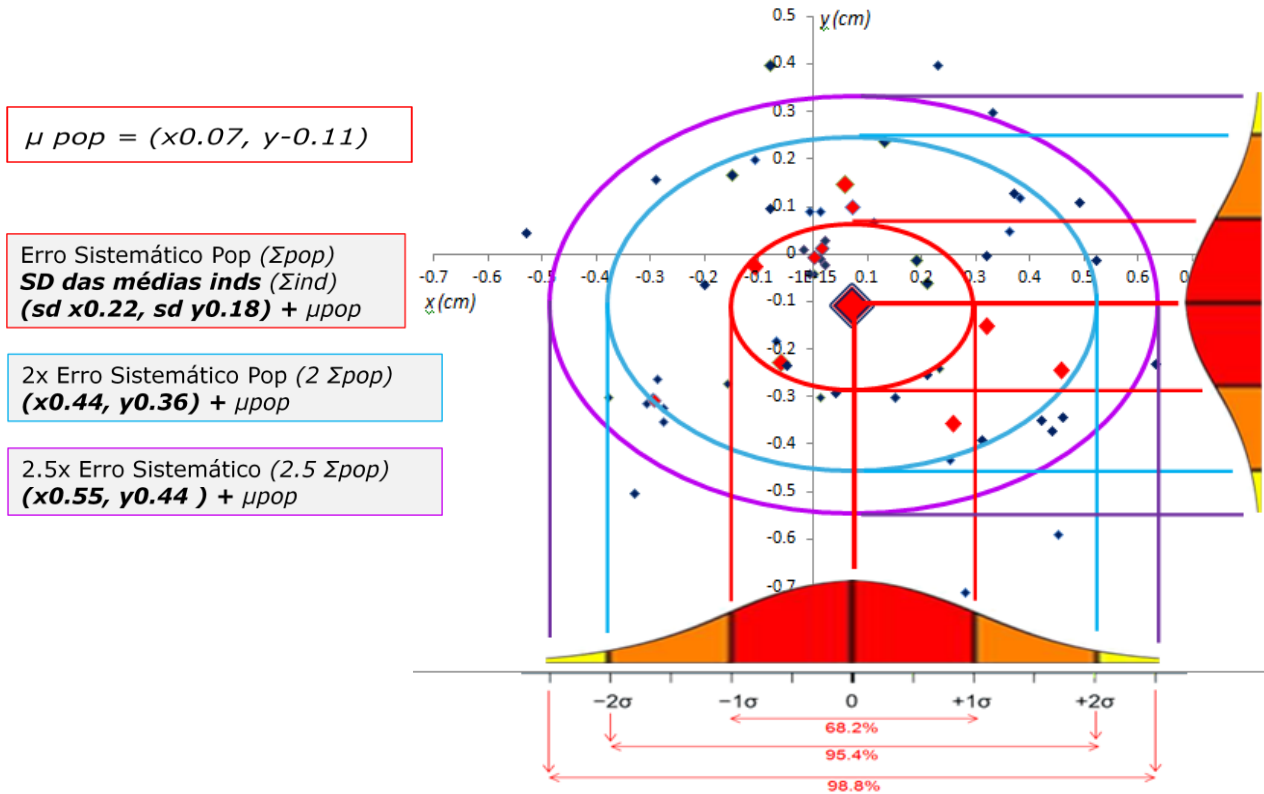


Fig. 6. Distribuição de probabilidade para eixos de coordenada (1D) $1\sigma_{pop}$, $2\sigma_{pop}$ e $2.5\sigma_{pop}$ e respectivos intervalos de confiança de 68,2%, 95,4% e 98,8%

O Erro aleatório da população (σ_{pop}) revela de que forma a componente aleatória dos desvios individuais pode influenciar a variabilidade geral da população. Em termos de cobertura estatística no contexto da Radioterapia, o σ_{pop} representa a variação relativamente ao Erro sistemático da população (Σ_{pop}) que deve ser incorporado para efeitos de cálculo de margem no tratamento de radioterapia.

O cálculo do σ_{pop} é realizado através da aplicação da raiz média quadrática dos erros aleatórios individuais σ_{ind} .

$$\sigma_{pop} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{\sigma_{ind}=1}^n x^2 \sigma_{ind}^2}$$

Simplificado:

$$\sigma_{pop} = \sqrt{\frac{\sigma_{ind1}^2 + \sigma_{ind2}^2 + \sigma_{ind3}^2 + \dots + \sigma_{indn}^2}{n_{pop}}}$$

A figura 7, é a representação esquemática do erro aleatório da população de acordo com os pressupostos de van Herk 2000 [24]. A combinação do erro sistemático com o aleatório, através dos estudos preconizados em torno desta temática, permite adicionar margens de segurança de tratamento de uma forma mais segura e objectiva, descrito no ponto 2.5.2 deste capítulo, exemplificado na figura 8, segundo a fórmula de van Herk 2000 ($2.5 \Sigma_{pop} + 0.7 \sigma_{pop}$).

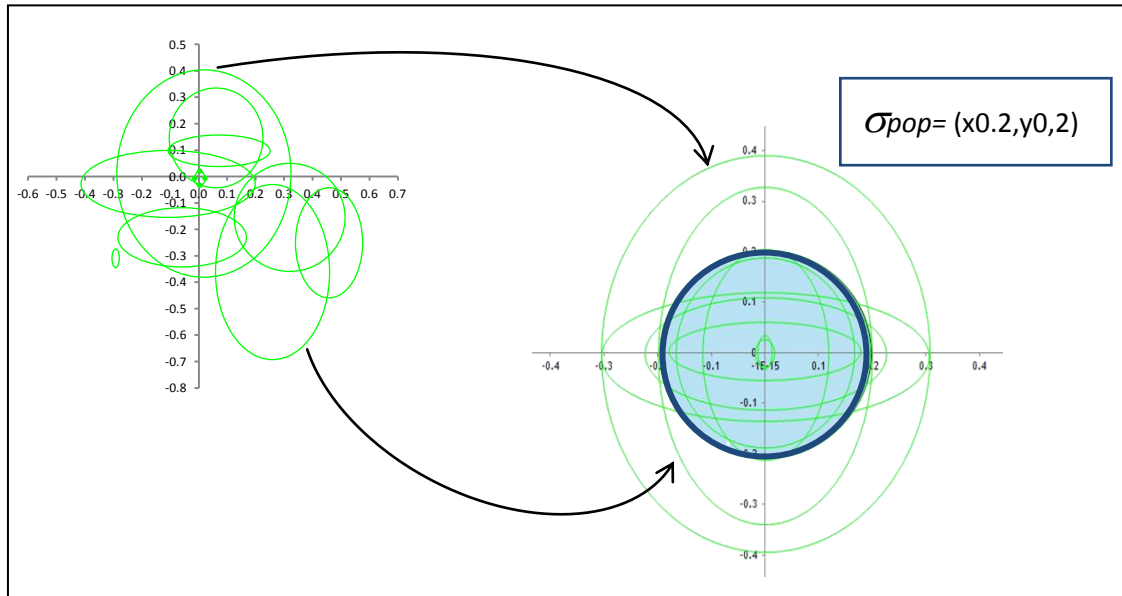


Fig. 7. Erro aleatório da população (σ_{pop}) equivalente à Raiz média quadrática dos erros aleatórios individuais (σ_{ind})

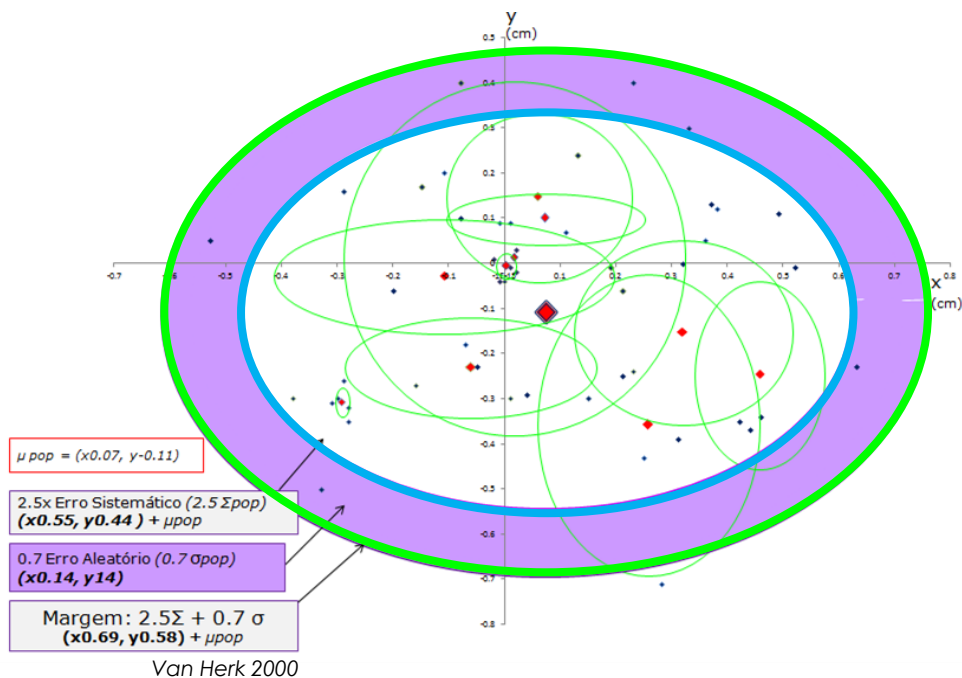


Fig. 8. Representação 2D da variabilidade (x, y) de 10 indivíduos da população, com os respectivos erros sistemáticos (Σ_{ind}) e aleatórios individuais (σ_{ind}). A elipse (azul) representa $2.5 \Sigma_{pop}$ (erro sistemático da população) a partir da média da população (μ_{pop}) que somado com $0.7 \sigma_{pop}$ (erro aleatório da população (região a roxo)) resulta na margem de planeamento (verde).

2.4. Prescrição, registo e documentação em Radioterapia

Durante várias décadas, a International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [7-10], desenvolveu esforços para harmonizar a forma de registo e documentação dos tratamentos com radiações. A utilização de uma linguagem comum na definição de termos e conceitos tornou-se crucial para uma precisa e efetiva transferência de informação e um requisito para a inovação e desenvolvimento da Radioterapia moderna.

Os volumes e margens em Radioterapia foram introduzidos formalmente pelo ICRU no seu 29º relatório de 1978 intitulado "Dose Specification for Reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons" [25]. Este relatório foi o primeiro a fazer a distinção entre volume alvo e volume tumoral. Em termos de especificação e registos de dose, o relatório 29, recomenda que a dose de prescrição seja especificada, sempre que possível para a interseção dos eixos dos campos de tratamento e de preferência no centro ou parte central do volume alvo.

O relatório ICRU 50 "Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy" [5] surge com o desenvolvimento tecnológico no diagnóstico por imagem médica, na década de 80 e 90 o qual veio possibilitar a redefinição de volumes de tratamento, órgãos de risco (organs at risk - OARs) e o cálculo de dosimétrico para técnicas com Radioterapia Conformacional 3D (3DCRT). Já em 1999 foi publicado um suplemento ao ICRU 50, o ICRU 62 "Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50)" [7], que visou introduzir e refinar conceitos e recomendações para a realização de técnicas avançadas, volumes e margens estatísticas baseadas na evidencia clínica. Este suplemento, reconhece que a adição linear de margens para compensar todos os tipos de incertezas geralmente introduz margens excessivas para o PTV, o que pode resultar num aumento de consequências clínicas. Também neste relatório foi introduzido o conceito de índice de conformidade (IC), a categorização biológica funcional dos órgãos de risco e as recomendações necessárias para o registo dosimétrico de doentes e séries de doentes.

O relatório 62 definiu ainda três níveis de avaliação de dose e volume para registo baseados na complexidade da técnica, desenvolvimento tecnológico e investigação de novos modelos dosimétricos em Radioterapia externa. Neste contexto os níveis de avaliação e registo podem ser descritos da seguinte forma:

Nível 1 – requisitos mínimos de segurança e precisão que devem ser assegurados por todos os departamentos de Radioterapia e para todos os doentes. Neste nível é assumido que o ponto de referência ICRU pode ser determinado com exatidão, assim como o máximo e mínimo de dose no PTV. Os requisitos mínimos implicam um domínio da componente clínica, física e dosimétrica e especializada, assim como a utilização de equipamento apropriado.

Nível 2 – Os padrões de planeamento dosimétrico permitem a partilha de informação completa e relevante entre diferentes departamentos. Neste nível é assumido que o *Gross Tumor Volume (GTV)*, *Clinical Target Volume (CTV)*, *Planning Target Volume (PTV)*, *Organs at Risk*

(OARs) and Planning Organs at Risk Volumes (PRV), possam ser definidos usando instrumentos de aquisição de dados seguros e técnicas de imagem em condições fededignas (pe. TC, RM, PET). É assumido que as distribuições dosimétricas possam estar disponíveis nos vários planos geométricos, a utilização de Histogramas Dose-Volume, e sempre que necessário a aplicação de correção de heterogeneidades. A este nível de avaliação e registo deve estar associado um programa de controlo de qualidade que abranja todo o processo.

Nível 3 – Inclui o desenvolvimento e investigação de novas técnicas para as quais os critérios de avaliação e registo ainda não foram estabelecidos. As técnicas e tecnologias associadas a este nível podem tornar-se de nível 2 com a consolidação destes novos modelos acompanhados do desenvolvimento de novas técnicas e equipamentos.

Para qualquer nível o ponto de referência ICRU e a melhor estimativa do máximo e mínimo de dose no PTV deve ser reportado. Para os registos de dose em Radioterapia externa com feixe de fotões, os relatórios ICRU 50/62 recomendam que o ponto de referência ICRU cumpra com os seguintes requisitos:

- A dose no ponto ICRU deve ser clinicamente relevante e representativa da distribuição de dose através do PTV
- O ponto deverá ser definido e localizado de forma clara e onde possa ser facilmente determinado
- O ponto deve ser selecionado numa região onde não haja um elevado gradiente de dose

Em suma, e para cumprir com os objetivos acima descritos, o ponto de referência ICRU deverá ser selecionado para o centro do PTV, ou região central.

No que respeita às recomendações do relatório ICRU 71 "Prescribing, recording, and reporting electron beam" [8] são coerentes e consistentes com as presentes nos relatórios 50/62, contudo visto que a distribuição de dose do feixe de eletrões é tão distinta do de fotões, tornou-se necessário estabelecer recomendações dosimétricas mais apropriadas a este tipo de feixe. No caso dos eletrões, o ponto de referência ICRU deverá ser especificado para o ponto de dose máxima de preferência no eixo central do campo de eletrões, quando feixe perpendicular à superfície de irradiação. A percentagem de dose recebida pela isodose de referência deve ser reportada (pe. PTV 95, PTV 90 ou PTV 85).

A publicação do ICRU 83 "Prescribing, recording, and reporting photon beam intensity-modulated" em 2010 [10], veio explorar em seus níveis de complexidade os registos de dose-volume, assim como os conceitos de medição clínica e biológica na probabilidade de controlo tumoral (TCP), a probabilidade de complicações em tecidos normais (NTCP) e a dose uniforme equivalente (EUD). Os índices de conformidade e homogeneidade bem como as incertezas de dose absorvida devem ser reportados no nível 3.

2.5. Volumes e Margens em Radioterapia

Na adequação das recomendações à prática clínica na prescrição, avaliação e registo é impreterível uma correcta definição de órgãos e volumes tratamento, aos quais estarão associados níveis de dose específicos. Neste contexto importa rever os conceitos descritos nos relatórios ICRU 50/62 quanto à determinação de volumes e margens de segurança em Radioterapia Externa (figura 9).

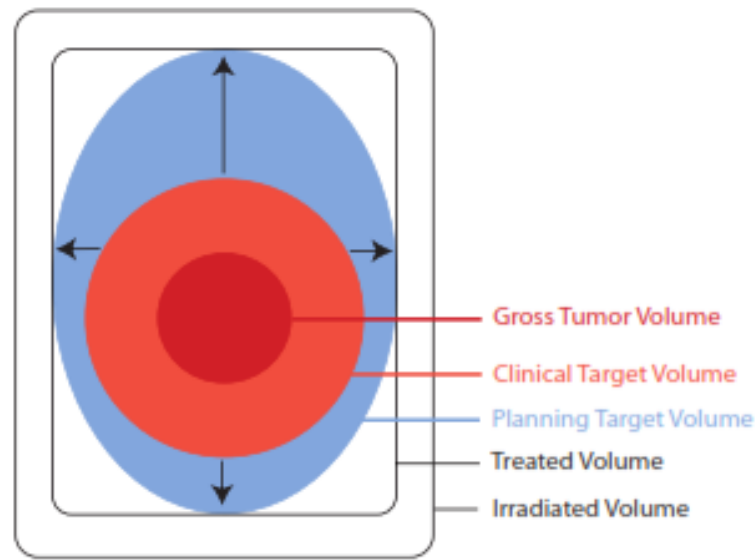


Fig. 9. Representação esquemática dos volumes definidos no ICRU 50 (1993)

Na definição de volumes de tratamento o ICRU considera os conceitos de Gross Tumor Volume (GTV) e o Clinical Target Volume (CTV) puramente oncológicos e independentes de qualquer abordagem terapêutica. A margem de segurança que é adicionada ao CTV é para efeitos de planeamento, Planning Target Volume (PTV) assegura que os erros e incertezas geométricas associados à terapêutica são tidos em consideração.

Gross Tumor Volume, é a massa palpável, visível ou localização clinicamente demonstrável e extensão do crescimento maligno. O GTV consiste no tumor primário (GTV-T), se na presença em linfadenopatias (GTV-N) ou de doença metastizada (GTV-M). No GTV a densidade celular é geralmente $>10^6/\text{mm}^3$, pelo que a dose de prescrição, em terapêutica radical, deve sempre englobar a sua totalidade.

A completa e precisa descrição do GTV serve essencialmente para:

- O correto estadiamento de acordo com os sistemas de classificação (pe. TNM)
- Adequação de dose a todo o volume para obter o máximo de controlo tumoral
- Avaliação da regressão tumoral
- Adequação de volumes no decurso da Radioterapia

Clinical Target Volume, é o volume que engloba o(s) GTV(s) e tecidos circundantes probabilidade de envolvimento maligno subclínica (pe. células malignas isoladas, clusters de células malignas ou micro-extensões).

O CTV, como volume clínico-anatômico, deve ser englobado na totalidade pela dose de prescrição. Mesmo que a densidade celular seja inferior a $10^3/\text{mm}^3$, as células não podem ser detectadas clinicamente e devem ser consideradas como volume subclínico. Os dados relevantes a considerar são a probabilidade de extensão microscópica em torno do GTV e a invasão subclínica de nódulo linfáticos e outros tecidos.

No caso de o CTV ser uma extensão do GTV-T este deverá ser denominado por CTV-T. No caso de o GTV ter sido removido cirurgicamente, a loca tumoral deverá ser designada também como CTV-T (figura 10).

No caso de o CTV ser uma extensão de adenopatias (GTV-N) ou doença metastática (GTV-M), deverá ser designado por CTV-N e CTV-M respectivamente, para melhor especificação da abordagem clínica.

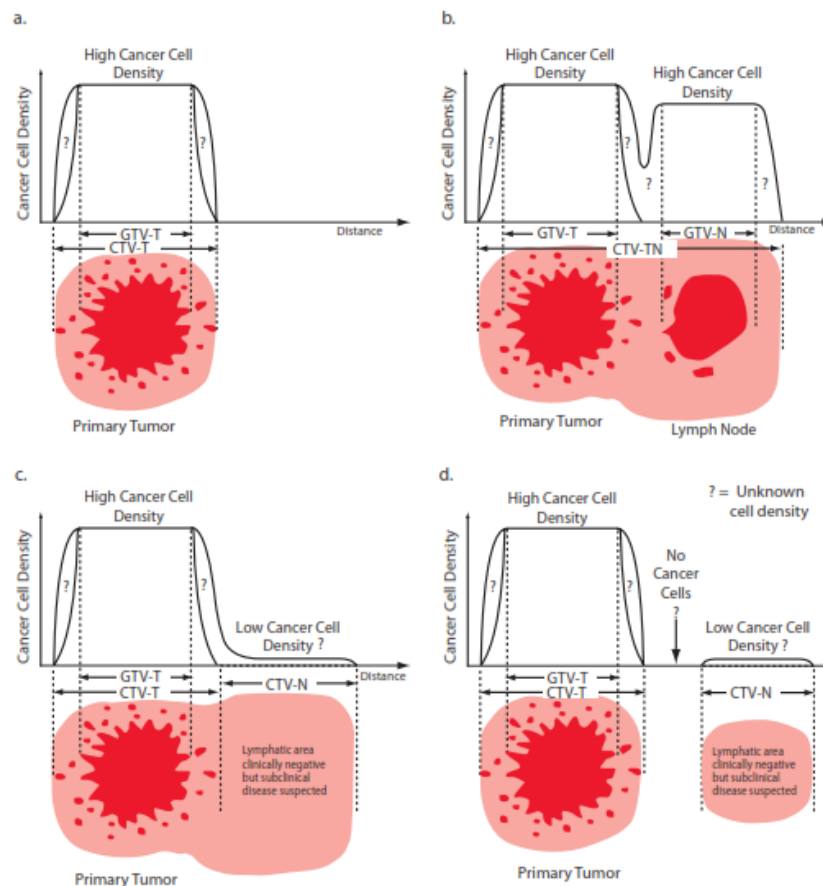


Fig. 10. Representação esquemática da relação entre GTV(s) e CTV(s) em diferentes situações clínicas. ICRU 71 (2004)

Planning Target Volume, é o conceito geométrico introduzido para efeitos de planeamento. É utilizado para seleccionar a técnica e dimensão de campos apropriada assim para **garantir que a dose é realmente administrada à totalidade do CTV**, no decurso de todo o tratamento (figura 11).

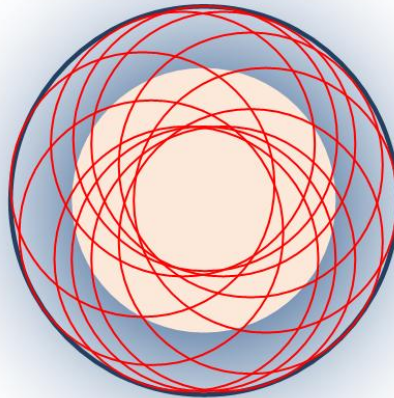


Fig. 11. Representação da influência da variabilidade da posição do CTV ao longo do tratamento, em relação à margem do PTV.

PTV é a margem adicionada ao CTV para compensar diferentes tipos de variações e incertezas que decorrem no processo da Radioterapia (figura 12).

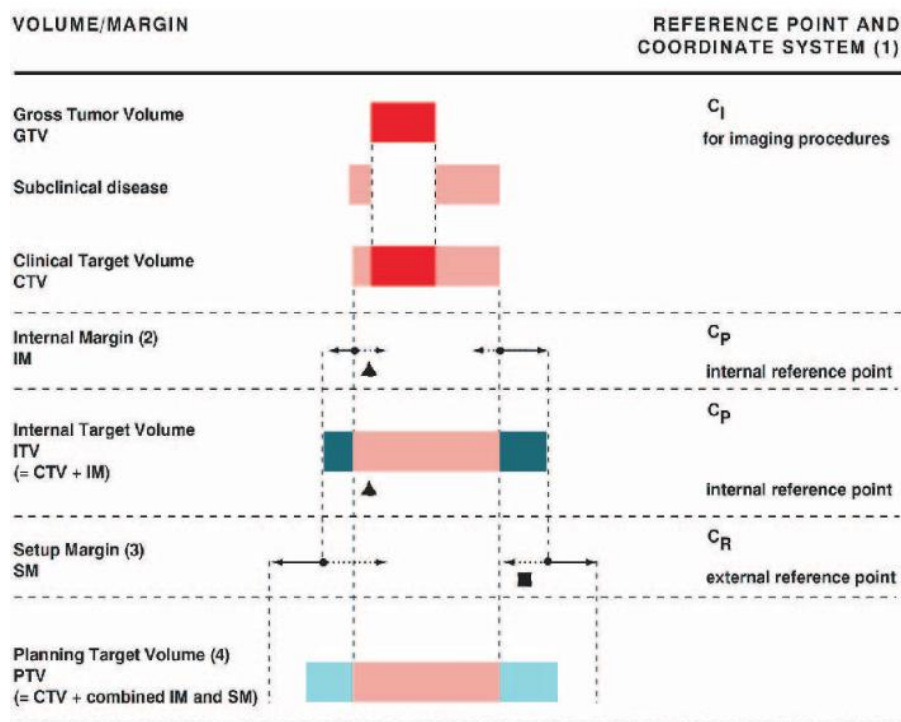


Fig. 12. Representação esquemática de volumes de tratamento e margens. ICRU 71 (2004)

A margem do PTV descrita no ICRU 62 faz uma clara distinção entre as duas margens que o constituem, sendo estas responsáveis por englobar o movimento, a forma e a dimensão do CTV

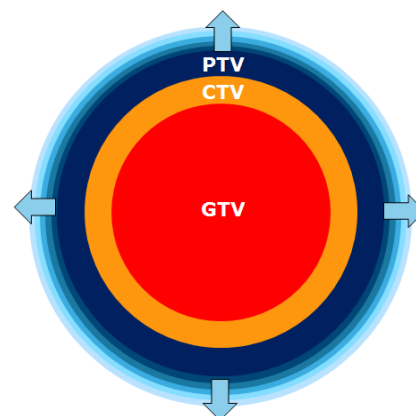
(margem interna – Internal Margin (IM)) e as variações e incertezas relacionadas com a localização do tratamento (margem de setup – Setup Margin (SM)), quer durante o tratamento (intra-fração) quer entre frações (inter-fração).

A margem interna é geralmente adicionada de forma assimétrica em torno do CTV, pois está intimamente relacionada com os movimentos fisiológicos individuais de cada doente, descritos nos pontos da alínea 2.3.2. A sua análise e definição é geralmente realizada com base em estudos de imagem volumétrica 3D ou 4D. A sua determinação define o conceito do Internal Target Volume (ITV).

A margem de setup tem em conta as variações (erros) e incertezas que inerentes à reprodutibilidade e precisão da localização que estão associados aos pontos descritos na alínea 2.3.1. É importante realçar que pequenos incrementos de margem em torno do CTV, podem aumentar de forma significativa o volume total do PTV e consequentemente os volumes de tecido são circundantes, como está demonstrado na tabela 2, segundo um GTV/CTV esférico:

Tabela 2. Influência do aumento das margens segurança no volume final do PTV, segundo um GTV/CTV esférico.

	Raio (cm)	Volume (cc)	
GTV	2	33.5	
CTV	2.5	65.5	
PTV referência	3	113.1	Aumento de volume
	3.1	124.8	10.3%
	3.2	137.3	21.4%
	3.3	150.5	33.1%
	3.4	164.6	45.6%
	3.5	179.6	58.8%



Na realização do planeamento é de crucial importância a definição dos órgãos de risco (OARs) associados à localização anatômica em tratamento, pelo que devem ser delimitados de forma criteriosa e de preferência de acordo com recomendações existentes na literatura.

Os OARs são por definição estruturas anatômicas normais com uma determinada sensibilidade à radiação que podem influenciar o planeamento e/ou a dose prescrita.

Os OARs podem ser classificados de acordo com a sua estrutura morfológica e funcional em órgãos em série, paralelo ou série-paralelo.

Os **órgãos em série** (pe. medula, sistema vascular) possuem uma estrutura funcional contínua pelo que qualquer subunidade está intimamente relacionada com as restantes, o que indica que doses acima da tolerância específica, mesmo que num volume reduzido, poderá comprometer na totalidade ou parcialmente a funcionalidade do restante órgão (fig. 13 (a)).

Os **órgãos em paralelo** (pe. pulmão, fígado) possuem uma estrutura funcional em que a irradiação de um volume parcial acima da tolerância irá condicionar apenas a percentagem de volume envolvido (fig. 13 (b)).

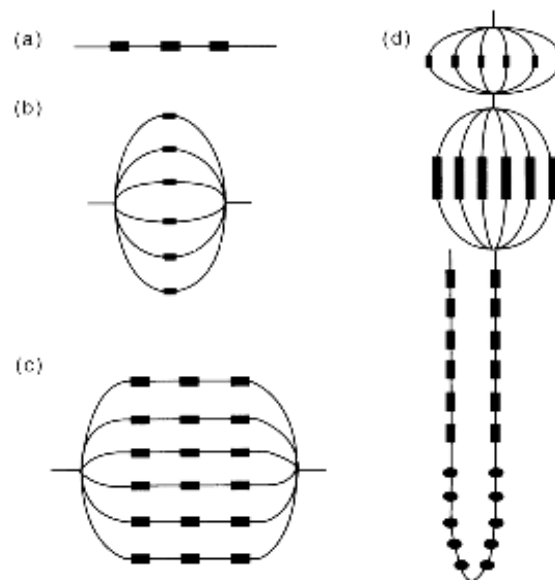


Fig. 13. Representação esquemática da organização funcional dos órgãos segundo o modelo série-paralelo. (a) Exemplifica um órgão com estrutura funcional em série (pe. medula), (b) em paralelo (pulmão), (c) em série-paralelo (pe. coração) e (d) a combinação entre série e paralelo (pe. nefrónio). ICRU 62 (1999).

Os **órgãos em série-paralelo** (pe. coração) funcionam de forma integrada em a irradiação excessiva de sub-unidades de estruturas em série (pe. artérias coronárias) podem determinar o funcionamento das sub-unidades que funcionam em paralelo (pe. miocárdio) e desta forma condicionar de forma parcial ou total a viabilidade do órgão (fig. 13 (c)).

Os **órgãos combinados** (pe. nefrónios (rím)) estabelecem ligações internas entre organização subfuncional em série e paralelo, pelo que dependendo da percentagem de volume-dose e localização do órgão irradiado, poderá assistir-se a uma menor ou maior disfunção (fig. 13 (d)).

No ICRU 62 foi ainda determinada uma margem em torno de OARs, em paralelo com o que acontece com a margem de segurança (PTV) adicionada ao CTV. Esta margem análoga é também definida pela combinação da margem interna e margem de setup, o que no caso dos OARs define o conceito do Planning Organ at Risk Volume (PRV). O PRV possui maior impacto quando se trata de órgãos em série em relação a OARs em paralelo.

A figura 14 representa esquematicamente a relação espacial entre o PTV e o PRV que em determinadas situações clinicas podem sobrepor-se (pe. esófago (PTV) e medula (PRV)).



Fig. 14. Representação esquemática da interação dos volumes e margens. ICRU 71 (2004)

O Volume tratado (Treated Volume - TV) é definido como o volume que envolvido pela superfície de isodose selecionada e especificada como sendo apropriada para atingir o objectivo terapêutico (pe. isodose de 95%). A determinação do volume tratado é importante na medida em que a sua relação com o PTV é um importante parâmetro de optimização (índice de conformidade: $IC=TV/PTV$).

O volume Irradiado (Irradiated volume - IV) consiste no volume de tecido que recebe uma dose considerada significativa em relação à tolerância dos tecidos normais. O volume irradiado está intimamente relacionado com a técnica de tratamento.

O *Remaining Volume at Risk (RVR)* é definido pela diferença entre o volume corporal e o CTV/OARs nas imagens onde estes foram delimitados. O RVR é importante para a avaliação de planos de tratamento, na deteção de volumes fora da região de alta dose que estejam a receber uma dose significativa em relação à tolerância dos tecidos normais. O RVR pode ser útil para estimar o risco de efeitos secundários tardios e a probabilidade de carcinogénese. A delimitação RVR é particularmente importante em doentes jovens com uma longa esperança de vida.

2.5.1. Determinação da margem de Planeamento (PTV)

A definição da margem de planeamento a adicionar ao CTV deve ter em consideração as margens de anteriormente descritas (IM e SM). O risco de não irradiação de uma parte do CTV deve ser equilibrado em relação ao risco de complicações. As margens calculadas de forma linear são geralmente demasiado extensas e podem comprometer a tolerância das estruturas normais adjacentes, como demonstrado na figura 15, cenário A.

No cenário A, a dimensão do PTV está normalmente associada a tratamentos convencionais, geralmente sem aplicação de protocolos de verificação (on-line ou off-line), sendo incompatível com técnicas mais conformacionais (pe. 3DCRT, IMRT e VMAT).

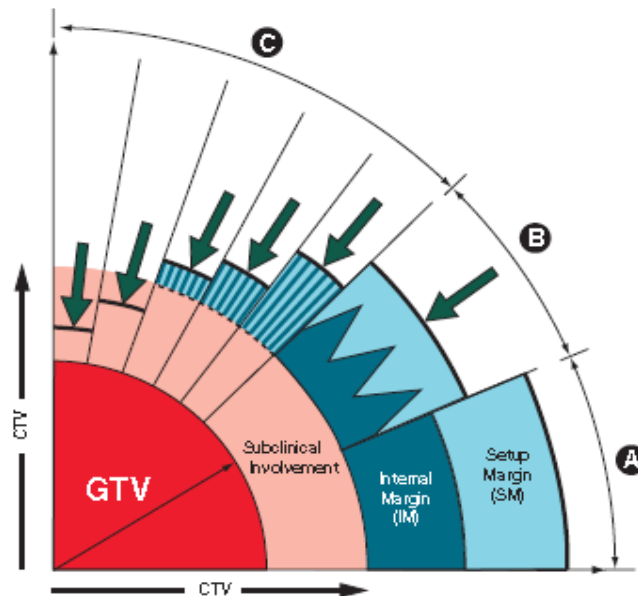


Fig.15. Representação esquemática dos volumes de tratamento e a influência da intergração das margens de segurança para a definição do PTV. Os vários cenários na definição do PTV estão representados pelas letras (A, B e C), os quais variam essencialmente de acordo com a técnica e a presença de OARs. ICRU 62 (1999)

No cenário B, a margem do PTV é adicionada com base no cálculo estatístico do erro sistemático e aleatório (descrito na alínea 2.3.3). O erro sistemático e aleatório deve, no cenário B, ser adicionados através do método da raiz quadrada da soma dos quadrados.

Erro Sistemático Total:

$$\Sigma^2_{\text{total}} = \Sigma^2_{\text{setup}} + \Sigma^2_{\text{mov interno}} + \Sigma^2_{\text{delimitação}}$$

Erro Aleatório Total:

$$\sigma^2_{\text{total}} = \sigma^2_{\text{setup}} + \sigma^2_{\text{mov interno}}$$

O cenário B pressupõe a aplicação de protocolos de verificação offline para irradiação de técnicas de tratamento conformacionais.

A redução que se verifica quando se transita para o cenário C, indica uma diminuição da margem do PTV que em alguns casos pode comprometer o CTV. Este cenário pode ser influenciado pelos seguintes factores:

- Otimização do posicionamento e imobilização
- Introdução de novas técnicas de verificação (3D/4D)

- Introdução de novas técnicas de otimização de dose
- Adoção de protocolos de correcção offline e online
- Monitorização e controlo do movimento interno (pe. respiração, enchimento órgãos)
- Presença de órgãos de risco:
 - OARs em série (medula, retina, nervo óptico, etc)
 - Tolerância de dose
 - Proximidade com o GTV/CTV

O cenário C pode observar-se quando a exigência da precisão determina a técnica a utilizar, habitualmente associadas a tratamentos de elevada complexidade física, dosimétrica, computacional e tecnológica (pe. RT adaptativa, RT estereotáxica fraccionada, radiocirurgia e esquemas de tratamento hipofraccionados). Este cenário está habitualmente associado a protocolos de verificação online para eliminação da componente sistemática e aleatória do erro (ver secção 2.6).

2.5.2. Cálculo de Margens de Planeamento em Radioterapia

Vários foram os estudos realizados ao longo das duas últimas décadas, a fim de determinar qual a fórmula de cálculo que melhor se adequa à cobertura da variabilidade na posição dos volumes de tratamento das populações de doentes. Assegurar o máximo de confiança nas margens e a possível redução das mesmas só é possível com base na demonstração estatística e experimentação clínica, que esteve na base dos estudos apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Resumo de publicações para a determinação de fórmulas para cálculo da margem de segurança em relação ao CTV. Adaptado de van Herk 2004.

Autores	Fórmula	Conclusões
Bel et al. (1996)	0.7σ	Apenas Erros aleatórios (aproximação linear)
Antolak & Rosen (1999)	1.65σ	Apenas Erros aleatórios
Stroom et al. (1999)	$2 \Sigma + 0.7 \sigma$	95% da dose absorvida, em média, para 99% do CTV
Van Herk et al. (2000)	$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$	Dose mínima absorvida no CTV de 95% para 90% dos doentes
McKenzie (2000)	$2.5 \Sigma + \beta + (\sigma - \sigma_e)$	Extensão da fórmula de van Herk et al. (2000) para compensar a penumbra. O factor β depende do número de campos
Van Herk et al. (2002)	$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma - 3\text{mm}$	Dose mínima no CTV de 84% (~EUD 98%) para 90% dos doentes, correspondente a uma redução de 1% TCP

Segundo a avaliação de van Herk 2004, a margem de Stroom et al 1999 ($2 \Sigma + 0.7\sigma$), calculada a partir da probabilidade de cobertura de dose, possui um problema fundamental, pois tende a subestimar as porções periféricas de volumes que estão incluídas nos níveis mais baixos de probabilidade de cobertura e como tal não serão incluídas nas margens calculadas (figura 16).

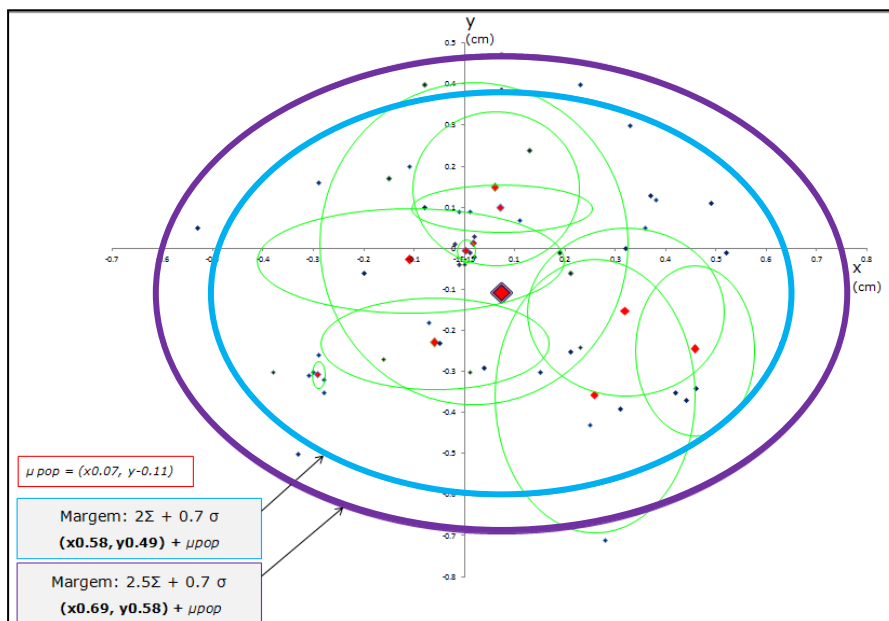


Fig.16. Representação esquemática 2D da distribuição do erro de uma amostra de 10 doentes. As elipses demonstram as margens de segurança do PTV de acordo com dois níveis de cobertura estatística demonstrados por Stroom 1999 (elipse azul) e van Herk 2000 (elipse roxa).

A fórmula de cálculo inicialmente proposta por van Herk 2000, assenta na probabilidade estatística segundo a distribuição normal de uma dada população.

Desta forma, **para obter uma cobertura 3D com um intervalo de confiança de aproximadamente 90% da população é necessário multiplicar por 2.5 o erro sistemático da população (Σ) e por 0.7 o erro aleatório (σ), uma aproximação linear, para a obtenção de uma cobertura de dose de cerca de 95%.**

$$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma \quad (\text{van Herk 2000})$$

Através das tabelas descritas por van Herk, é possível a introdução de várias margens associadas à probabilidade de cobertura de dose em função dos erros sistemáticos (tabela 4) e aleatórios (tabela 5).

Desta forma, para obtermos um intervalo de confiança de **~90%** será necessário multiplicar o erro sistemático da população (Σ) por 1.64 Σ (1D), 2.15 Σ (2D) e **2.5 Σ (3D)**.

Tabela 4. Margem necessária para compensar erros sistemáticos

Intervalo de Confiança (% casos)	Erros (Σ)		
	1D	2D	3D
80	1.28	1.79	2.16
85	1.44	1.95	2.31
90	1.64	2.15	2.50
95	1.96	2.45	2.79
98.8	2.50		
99	2.60	3.04	3.36

Para o cumprimento dos objectivos terapêuticos, de acordo com as margens estatisticamente aceitáveis sob ponto de vista clínico, segundo os formalismos de van Herk deverá ter-se em consideração o erro aleatório (σ) da população, o qual para uma cobertura mínima de 95 % da dose prescrita deverá adicionar **0.7 σ** (tabela 5), para 90% dos casos, acima mencionado.

Tabela 5. Margem necessária para compensar erros aleatórios

Nível de Dose	Margem Adicional	Aproximação Linear
80%	0.84 ($\sigma-\sigma_p$)	0.4 σ
85%	1.03 ($\sigma-\sigma_p$)	0.5 σ
90%	1.28 ($\sigma-\sigma_p$)	0.6 σ
95%	1.64 ($\sigma-\sigma_p$)	0.7σ
99%	2.34 ($\sigma-\sigma_p$)	0.95 σ

A tendência para uma redução da margem é evidente na fórmula de *van Herk 2002*, com uma redução de cerca de 3mm de margem quando a abordagem tem em conta parâmetros biológicos (pe. TCP) e físicos. O facto dos parâmetros biológicos serem na maioria dos casos difíceis de determinar e associados a factores de incerteza, os parâmetros físicos são considerados mais seguros, mesmo que resultem em margens ligeiramente superiores.

Mesmo tendo em consideração a magnitude dos erros, outros fatores são determinantes na atribuição de margens de segurança:

- Probabilidade de doença subclínica
- Densidade celular. A dose necessária para irradiar o volume tumoral de baixa densidade celular é geralmente menos crítica.
- Viabilidade celular. Tumores em ambiente mais oxigenado e com facilidade de aporte de nutrientes, requerem mais dose e margens seguras mais abrangentes.
- Presença de OARs. Quando na presença de OARs, em série ou de pequenas dimensões, (pe. cenário A, fig. 12) as margens de segurança do CTV ou mesmo GTV, podem ser reduzidas ou eliminadas (margem zero) pelo que é importante prever medir o risco biológico associado. Nestas situações, a introdução de otimização biológica, física e geométrica através de um planeamento e cálculo dosimétrico rigorosos, assim como técnicas e protocolos de verificação (3D/4D) e administração de tratamento, assumem um papel crucial na manutenção do TCP.

Os erros aleatórios introduzidos pelo movimento interno e variações de setup têm normalmente a mesma magnitude. Os erros sistemáticos introduzidos pela delimitação de volumes, movimento interno e erros de setup possuem semelhante magnitude e devem ser reduzidos através de protocolos de delimitação, multimodalidade e registo de imagem, metodologias de precisão na aquisição de imagem e simulação, protocolos de verificação e níveis de ação/decisão.

No desenvolvimento de estratégias de análise e avaliação de desvios segundo as coordenadas (x,y,z) a aplicação do erro sistemático para cada eixo, foi introduzida, **no presente estudo**, uma nova abordagem à correção do tratamento baseado na variabilidade estatística das várias populações em estudo. De acordo com os intervalos de confiança numa distribuição normal, foi então possível identificar níveis de tolerância e ação a aplicar nos vários protocolos de tratamento.

2.6. Protocolos de verificação e correção

Os protocolos de verificação e níveis de ação têm o potencial de otimizar o tratamento e aumentar o nível de confiança nos procedimentos, quer on-line quer off-line, de acordo com os especificações clínicas (pe. determinação de GTV(s) e CTV(s)), físicas e geométricas inicialmente definidas (pe. técnica de tratamento, margem de segurança do CTV para PTV). Os protocolos de verificação têm ainda um importante papel na identificação e caracterização dos erros, quer internos quer de setup, nas variadas localizações de tratamento. A tendência e variabilidade dos erros detetados são cruciais para a definição das margens de segurança do tratamento (pe.

margem interna e de setup) de forma a garantir que o Clinical Target Volume (CTV) e receba a dose inicialmente prescrita.

Na abordagem temporal da execução da ação, surgem os termos online e offline que no caso dos protocolos de verificação estão intimamente relacionados com critérios de precisão e filosofia de tratamento. A aprovação e aplicação de medidas de correção subjacente ao ato clínico associado à administração do tratamento pressupõem desta forma uma tomada de decisão, de acordo com as tolerâncias de tratamento implementados e respectivos níveis de ação.

2.6.1. Protocolos Online

A aplicação de protocolos de verificação On-line tem como principal objetivo aumentar a precisão da administração do tratamento através da redução/eliminação quer dos erros sistemáticos quer aleatórios.

Nos protocolos On-line a validação, aprovação e aplicação das correções necessárias são sempre aplicadas antes da aplicação do tratamento, podendo ser necessário, em casos e técnicas de alta precisão, como Radioterapia estereotáxica fracionada ou radiocirurgia, efetuar uma verificação durante o tratamento (per-tratamento) para eliminar possíveis erros intra-fração, e/ou pós-tratamento para detectar erros grosseiros passíveis de serem compensados numa fração seguinte. Os protocolos online estão geralmente associados à verificação e correção diária, pelo que aumenta o tempo global da ocupação do acelerador assim como o aumento da dose absorvida pelo doente durante o procedimento (figura 17).

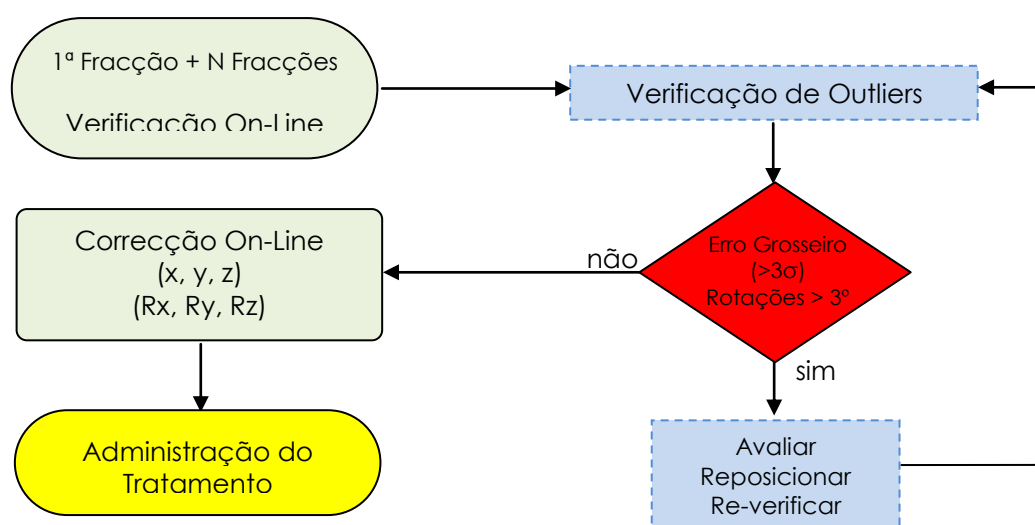


Fig.17. Fluxograma de Protocolo de Verificação On-Line

A radiação utilizada neste procedimento poderá ser contabilizada para efeitos de dose acumulada, sempre que sejam efectuados campos de localização de megavoltagem, através da respectiva inclusão em Sistema de planeamento computadorizado. Se a aquisição utilizar radiação de kilovoltagem quer imagem planar 2D quer através de 3D/4D kV-CBCT, a dose nominal poderá ser contabilizada, mas a sua contribuição para o ponto de prescrição dificilmente terá expressão terapêutica devido ao seu efeito biológico relativo.

Os protocolos Online estão geralmente associados a níveis de tolerância "0" pois pressupõem a correção dos erros para valores menores ou iguais à precisão do sistema de correção, o que nos métodos de verificação 3D (pe. CBCT) situa-se na ordem de 1 mm ou inframilimétrico. Contudo é importante referir que, quer as rotações de setup (Rx,Ry,Rz) quer os movimentos internos de translação (x,y,z) e respectivas rotações, podem influenciar a precisão final do tratamento administrado. Em sistemas de mesa robótica é possível efectuar correções quer de movimentos de translação e rotação, geralmente até 6° de liberdade. Deve no entanto ter-se atenção que erros grosseiros de posicionamento e imobilização devem ser sempre acompanhados de reposicionamento e nova verificação.

2.6.2. Protocolos Offline

Os protocolos de verificação Offline têm sido usados desde os anos 90 para reduzir a probabilidade de ocorrência dos erros (desvios) sistemáticos em relação ao isocentro de referência planeado. A correção de desvios sistemáticos individuais através da média das primeiras fracções de tratamento, posteriormente aplicada nas fracções subsequentes foi inicialmente introduzida por Bel et al em 1996 [6] através do protocolo **Shrinking Action Level** (SAL). Outros protocolos foram desenvolvidos e introduzidos para um mesmo objetivo, na redução do erro sistemático individual, nomeadamente o protocolo **No-Action Level** (NAL), por de Boer e Heijmen (2001) [26], e os protocolos **extended No-Action Level** (eNAL) e **eNAL average** (eNALavg) introduzidos pelos mesmos autores em 2007 [27]. A escolha do protocolo e sua aplicabilidade é muitas vezes controversa e necessita de uma cuidada análise de custo / tempo-benefício, adequado ao nível de precisão requerido, tecnologia e competência necessária à sua implementação.

Na execução clínica dos protocolos supramencionados e através do estudo continuado da variabilidade das várias populações de doentes (localizações anatómicas de tratamento), surgiu a necessidade de desenvolver um protocolo capaz de responder às questões pertinentes actuais no que diz respeito à periodicidade de verificação após protocolo de verificação inicial. A informação recolhida possibilitou determinar qual o nível e estabilidade individual a par da variabilidade da respectiva população, o que se traduziu na implementação de níveis acção baseados no estudo da frequência de probabilidade (**Probabilistic Action Level - PAL**).

2.6.2.1. Shrinking Action-Level (SAL)

No protocolo Offline SAL, introduzido por Bel et al (1996) [6], é sempre testado o deslocamento observado em relação a um nível de ação, que diminui em função do número de fracções com decorrer dos tratamentos. As verificações subseqüentes ao desvio inicial detectado são efectuadas usando a média dos desvios iniciais (3 - 5 fracções (#)). Se os desvios detectados forem superiores ao nível de ação estabelecido o protocolo é reiniciado.

O objetivo da segunda fase é detectar outliers ou alterações progressivas da média, corrigindo eventuais tendências de desvio sistemático no tempo.

O inconveniente do protocolo SAL é aumentar o número de verificações no decorrer do tratamento, o que implica o aumento da dose total absorvida e o volume de trabalho por doente.

Na utilização de protocolo SAL, níveis de ação superiores ao erro sistemático pode implicar na sua não correcção ao longo do tratamento. Múltiplas verificações no decurso do tratamento podem ser causadas por correcções inadequadas aquando a comparação com os níveis de ação. O protocolo SAL é reiniciado após uma correcção, sendo que a toda a informação prévia é descartada.

2.6.2.2. No-Action Level (NAL)

O protocolo NAL foi inicialmente introduzido por De Boer & Heijmen 200 [26], no qual a média dos desvios de translação para os eixos x, y e z é habitualmente calculada nas primeiras 3 a 4 fracções do tratamento. A média apurada é então aplicada na fracção subseqüente, não sendo comparada com qualquer nível de ação. Neste protocolo de verificação não são efectuadas verificações ao longo do restante tratamento, não sendo portanto possível a detecção de erros grosseiros. O protocolo NAL é independente de flutuações nos parâmetros de tratamento, o que não possibilita a deteção e correcção de variações (graduais ou pontuais) no decurso do tratamento.

2.6.2.3. Extended No-Action Level (eNAL) e eNAL average (eNALavg)

A aplicação dos protocolos eNAL e eNALavg foi descrita por De Boer & Heijmen, 2007 [27], no seguimento do estudo anterior de 2001, que incorpora a primeira fase do NAL, para a atribuição da média inicial dos desvios (x, y e z), seguido pela uma segunda fase, que requer a verificação e medições, habitualmente semanais, ao longo do restante tratamento.

No protocolo eNAL, após cada nova medição, o desvio sistemático inicial e respectiva tendência é actualizado através do cálculo da regressão linear de todas as medições disponíveis, o qual pode ser aplicado nas fracções seguintes. O protocolo eNAL foi desenvolvido para detectar e antecipar tendências de deslocamento ao longo do tratamento, contudo, se não

houver variações graduais, a melhor forma de estimar o erro sistemático é através do cálculo da média de todos ou últimos 3 a 4 desvios registados, através do protocolo eNALavg (figura 18).

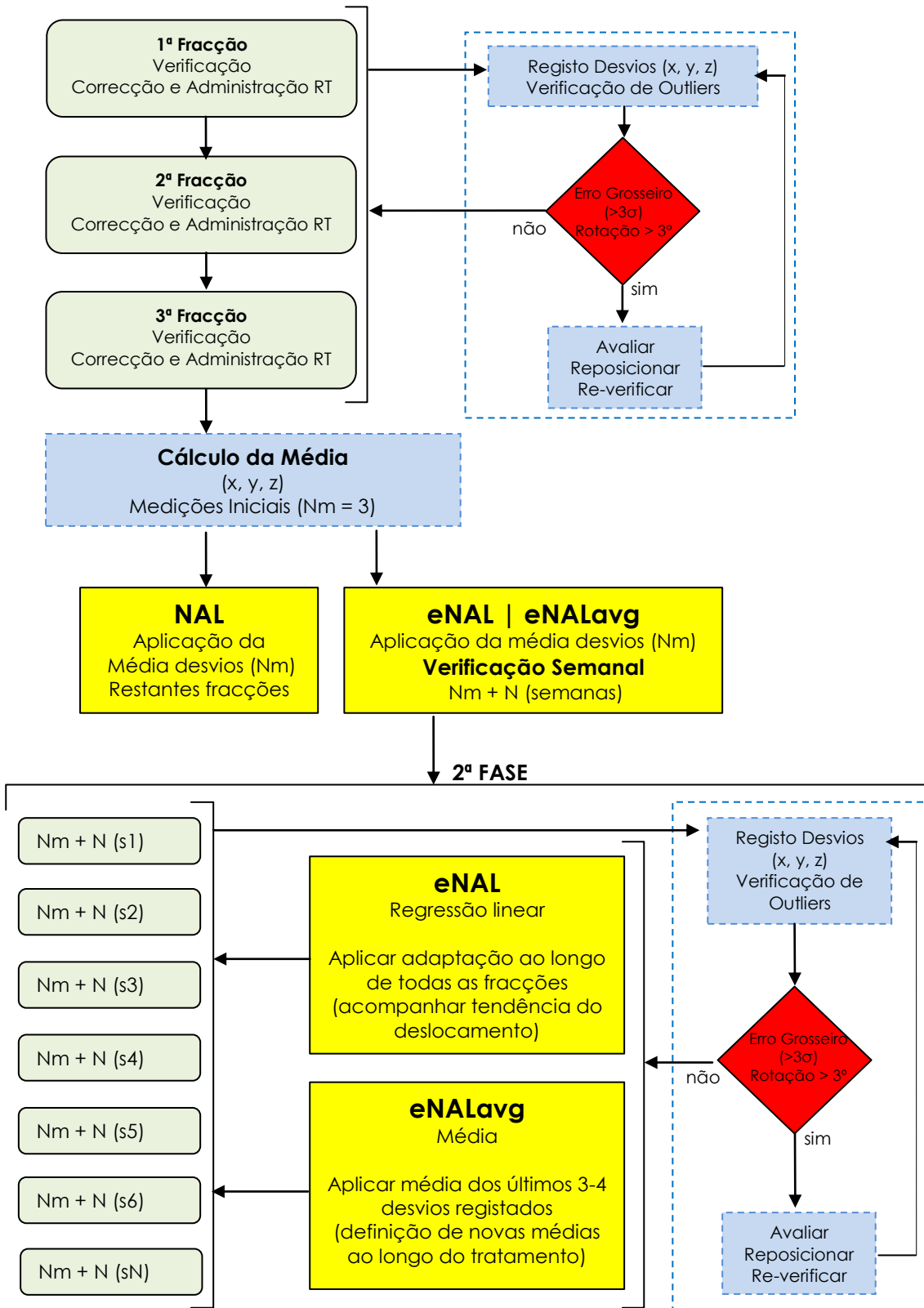


Fig.18. Fluxograma de Protocolos de Verificação Off-Line: NAL, eNAL e eNALavg

Apesar da não utilização de níveis de ação, torna-se importante a atribuição de uma tolerância de precisão para desvios considerados "outliers", que segundo os autores, através de Simulações de Monte Carlo ($>10^4$ doentes, tratados com 35 fracções cada), estimaram que a tolerância se deveria situar ao nível de $\sim 3 \Sigma_{pop}$, o que neste caso está associado a uma taxa de falsos positivos de $<5\%$. Importa referir que outliers consecutivos obrigam a reiniciar o protocolo para assim estabelecer uma nova linha de tendência.

2.6.2.4. Probabilistic Action Level average - PALavg

Tal como anteriormente mencionado no ponto 2.6.2, o fluxograma do protocolo PALavg (figura 21) foi gradualmente introduzido e desenvolvido na prática clínica na instituição em que decorreu a presente investigação, o que permitiu colmatar a necessidade da atribuição de níveis de acção associados à precisão requerida ao longo do tratamento.

Neste contexto, foram atribuídos níveis para definição de periodicidade de verificação e tolerância para erro residual, baseado na variabilidade aleatória individual em comparação com o erro aleatório da população (Figura 19).

- Nível 1 ($\sigma_{ind} < 1 \sigma_{pop}$)
- Nível 2 ($\sigma_{ind} < 2 \sigma_{pop}$)
- Nível 3 ($\sigma_{ind} < 2.5 \sigma_{pop}$)
- Nível 4 ($\sigma_{ind} > 2.5 \sigma_{pop}$)

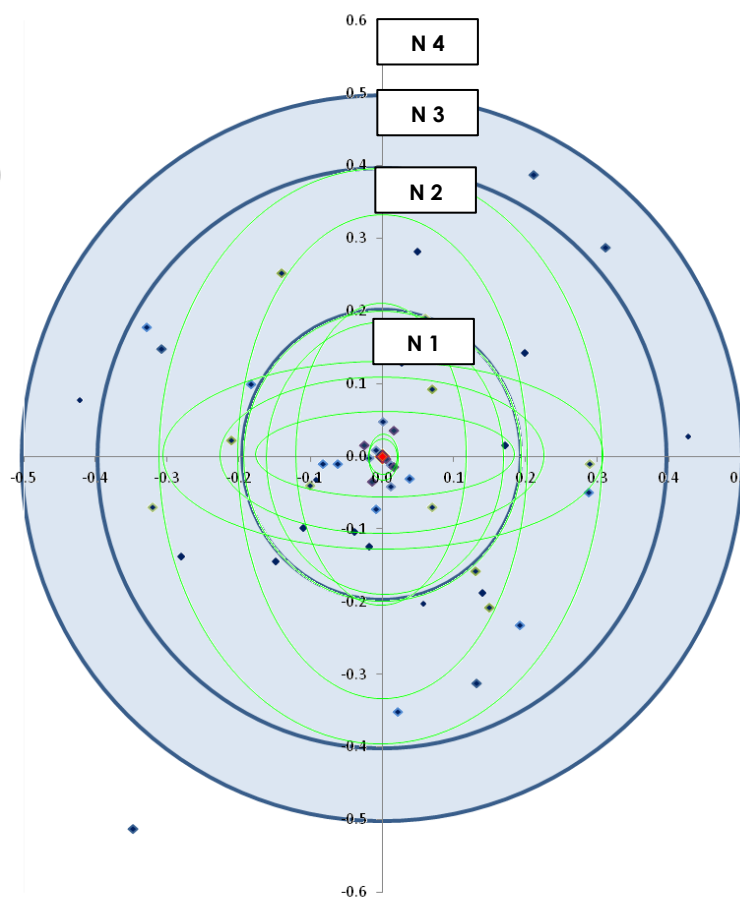


Fig. 19. Representação esquemática da variabilidade aleatória individual (elipses a verde) em função da variabilidade aleatória da população (círculos a azul escuro) que definem os níveis de periodicidade de verificação.

A **1ª fase do protocolo PALavg** (figura 21) segue os mesmos procedimentos descritos no ponto anterior, baseado no protocolo eNALavg (figura 18).

Visto que as rotações podem influenciar os resultados dos desvios de translação e comprometer o protocolo, foram definidas restrições de tolerância máxima de rotação $< 3^\circ$, dependendo da técnica/precisão do tratamento, fracionamento e intuito terapêutico. A instabilidade permanente do posicionamento poderá requerer novo planeamento.

Após a execução do protocolo inicial, baseado no NAL ($N_m=3$), é efectuada a comparação do erro aleatório individual (desvio padrão – x, y, z) com o erro aleatório da população segundo os 4 níveis de acções demonstrados na figura 19.

Tendo como base os níveis de acção previamente estabelecidos, foram determinados os seguintes níveis de periodicidade:

Nível periodicidade 1 (**$\sigma_{ind} < 1 \sigma_{pop}$**): 5/5 (semanal)

Nível periodicidade 2 (**$\sigma_{ind} < 2 \sigma_{pop}$**): 3/3 ou 4/4 dias

Nível periodicidade 3 (**$\sigma_{ind} < 2.5 \sigma_{pop}$**): 2/2 ou 3/3 dias

Nível periodicidade 4 (**$\sigma_{ind} < 2.5 \sigma_{pop}$**): On-line

Se nesta primeira fase do protocolo PALavg (figura 21), para qualquer um dos eixos, o desvio padrão individual (**σ_{ind}**) for superior ou igual que a variabilidade associada ao nível 3, efectuar mais uma ou duas verificações e recalculer novo desvio padrão individual (**σ_{ind}**) baseados nos novos deslocamentos.

A média calculada é aplicada a partir da 4ª fracção. O erro residual (detectado após correcção do erro sistemático inicial) não deve exceder a tolerância mínima (nível 1) no caso de o individuo ter sido categorizado como nível 1 de estabilidade.

Se os desvios residuais estiverem adequados ao nível de estabilidade definido no protocolo inicial, em comparação com a população (**σ_{pop}**), a média calculada é aplicada para os restantes tratamentos e as verificações são programadas de acordo com o nível calculado para o caso clínico.

No decurso do tratamento o isocentro é localizado a partir da média calculada, através de cálculo diário e/ou marcação na superfície cutânea (protocolo adaptado).

Independentemente do nível de estabilidade selecionado para cada doente, a média dos desvios (x, y, z) é permanentemente actualizada e aplicada ao longo do tratamento para compensar alterações progressivas e tendências de deslocamento.

Na **2ª fase do protocolo PALavg** (figura 21), a verificação do tratamento é efectuada de acordo com a periodicidade definida pelos níveis de periodicidade iniciais, os desvios são comparados com os níveis de acção calculados a partir da análise estatística do erro sistemático da população em questão (figura 20).

Nível Acção 1 (Erro < 1 Σ pop)

Nível Acção 2 (Erro < 2 Σ pop)

Nível Acção 3 (Erro < 2.5 Σ pop)

Nível Acção 4 (Erro > 2.5 Σ pop)

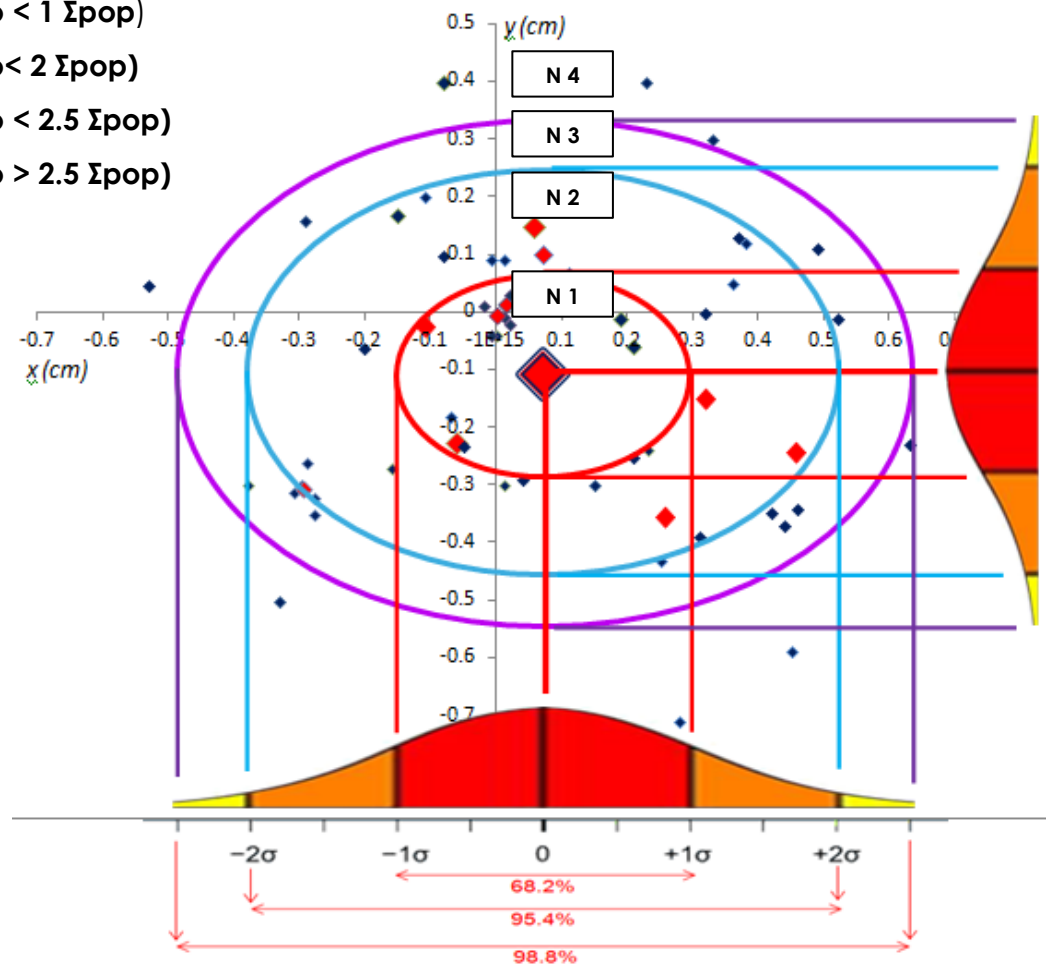


Fig.20. Representação esquemática da variabilidade dos erros detetado e os níveis de ação associados a cada intervalo de confiança

Nível de ação 1: < 1 Σ pop (IC < 68,2%)

1. Registrar os desvios detetados (nível 1 | rotações < 2 - 3°)
2. Efectuar correcção (x, y, z)
3. Administração do tratamento

Nível de ação 2: < 2 Σ pop (IC < 95,4%) (27.2% inclusão)

1. Registrar os desvios detetados (nível 2 | rotações < 2 - 3°)
2. Verificar cálculo das médias/marcações e efectuar correcção (x, y, z)
3. Administração do tratamento

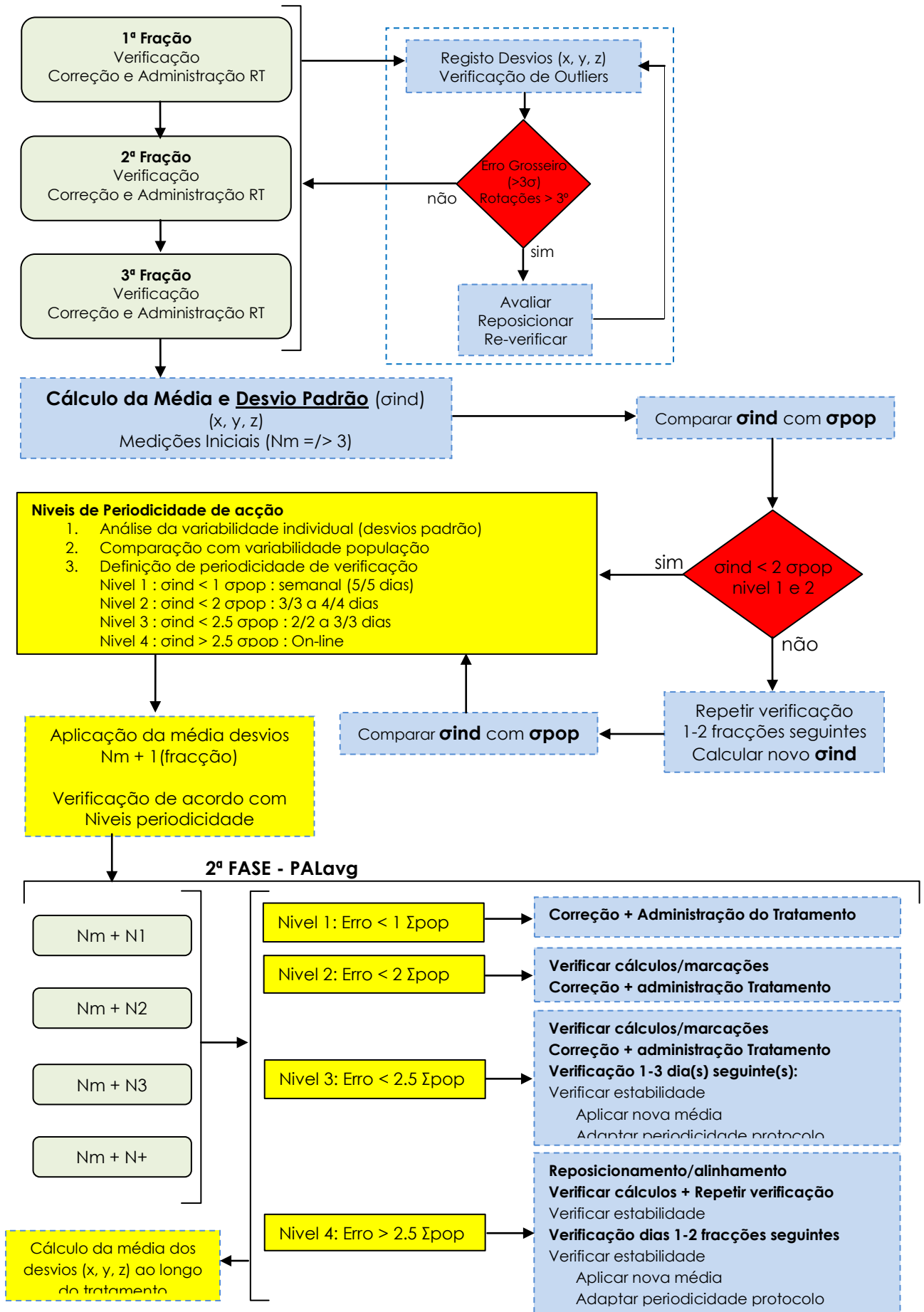


Figura 21. Probabilistic Action Level average (PALavg)

Nível de ação 3: $< 2.5 \Sigma_{pop}$ (IC $< 98.8\%$) (3.4% inclusão)

1. Registrar os desvios detetados (nível 3 | rotações $< 2 - 3^\circ$)
2. Verificar cálculos das médias/marcações e efetuar correção (x, y, z)
3. **Administração do tratamento**
4. Manter médias/marcações e efectuar **verificação no dia seguinte (n+1)**
 - 4.1. Se na fracção n+1 os desvios estiverem $<$ nível acção 2, corrigir o erro e **administrar o tratamento** (manter médias/marcações)
 - 4.2. Se na fracção n+1 se verificar desvio consistente com o dia anterior (nível acção > 3), **administrar o tratamento, efectuar mais uma verificação para determinar nova média.**
 - 4.2.1. A nova média calculada deve ser marcada se os 3 últimos desvios forem consistentes, ou seja **$\sigma_{ind} < 2 \sigma_{pop}$ (nível 2)**
 - 4.2.2. Se variabilidade **$\sigma_{ind} < 2.5 \sigma_{pop}$ (nível 3)**, **alterar periodicidade de verificação** correspondente ao **nível 3 (2/2 ou 3/3 dias)**
 - 4.2.3. Se variabilidade **$\sigma_{ind} > 2.5 \sigma_{pop}$ (nível 4)**, **alterar periodicidade de verificação** correspondente ao **Nível 4 – Protocolo de verificação On-line.**

Nível de ação 4: $> 2.5 \Sigma_{pop}$ (IC $> 98.8\%$) (1.2% inclusão)

1. Registrar os desvios detetados (nível 4 | rotações $< 2 - 3^\circ$)
2. Confirmar posicionamento e imobilização (reposicionamento/alinhamento)
3. Verificar cálculos das médias/marcações e **Repetição de verificação**
 - 3.1. Se desvios estiverem dentro do nível de acção 2, corrigir o erro e **administrar o tratamento** (manter médias/marcações)
 - 3.2. Se desvio consistente com verificação anterior (nível acção > 3), **administrar o tratamento** e efectuar verificação no dia seguinte para determinar nova média.
 - 3.2.1. A nova média calculada deve ser marcada se os 3 últimos desvios forem consistentes, ou seja **$\sigma_{ind} < 2 \sigma_{pop}$ (nível 2)**
 - 3.2.2. Se variabilidade **$\sigma_{ind} < 2.5 \sigma_{pop}$ (nível 3)**, **alterar periodicidade de verificação** correspondente ao **Nível 3 (2/2 ou 3/3 dias)**
 - 3.2.3. Se variabilidade **$\sigma_{ind} > 2.5 \sigma_{pop}$** , **alterar periodicidade de verificação** correspondente ao **Nível 4 – Protocolo de verificação On-line**

Capítulo 3

MATERIAL E MÉTODOS

3 Material e Métodos

3.1. Caracterização do Estudo

O projecto inicial para determinação e otimização dos protocolos na unidade de Radioterapia do *Hospital CUF Descobertas* foi iniciado em Maio de 2008 e terminou em Abril de 2014. O presente estudo tem por base uma metodologia retrospectiva de análise descrita e exploratória no período mencionado. Pela sua transversalidade, o estudo pretende caracterizar e comparar os erros de determinadas populações de doentes, em função de uma base sistemática operacional, no decorrer da implementação e avaliação de vários protocolos de verificação do tratamento em ambiente clínico controlado.

No período de vigência do projeto apenas os doentes que efectuaram tratamentos em acelerador linear (Linac) ELEKTA SynergyS Platform foram englobados no estudo. A aquisição de imagens para fins de verificação de tratamento foi efectuada através *On-Board kV-Cone Beam CT (kV-CBCT) X-Ray Volumetric Imaging (XVI)* acoplado ao Linac, estando o método e parâmetros de aquisição descritos no ponto 3.3.

Os protocolos de registo de Imagem e correcção 3D foram realizados através do Software integrado XVI R4.5, descritos no ponto 3.4. Os dados referentes a cada indivíduo da amostra foram inseridos em suporte digital, na plataforma Microsoft Excel, onde se procedeu à realização de todos os cálculos e avaliação estatística individual e análise retrospectiva das amostras em questão.

Com base nos cálculos da variabilidade, foi possível calcular os erros sistemáticos e aleatórios individuais para cada fase do tratamento, de acordo com cada protocolo, assim como o cálculo dos erros das populações, que determinaram o cálculo das margens de segurança (CTV para PTV) segundo as fórmulas descritas.

3.2. Caracterização das amostras e respectivos protocolos de verificação

Localização	Protocolo	N doentes	N (~) CBCT
Próstata	Protocolo Inicial (3 fracções iniciais)	360	1080
	eNAL	60	300
	PALavg adaptado (baseado no eNALavg)	134	670
Cabeça & Pescoço	Protocolo Inicial	81	243
	eNAL	36	180
	PALavg adaptado (baseado no eNALavg)	37	185
Tórax & Abdomen	Protocolo Inicial	132	396
	eNAL	53	265
	PALavg adaptado (baseado no eNALavg)	47	235
Mama	Protocolo Inicial	84	252
	PALavg adaptado (baseado no eNALavg)	83	415
		1107	4221

Os dados registados em cada doente, foram recolhidos diretamente do sistema de verificação, tendo sido relacionados com os diferentes tipos de protocolos aplicados.

O protocolo inicial pressupõe a aplicação direta das coordenadas do isocentro provenientes dos cálculos dosimétricos. A variação observada para os diferentes protocolos está relacionada com a duração do estudo e os critérios de inclusão para cada patologia.

A avaliação individual teve que ter em consideração de pelo menos 3 registos para cada tipo de protocolo aplicado. Doentes que sofreram alterações anatómicas ou foram sujeitos a mudança de protocolo durante o tratamento, não foram incluídos no estudo.

Doentes classificados de nível 3 e 4 de estabilidade, os quais fizeram verificação diária online, foram excluídos do protocolo eNAL ou PALavg.

3.3. Protocolos de aquisição de imagem kV-CBCT

	Colimação e Orientação					Parâmetros físicos de dose					
	Filtro	Col.	Start angle	Stop angle	Velocidade (deg/min)	kV	mA	mS	mAs	Frames	NSD (mGy)
ORL ALTO	F1	S20	230	70	360	120	20	10	36.6	183	2
ORL BAIXO	F1	M20	-180	180	360	120	20	20	132	330	8
MAMA DTO CW	F1	S20	-180	25	360	120	32	40	234	183	8
MAMA ESQ CC	F1	S20	180	335	360	120	32	40	234	183	8
TORAX/ABDOMEN	F1	M15	-180	180	180	120	40	40	1056	660	19.9
PELVIS/PROSTATA	F1	M10	-180	180	180	120	64	40	1689.6	660	30.2

3.4. Protocolos de registo de imagem

Os protocolos estudados nesta fase do projecto tiveram em consideração as variações de setup, pelo que o registo de imagem foi baseado apenas na comparação de estruturas ósseas entre as imagens de referência e as imagens de localização (kV-CBCT).

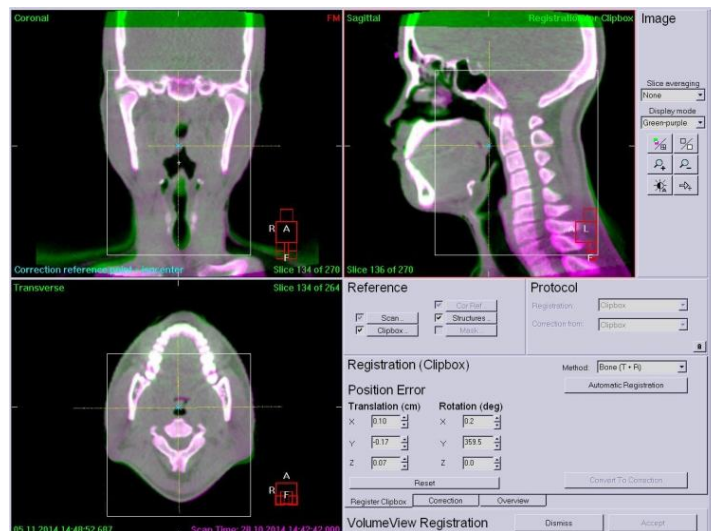
A definição da região de interesse (*Clipbox*) é realizada após importação das imagens de referência, onde são definidas quais as estruturas ósseas relevantes a cada caso clinico segundo as recomendações e instruções de trabalho definidas pela instituição.

3.4.1. Definição de Região de Interesse (*Clipbox*) – Cabeça e Pescoço

A. PTV que inclui crânio e todo pescoço até à região supraclavicular

(Exemplos: Seios, Nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, cavidade oral, base da língua, zonas ganglionares adjacentes)

- Englobar todo o PTV
- Occipital
- Mastóides
- Vértebras da zona do PTV
- Se lesão mais caudal, incluir fúrcula do esterno
- Se lesão mais anterior, englobar toda a mandíbula



B. PTV acima do maxilar superior/C1

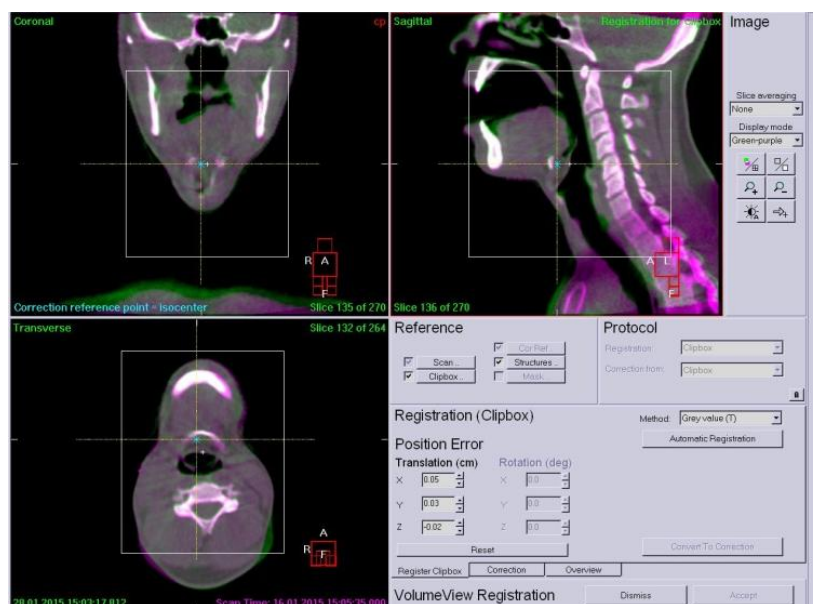
(Exemplos: Seios perinasais, maxilar, frontal e etmoidal, cavidade nasal)

- Englobar todo o PTV (limite inferior, ao nível do palato)
- Occipital
- Excluir mandíbula

C. PTV abaixo do maxilar superior

(Exemplos: orofaringe, hipofaringe, cavidade oral, base da língua, zonas ganglionares adjacentes)

- Englobar todo o PTV
- Vértebras da zona do PTV
- Se lesão mais anterior, englobar toda a mandíbula



D. Laringe (localizado)

- ~1.5-2 cm acima e abaixo da glote
- Excluir componente óssea (osso hioid e corpo das vértebras adjacentes)

3.4.2. Definição de Região de Interesse (Clipbox) - **MAMA**

Direcção: Cranio Caudal (CC)

Cranial (sup): abaixo da articulação esternoclavicular

Caudal (Inf): limite inferior do PTV

Nota: não incluir a clavícula

Direcção: Lateral (ED)

Internamente: englobar o esterno

Externamente: contorno externo da mama

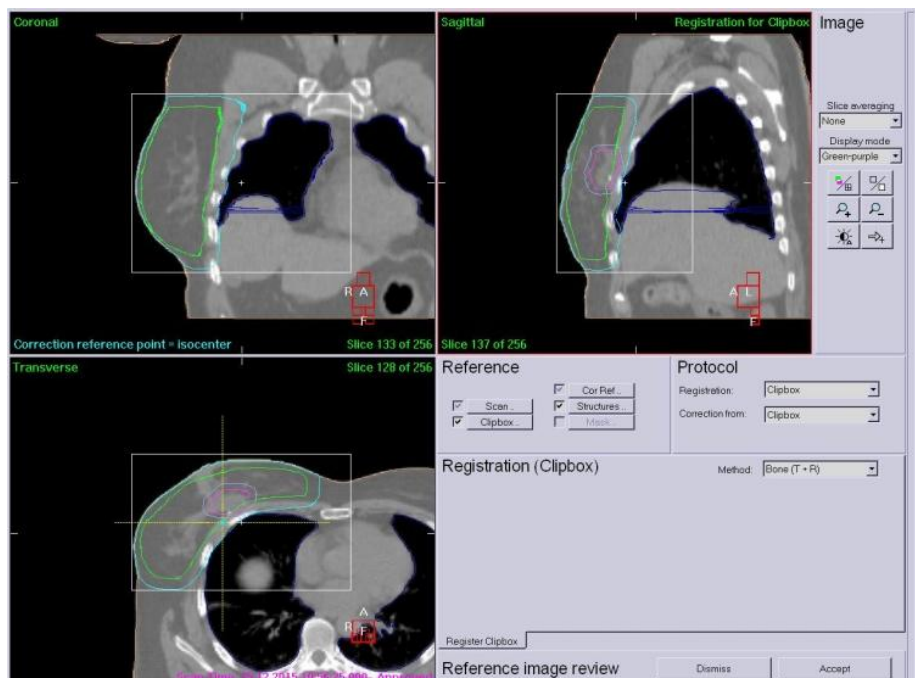
Nota: não incluir as vertebrae dorsais

Direcção: Vertical (AP)

Anterior: englobar contorno externo

Posterior: limite posterior do PTV

Nota: não incluir vertebrae dorsais

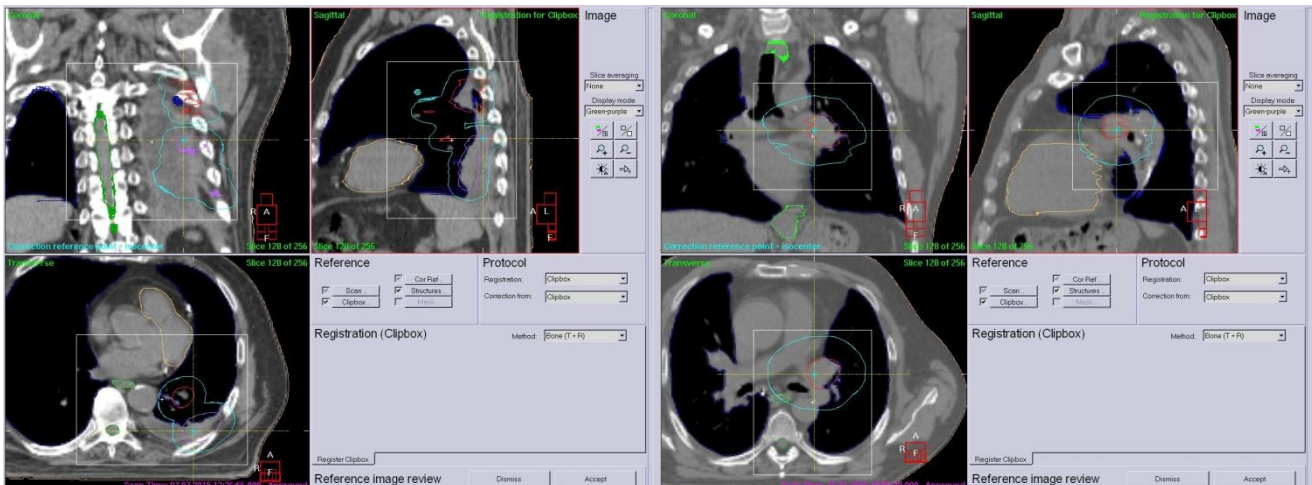


3.4.3. Definição de Região de Interesse (Clipbox) – Tórax e Abdomen

A. PTV que engloba localização Média e Posterior do Tórax e/ou abdomen

(Exemplos: Pulmão médio e posterior, mediastino, esôfago, cavidade abdominal)

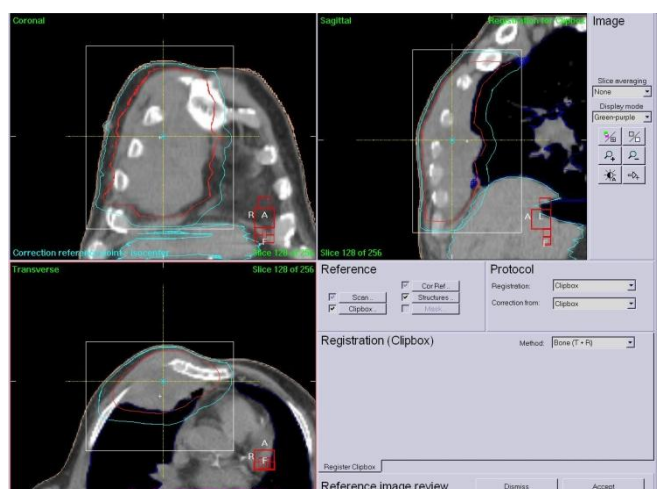
- Englobar todo o PTV
- Incluir Vertebrae adjacentes
- Evitar omoplatas



B. PTV em localização anterior ou lateralizado

(Exemplo: Pulmao anterior, esterno e costelas)

- Englobar todo o PTV
- Excluir Vertebrae, omoplatas e clavículas



3.3.4. Definição de Região de Interesse (Clipbox) – Pelvis/Próstata

Direcção: Cranio-Caudal (CC)

Cranial (sup): S2-S3

Caudal (inf): bordo caudal do PTV ou tuberosidades isquiáticas

Direcção: Médio-lateral (ML)

Lateral: Ilium direito e esquerdo (limite interno dos acetábulos)

Nota: Não incluir articulação coxo-femural

Direcção: Vertical (AP)

Anterior: Bordo anterior da púbis

Posterior: Incluir sacro e Cóccix



3.5. Protocolos de verificação Offline na Instituição anfitriã (Resumo)

3.5.1. Radioterapia Conformacional 3D

Intuito terapêutico: Curativo

Fracionamento: Convencional

Protocolo off-line PALavg

1. Tratamentos iniciais (3 fracções)
2. Média dos desvios translação (x,y,z) e posição vertical da mesa/SSD Linha Média
3. Atribuição de nível de estabilidade e periodicidade de verificação 3D (kV-CBCT) de acordo com a localização de tratamento:

Nível 1 (<1 σ_{pop})

Periodicidade Geral: 5/5 ou 6/6 dias

Nível 2 (<2 σ_{pop})

Periodicidade Geral: 3/3 ou 4/4 dias

Nível 3 (<2.5 σ_{pop})

Periodicidade Geral: 2/2 ou 3/3 dias

Nível 4 (>2.5 σ_{pop})

Periodicidade Geral: Verificação Online (diário)

Rotações:

Periodicidade Geral: < 3°

3.5.2. Radioterapia de Intensidade Modelada (IMRT) / IMRT em arco (VMAT)

Intuito terapêutico: Curativo

Fracionamento: Convencional ou Hipofracionamento

Protocolo off-line PALavg

1. Tratamentos iniciais (3 fracções)
2. Média dos desvios translação (x,y,z) e posição vertical da mesa/SSD Linha Média
3. Atribuição de nível de estabilidade e periodicidade de verificação 3D (kV-CBCT) de acordo com a localização de tratamento:

Nível 1 (<1 σ_{pop})

Periodicidade IMRT/VMAT: 4/4 dias

Nível 2 (<2 σ_{pop})

Periodicidade IMRT/VMAT: 2/2 ou 3/3 dias

Nível 3 (>2 σ_{pop}):

Periodicidade IMRT/VMAT: Verificação Online (diário)

Rotações < 2°

Capítulo 4

RESULTADOS

4 Resultados

4.1. Distribuição dos erros aleatório e sistemático

4.1.1. População exemplo: Prostata – Eixo (x)

Protocolo de correcção: inicial (3#s iniciais)

N= 390 casos (~1170 kV-CBCTs)

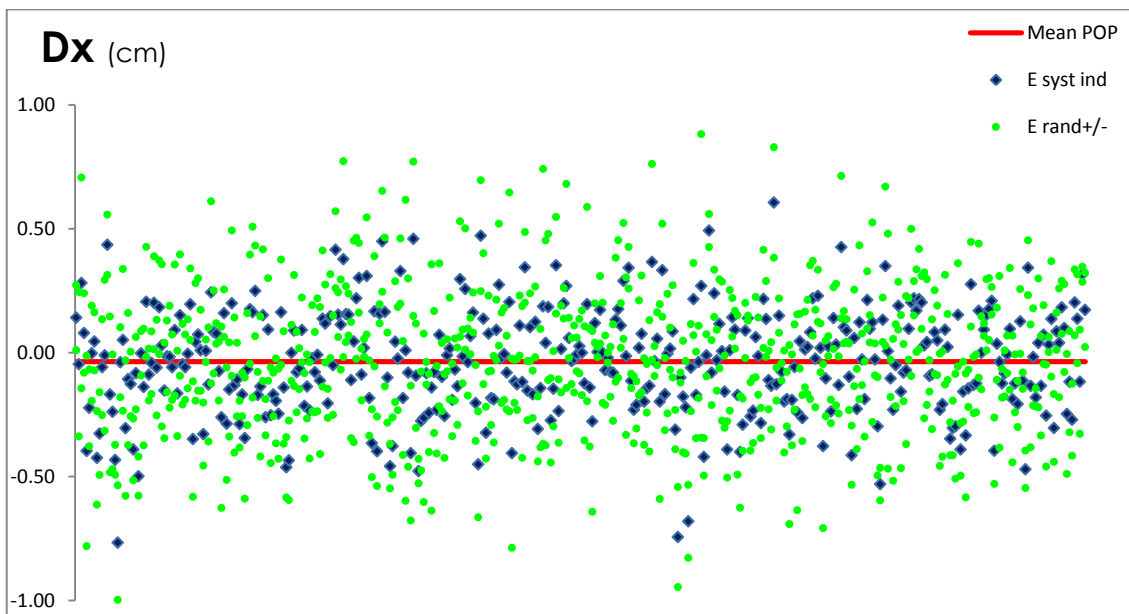


Figura 22. Distribuição dos erros sistemáticos (azul) e erros aleatório +/- (verde). Variabilidade segundo o eixo (x)- direção(ED) no tratamento do C. Próstata

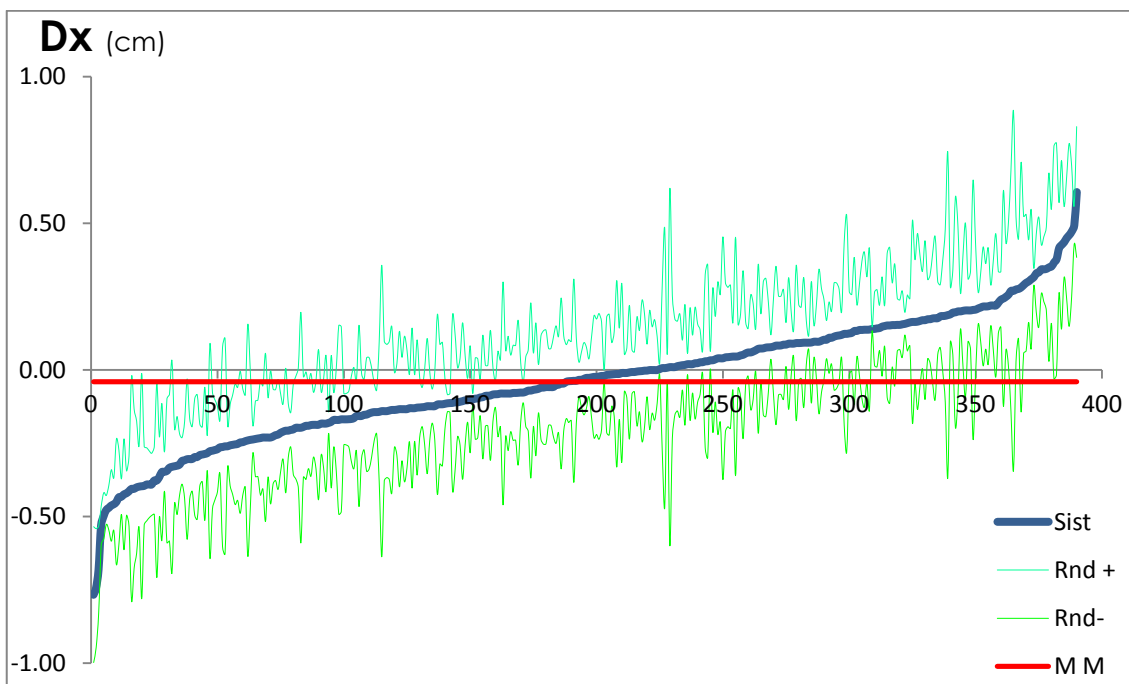


Figura 23. Distribuição ordenada dos erros sistemáticos (azul) e erros aleatório +/- (verde). Variabilidade segundo o eixo (x)- direção(ED) no tratamento do C. Próstata

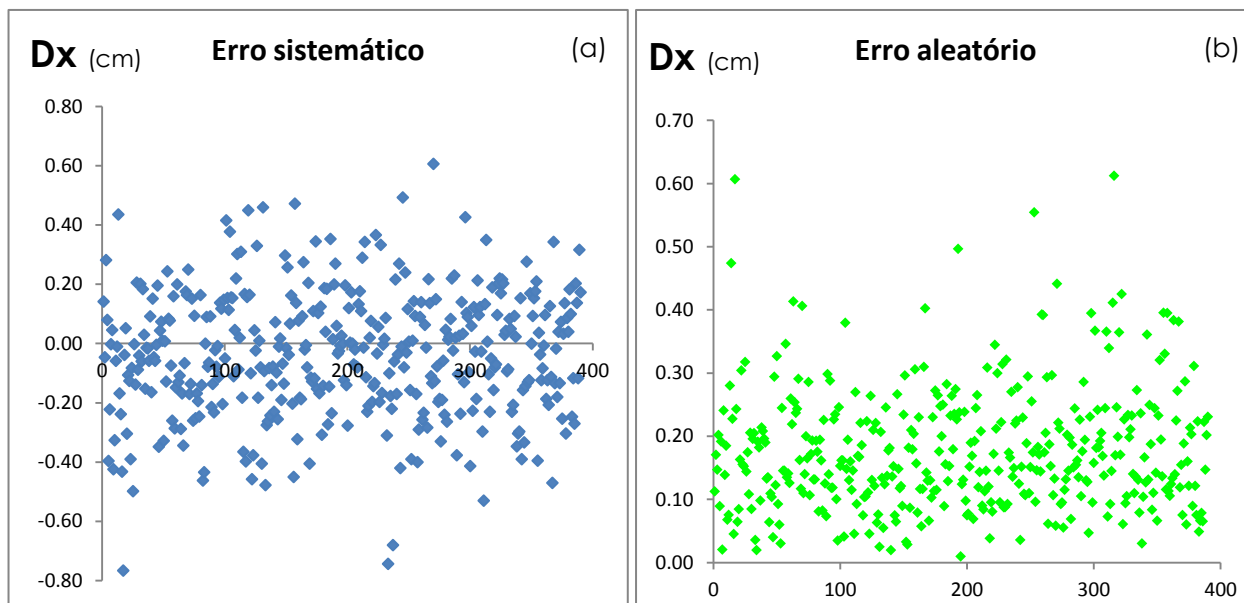


Figura 24. Distribuição individual dos erros sistemáticos (a) e erros aleatório absoluto (b)

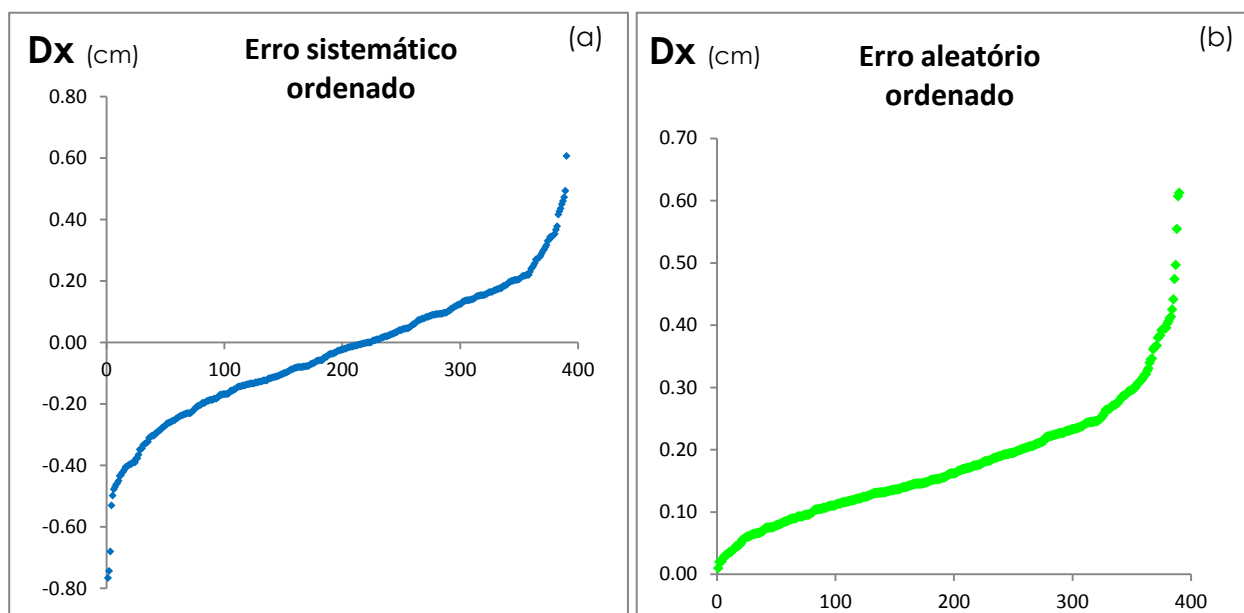


Figura 25. Distribuição individual ordenada dos erros sistemáticos (a) e erros aleatório absoluto (b)

A caracterização gráfica da variabilidade do erro sistemático e aleatório de forma individualizada e ordenada, permitiu uma percepção mais detalhada da amostra em questão, levando a considerar a aplicação de uma metodologia de frequência cumulativa dos dados.

A conversão da frequência da amostra para porcentagem, permitiu uma visão estatística mais detalhada em relação aos critérios de inclusão nos vários níveis de estabilidade e níveis de ação aplicados a cada caso clínico (figura 27 e 29).

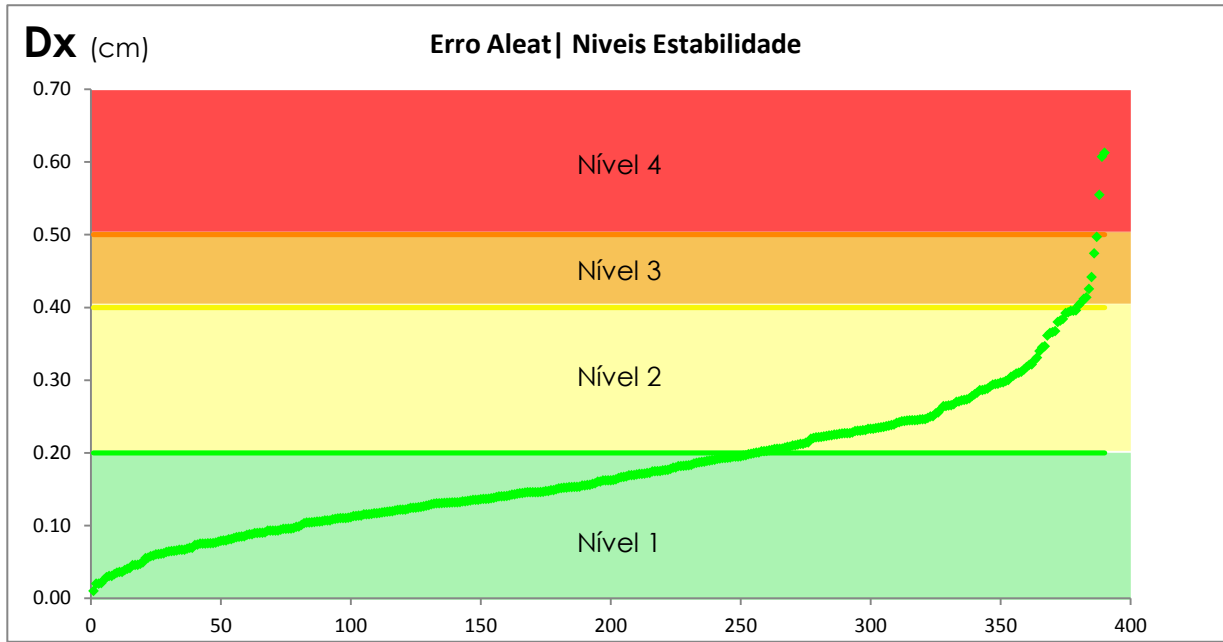


Figura 26. Distribuição do erro aleatório e níveis de estabilidade baseado na probabilidade de distribuição dos erros na amostra.

- Nível 1 ($\sigma_{ind} < 1 \sigma_{pop}$) : (IC < 68,2% - inclusão: 68.2%)
- Nível 2 ($\sigma_{ind} < 2 \sigma_{pop}$) : (IC < 95,4% - inclusão: 27.2%)
- Nível 3 ($\sigma_{ind} < 2.5 \sigma_{pop}$) : (IC < 98,8% - inclusão: 3.4%)
- Nível 4 ($\sigma_{ind} > 2.5 \sigma_{pop}$) : (IC > 98,8% - inclusão: ~1.2%)

NÍVEL estabilidade	Erro Aleat	X (cm)
1	1σ	≤ 0.20
2	$<2\sigma$	≤ 0.4
3	$<2.5\sigma$	> 0.5
4	$>2.5\sigma$	> 0.5

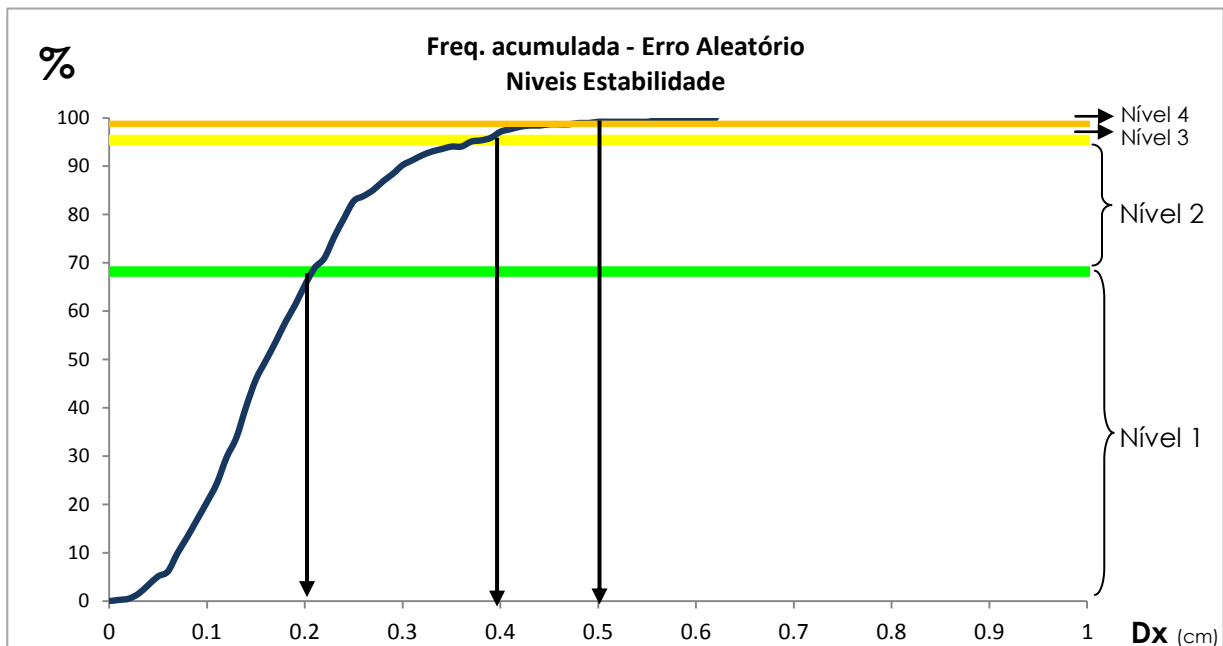


Figura 27. Frequência acumulada do erro aleatório. Níveis de estabilidade relacionados com a porcentagem de inclusão dos desvios na amostra.

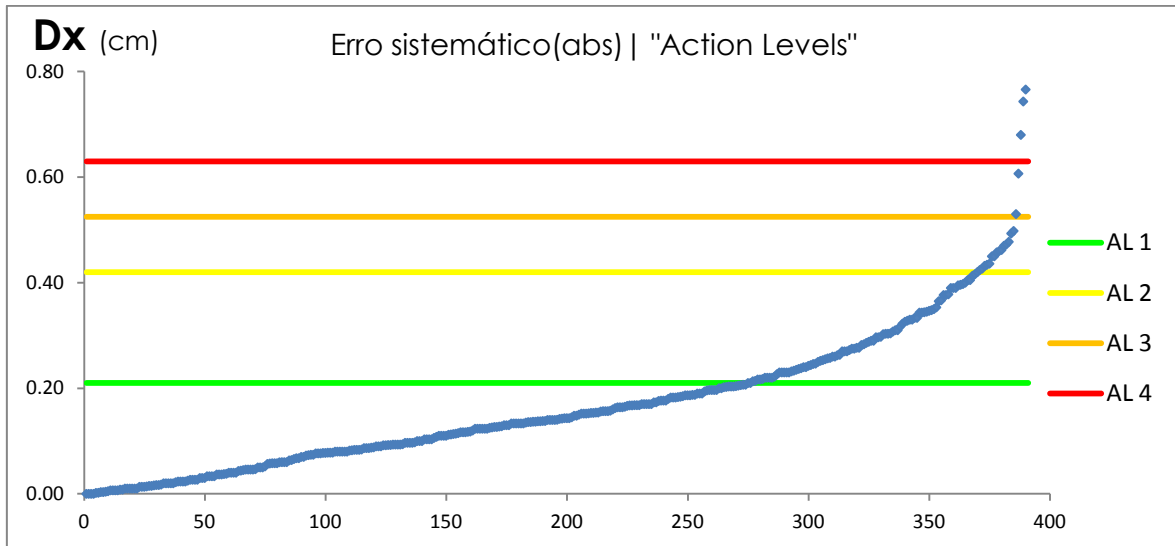


Figura 28. Distribuição do erro sistemático e níveis de acção baseado na probabilidade de distribuição dos erros na amostra.

Nível Acção 1 (**Erro < 1 Σ pop**)

Nível Acção 2 (**Erro < 2 Σ pop**)

Nível Acção 3 (**Erro < 2.5 Σ pop**)

Nível Acção 4 (**Erro > 2.5 Σ pop**)

Tolerância Max. (Erro grosseiro > 3 Σ pop)

Action Level	Erro Sist x
1	1 σ <= 0.21
2	<2 σ <= 0.42
3	<2.5 σ <= 0.53
4	>2.5 σ > 0.53
Erro Gross	>3 σ > 0.63

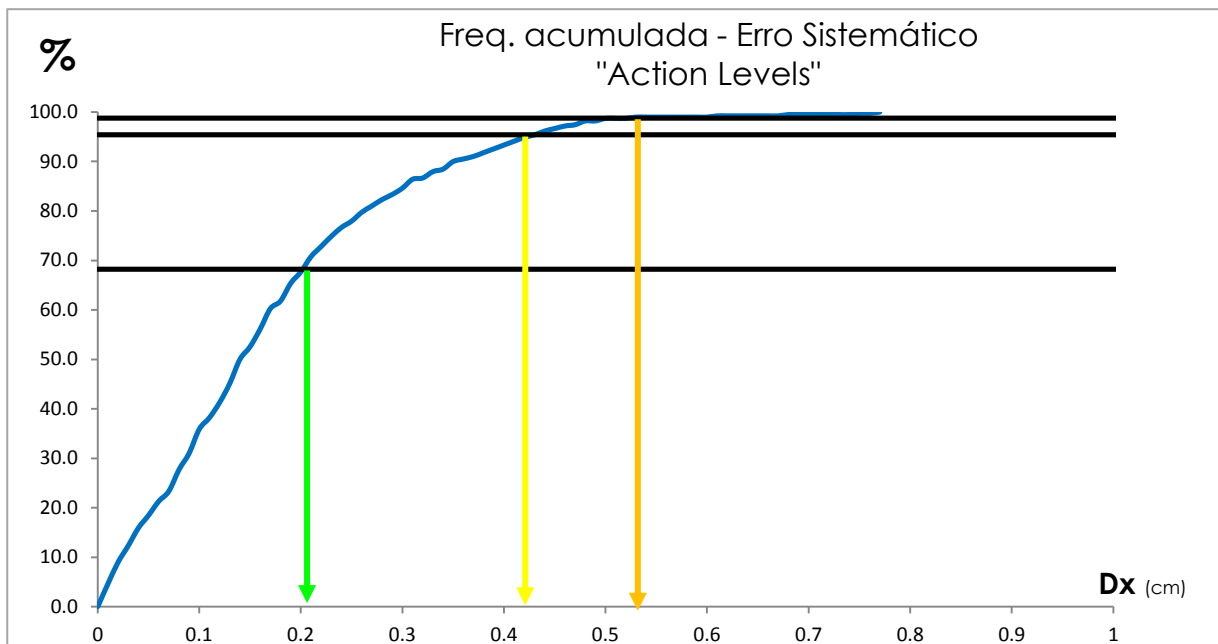


Figura 29. Frequência acumulada do erro sistemático. Níveis de acção relacionados com a percentagem de inclusão dos desvios na amostra.

4.2. Definição de margens de tratamento

4.2.1. Combinação do erro Sistemático e Aleatório

Protocolo Inicial (3 primeiras facções)

N= 390 casos (~1170 kV-CBCTs)

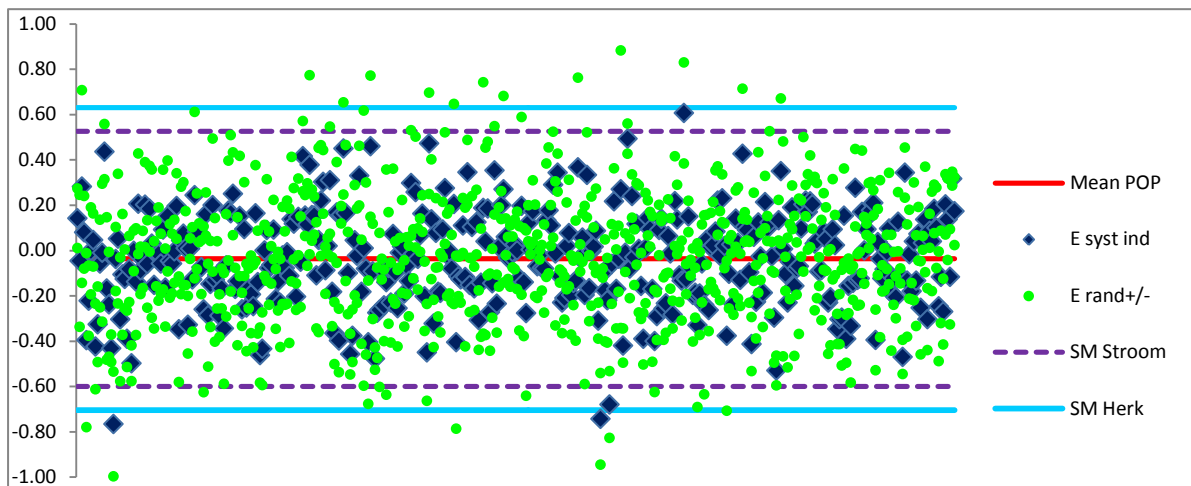


Figura 30. Distribuição dos erros sistemáticos (azul escuro) e erros aleatório +/- (verde). Margens de Planeamento de acordo com as fórmulas de Van Herk [24] (linha contínua azul) e Stroom [22] (linha tracejado roxo)

μ_{POP}	-0.04
Σ_{POP}	0.21
σ_{POP}	0.20

<p>Margem setup (Stroom)</p> <p>$2 \Sigma + 0.7 \sigma$</p> <p>$2 \times 0.21 + 0.7 \times 0.2 = 0.56$</p>
--

<p>Margem setup (Van Herk)</p> <p>$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$</p> <p>$2.5 \times 0.21 + 0.7 \times 0.2 = 0.67$</p>
--

Margem Setup	
Stroom	0.56 cm
Van Herk	0.67 cm

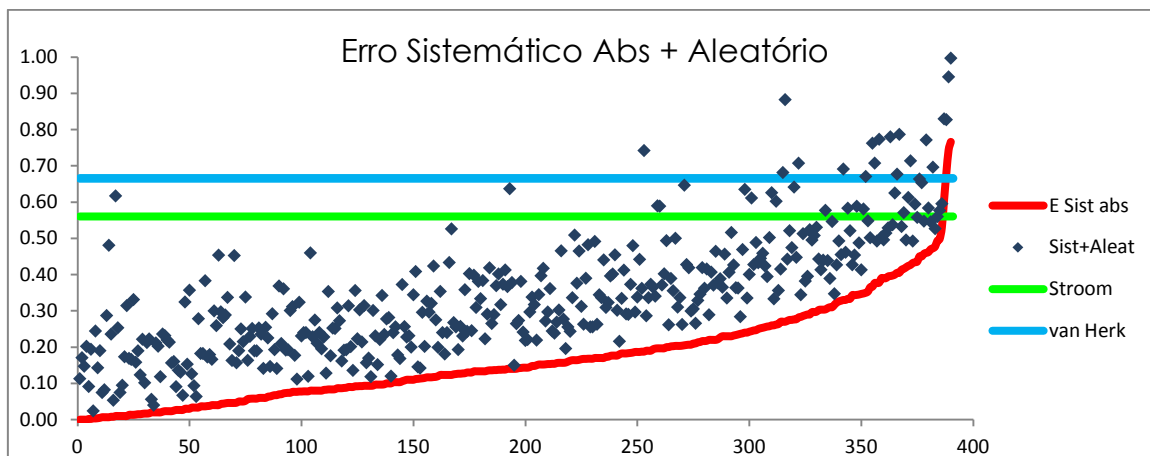


Figura 31. Distribuição ordenada do módulo dos erros sistemáticos (vermelho) e respectivos erros aleatórios (+) (azul). Margens de Planejamento de acordo com as fórmulas de Van Herk (linha azul) e Stroom (linha verde)

Margem Setup	
Stroom	0.56 cm
Van Herk	0.67 cm

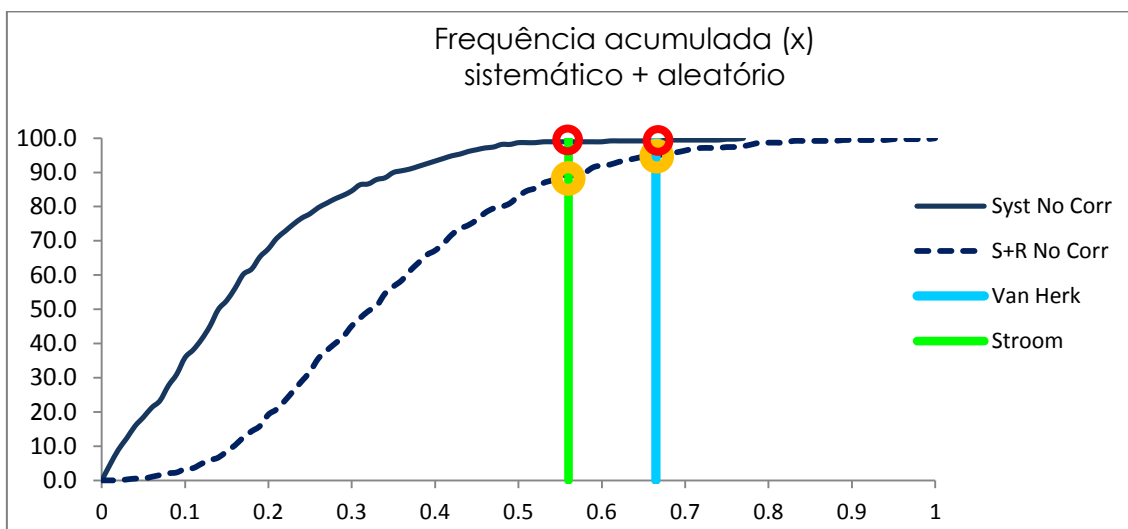


Figura 32. Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório. Margens de tratamento englobam os erros sistemáticos (circulo vermelho) e erros combinados (circulo laranja)

Stroom : 0.56 cm

99% Sist | 89.2% Sist + Aleat

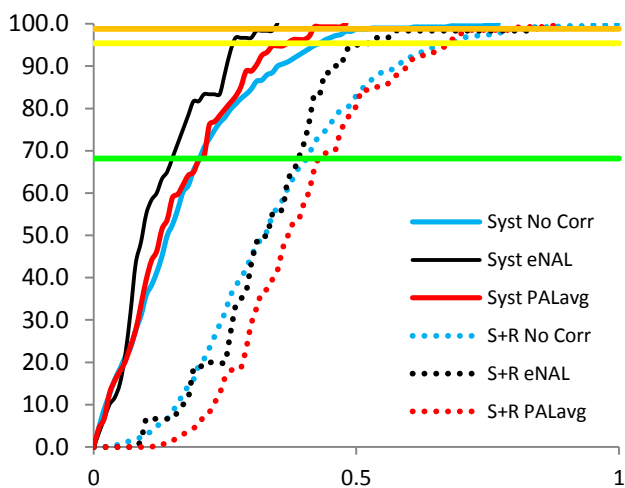
Van Herk: 0.67 cm

99.2% Sist | 95.1 % Sist + Aleat

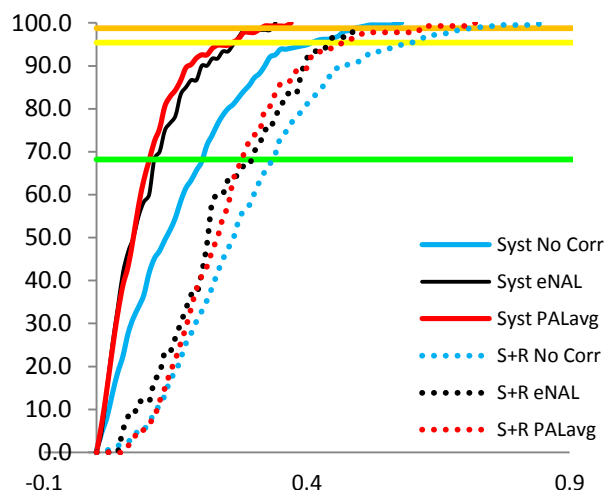
Tabela 6. Resumo dos erros e cálculo de margens de planeamento para patologia de **próstata** segundo vários protocolos de verificação e correcção

Loc	Protocolo	Média (μ)			Σpop			σpop			SM ($2\Sigma + 0.7\sigma$)			SM ($2.5\Sigma + 0.7\sigma$)		
		Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP
Próstata	P. Inicial	-0.04	0.05	0.11	0.21	0.19	0.31	0.20	0.15	0.24	0.56	0.48	0.79	0.67	0.58	0.95
	eNAL	0.02	-0.02	0.05	0.15	0.12	0.2	0.23	0.16	0.22	0.45	0.35	0.56	0.53	0.41	0.66
	PALavg	0.03	-0.04	0.03	0.19	0.11	0.11	0.26	0.17	0.23	0.55	0.33	0.38	0.65	0.38	0.43

a) Frequência acumulada - eixo x (lat)



b) Frequência acumulada - eixo y (long)



c) Frequência acumulada - eixo z (vert)

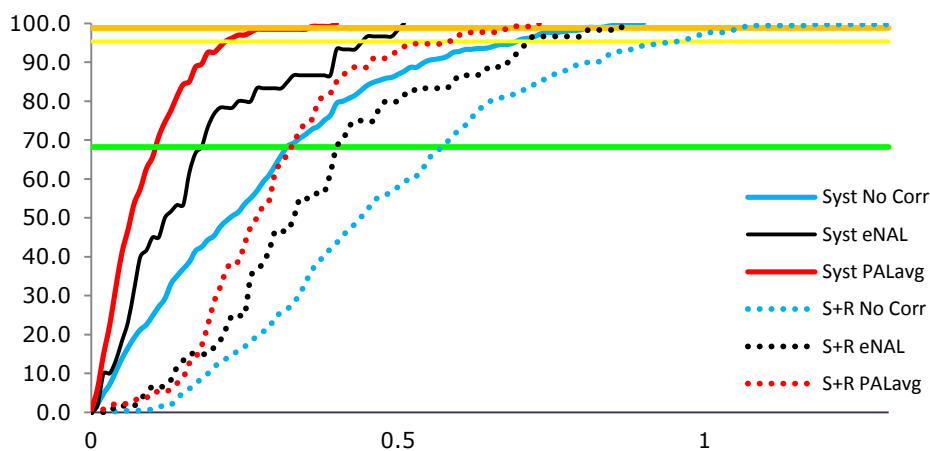
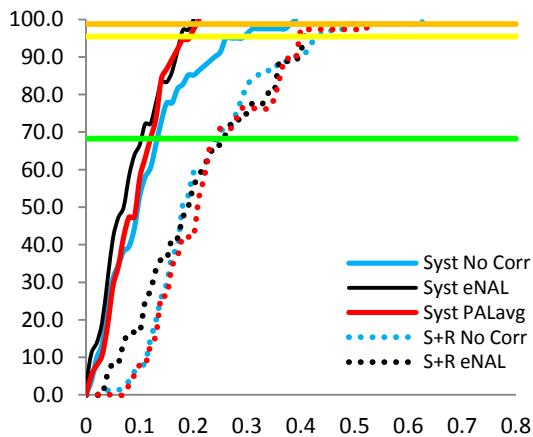


Figura 33. Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório para amostra de doentes de Próstata. Representação do Protocolo inicial (azul), eNAL (preto) e PALavg (vermelho). Erros sistemáticos (linha contínua) e erro combinado – sistemático+aleatório (linha tracejada). Níveis de ação 1, 2 e 3 representados a verde, amarelo e laranja, respetivamente. Nível 4 situado na zona acima do limite de nível 3. Gráficos a), b) e c), representam o eixo (x), eixo (y) e eixo (z), respectivamente.

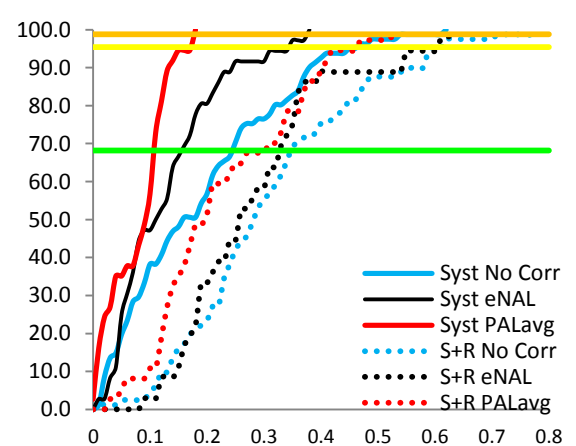
Tabela 7. Resumo dos erros e cálculo de margens de planeamento para patologia de **Cabeça e Pescoço** segundo vários protocolos de verificação e correcção

Loc	Protocolo	Média (μ)			Σpop			σpop			SM ($2\Sigma + 0.7\sigma$)			SM ($2.5\Sigma + 0.7\sigma$)		
		Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP
C & P	P. Inicial	0.0	0.13	0.1	0.14	0.15	0.21	0.13	0.14	0.15	0.37	0.39	0.53	0.44	0.46	0.63
	eNAL	-0.01	-0.04	0.02	0.10	0.11	0.16	0.15	0.17	0.18	0.3	0.33	0.44	0.35	0.39	0.52
	PALavg	0.02	-0.01	-0.01	0.11	0.08	0.09	0.16	0.13	0.18	0.33	0.26	0.31	0.38	0.30	0.36

a) Frequência acumulada - eixo x (lat)



b) Frequência acumulada - eixo y (long)



c) Frequência acumulada - eixo z (vert)

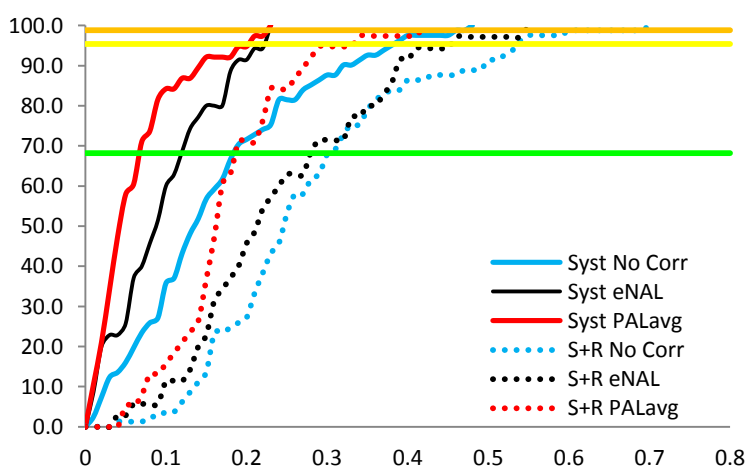
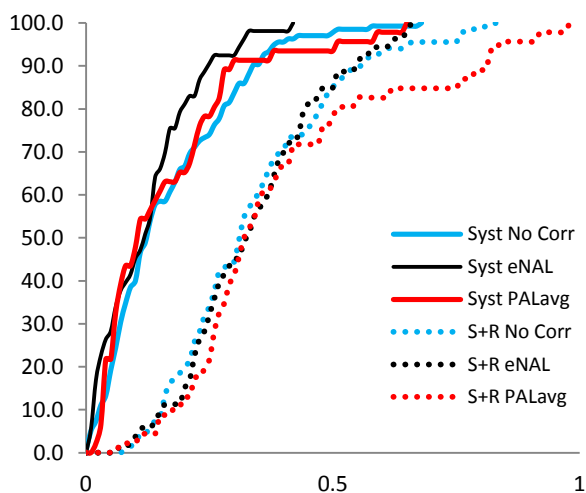


Figura 34. Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório para amostra de doentes de Cabeça e Pescoço. Representação do Protocolo inicial (azul), eNAL (preto) e PALavg (vermelho). Erros sistemáticos (linha contínua) e erro combinado – sistemático+aleatório (linha tracejada). Níveis de ação 1, 2 e 3 representados a verde, amarelo e laranja, respetivamente. Nível 4 situado na zona acima do limite de nível 3. Gráficos a), b) e c), representam o eixo (x), eixo (y) e eixo (z), respectivamente.

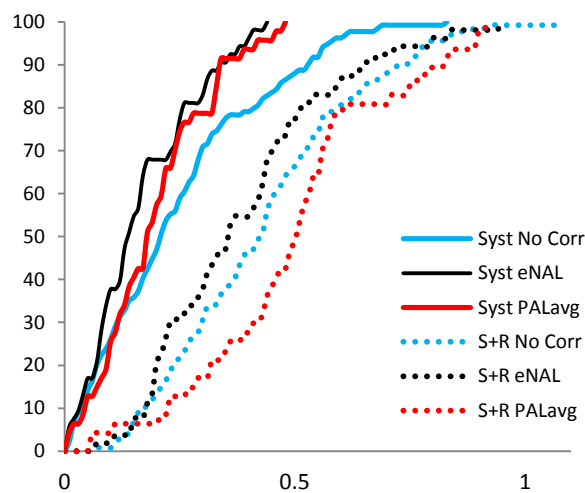
Tabela 8. Resumo dos erros e cálculo de margens de planeamento para patologias de **Tórax e Abdómen** segundo vários protocolos de verificação e correcção

Loc	Protocolo	Média (μ)			Σpop			σpop			SM ($2\Sigma + 0.7\sigma$)			SM ($2.5\Sigma + 0.7\sigma$)		
		Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP
		Torax & Abdomen	P. Inicial	0.01	-0.03	0.16	0.21	0.30	0.31	0.2	0.21	0.24	0.56	0.75	0.79	0.66
eNAL	0.01		-0.02	0.06	0.16	0.2	0.24	0.24	0.26	0.28	0.48	0.58	0.68	0.56	0.68	0.80
PALavg	0.01		-0.01	0.0	0.22	0.23	0.13	0.28	0.34	0.22	0.63	0.70	0.42	0.74	0.81	0.48

a) Frequência acumulada - eixo x (lat)



b) Frequência acumulada - eixo y (long)



c) Frequência acumulada - eixo z (Vert)

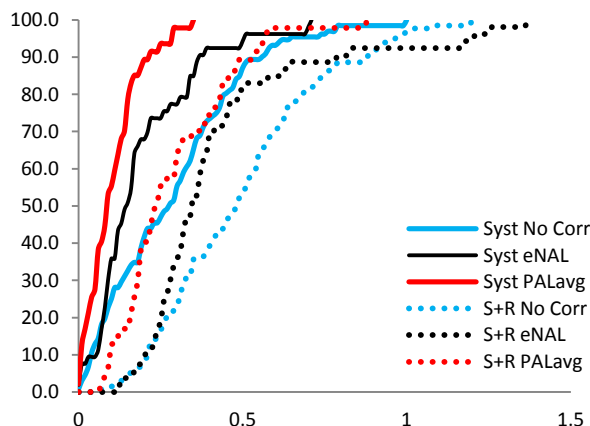
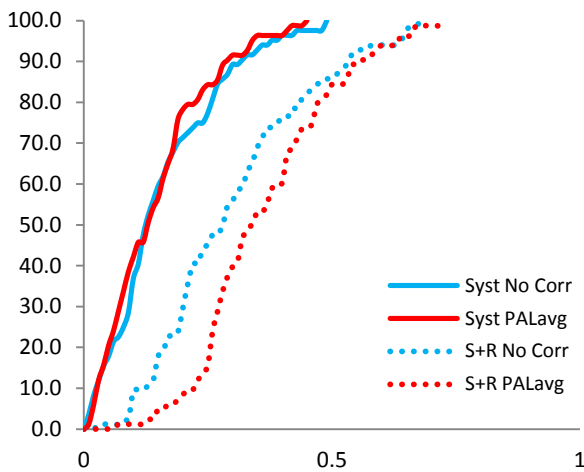


Figura 35. Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório para amostra de doentes de Tórax e Abdómen. Representação do Protocolo inicial (azul), eNAL (preto) e PALavg (vermelho). Erros sistemáticos (linha contínua) e erro combinado – sistemático+aleatório (linha tracejada). Gráficos a), b) e c), representam o eixo (x), eixo (y) e eixo (z), respectivamente.

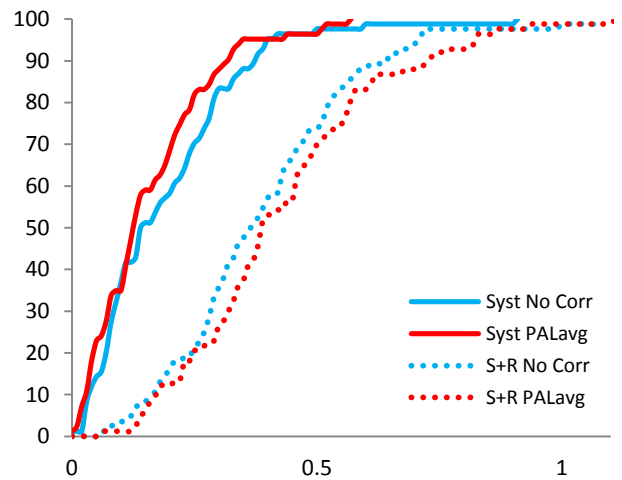
Tabela 9. Resumo dos erros e cálculo de margens de planeamento para patologia de **Mama** segundo vários protocolos de verificação e correcção

Loc	Protocolo	Média (μ)			Σ_{pop}			σ_{pop}			SM ($2\Sigma + 0.7\sigma$)			SM ($2.5\Sigma + 0.7\sigma$)		
		Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP
		Mama	P. Inicial	-0.02	0.07	-0.32	0.19	0.23	0.28	0.17	0.23	0.28	0.50	0.63	0.99	0.60
PALavg	0.0		-0.01	-0.14	0.18	0.2	0.15	0.24	0.31	0.26	0.52	0.61	0.47	0.61	0.71	0.54

a) Frequência acumulada - eixo x (lat)



b) Frequência acumulada - eixo y (long)



c) Frequência acumulada - eixo z (vert)

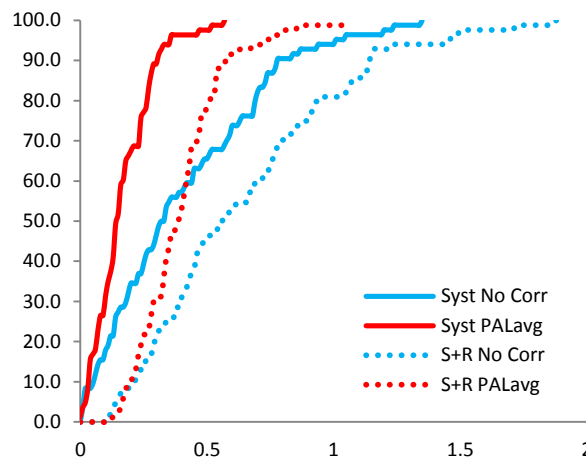


Figura 35. Frequência acumulada do erro sistemático e erro sistemático+aleatório para amostra de doentes de Mama. Representação do Protocolo inicial (azul) e PALavg (vermelho). Erros sistemáticos (linha contínua) e erro combinado – sistemático+aleatório (linha tracejada). Gráficos a), b) e c), representam o eixo (x), eixo (y) e eixo (z), respectivamente.

Tabela 10. Resumo GERAL. Patologias / Protocolos / Margens de Planejamento

Loc	Protocolo	Média (μ)			Σpop			σpop			SM ($2\Sigma + 0.7\sigma$)			SM ($2.5\Sigma + 0.7\sigma$)		
		Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP	Lat	CC	AP
Próstata	P. Inicial	-0.04	0.05	0.11	0.21	0.19	0.31	0.2	0.15	0.24	0.56	0.48	0.79	0.67	0.58	0.95
	eNAL	0.02	-0.02	0.05	0.15	0.12	0.2	0.23	0.16	0.22	0.45	0.35	0.56	0.53	0.41	0.66
	PALavg	0.03	-0.04	0.03	0.19	0.11	0.11	0.26	0.17	0.23	0.55	0.33	0.38	0.65	0.38	0.43
C&P	P. Inicial	0.0	0.13	0.1	0.14	0.15	0.21	0.13	0.14	0.15	0.37	0.39	0.53	0.44	0.46	0.63
	eNAL	-0.01	-0.04	0.02	0.10	0.11	0.16	0.15	0.17	0.18	0.3	0.33	0.44	0.35	0.39	0.52
	PALavg	0.02	-0.01	-0.01	0.11	0.08	0.09	0.16	0.13	0.18	0.33	0.26	0.31	0.38	0.30	0.36
Tórax Abd.	P. Inicial	0.01	-0.03	-0.16	0.21	0.30	0.31	0.2	0.21	0.24	0.56	0.75	0.79	0.66	0.9	0.95
	eNAL	0.01	-0.02	0.06	0.16	0.2	0.24	0.24	0.26	0.28	0.48	0.58	0.68	0.56	0.68	0.80
	PALavg	0.01	-0.01	0.0	0.22	0.23	0.13	0.28	0.34	0.22	0.63	0.70	0.42	0.74	0.81	0.48
Mama	P. Inicial	-0.02	0.07	-0.32	0.19	0.23	0.28	0.17	0.23	0.28	0.50	0.63	0.99	0.60	0.74	1.19
	PALavg	0.0	-0.01	-0.14	0.18	0.2	0.15	0.24	0.31	0.26	0.52	0.61	0.47	0.61	0.71	0.54

Os dados referentes à Média das Médias (μ) reflete a tendência global do sistema. É possível verificar variações acima de 1 mm (amarelo) e em determinados casos (protocolo inicial mama – eixo z (vert)) acima de 3 mm. As variações dos erros sistemático e aleatório nas várias patologias em função dos protocolos aplicados, estão descritas e combinadas em função da margem calculada segundo Stroom ($2\Sigma + 0.7\sigma$) e van Herk ($2.5\Sigma + 0.7\sigma$), onde estão identificados quais os protocolos devem utilizados para obter os melhores resultados, segundo o código de cores (verde, amarelo e vermelho). Assumindo uma cobertura de 90% de acordo com o protocolo PALavg, podemos resumir os dados obtidos na tabela seguinte.

Tabela 12. Margens segundo protocolo PALavg com fórmula $2.5\Sigma + 0.7\sigma$

Localização	Lat (x)	CC (y)	AP (z)
Próstata	0.65	0.38	0.43
C&P	0.38	0.30	0.36
Tórax/Abdómen	0.74	0.81	0.48
Mama	0.61	0.71	0.54

Capítulo 5

DISCUSSÃO

5 Discussão

Os protocolos de verificação offline têm sido usados para a redução significativa de erros sistemáticos em relação ao isocentro de referência. A correção de desvios sistemáticos individuais através da média das primeiras frações e subsequente aplicação nas frações seguintes foi desenvolvido pelo conceito de protocolo sem nível de ação "no action level" (NAL).

O protocolo NAL permite uma quantificação inicial do erro sistemático, para que possa ser utilizado nas frações seguintes. Usando o NAL a posição média das primeiras frações, habitualmente entre 3 a 5, é sempre aplicado no decorrer de todo o tratamento, não sendo alterado ou comparado com um nível de ação. A abordagem NAL torna-se desadequada sobretudo quando alterações anatómicas surgem no decorrer do tratamento. De forma a colmatar esta desvantagem, os mesmos autores, *De Boer e Heijmen (2007)*, introduziram o conceito alargado do NAL com verificações e correcções periódicas ao longo de todo o tratamento, surgindo os conceitos de protocolo eNAL e eNALaverage.

Qualquer protocolo offline tem por objectivo reduzir o erro sistemático durante o tratamento, tendo o protocolo eNAL e eNALavg a vantagem de deteção e correção de alterações graduais ou variações inesperadas.

O protocolo em estudo, Probabilistic Action Level average (PALavg), possui, no seguimento do protocolo eNALavg, a possibilidade da determinação exacta do nível de estabilidade de cada individuo, sendo sempre comparado com a variabilidade da população. Neste contexto, a determinação dos níveis de acção com base nos resultados de cada população de doentes, permite ainda definir qual a periodicidade de verificação ao longo do tratamento, intimamente relacionado com a otimização (redução) de margens de planeamento.

A análise dos erros que decorrem no processo de administração do tratamento, dos casos clínicos apresentados, conduziram à caracterização das margens para uma cobertura estatística dos desvios observados, apresentados na tabela 10. As fórmulas apresentados por ambos os autores Stroom e Van Herk, têm sido utilizados por inúmeros autores para o cálculo da margem de planeamento (PTV), assegurando a segurança necessária para uma efetiva e segura administração do tratamento.

Na atribuição de Margens anisotrópicas para as várias localizações de tratamento, as duas fórmulas em estudo permitem uma cobertura 3D com intervalo de confiança de cerca 80% e 90% de todos os desvios individuais apurados, segundo Stroom ($2\Sigma + 0.7\sigma$) e van Herk ($2.5\Sigma + 0.7\sigma$) respectivamente. Na atribuição das margens de tratamento, segundo o protocolo PALavg, e para a obtenção de uma maior segurança na administração do tratamento, é geralmente adoptada

uma margem que engloba um maior número de casos, segundo a fórmula de van Herk, o que permite garantir o controlo geométrico da posição do CTV (tabela 11).

A adopção do novo protocolo baseado em probabilidades de cobertura (PALavg) através de níveis de ação e periodicidade de verificação, permitiu uma melhor adequação do protocolo offline ao longo do tratamento, através da redução do erro sistemático e verificação do erro aleatório em função dos níveis de ação da população calculados.

O projecto de desenvolvimento do protocolo **PALavg**, teve ainda como permissa, não só a possibilidade de optimização das margens com a determinação de erros sistemáticos e aleatórios, mas também fazer a caracterização das várias populações de doentes e inferir quais as melhores estratégias a adoptar em indivíduos específicos de acordo com a sua variabilidade individual. De acordo com a avaliação dos gráficos de frequência acumulada, foi permitido, e de uma forma mais objectiva, determinar qual a percentagem de casos que estão relacionados com desvios específicos, podendo desta forma atuar em conformidade com os níveis estabelecidos.

Quando é exigido uma elevada precisão na administração do tratamento, o Radioterapeuta deverá decidir qual o protocolo que melhor se adequa à situação clínica tendo em consideração fatores como o tipo de dispositivo de verificação, a precisão do equipamento, dispositivos de posicionamento e imobilização, assim como o fatores intrínsecos ao doente e o workload.

Na definição de margens para planeamento, o Radioterapeuta deverá ainda monitorizar e atualizar os protocolos para que seja possível uma segura e efectiva diminuição das margens de tratamento sem comprometer o objetivo final do tratamento, quer ao nível do setup e desvios interfração, quer dos movimentos internos e desvios intrafração (dados não incluídos no presente projeto)

Capítulo 6

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 Considerações Finais

A análise do erro contribui para um maior conhecimento da realidade que nos rodeia, na perspetiva em que a falha ou eventual desconhecimento desta, aumenta a incerteza em torno de um dado processo. Neste sentido, e citando Marie Curie, *Nothing in life is to be feared, it is only to be understood*, podemos assumir que o erro e o desconhecido faz parte natural do desenvolvimento humano e que nos compete a nós investigar novas formas de o descobrir.

No contexto da Radioterapia, mesmo que as incertezas de setup tenham sido completamente eliminadas, haverá sempre a incerteza derivado ao movimento interno, às alterações anatómicas interfracção associadas a alterações de peso, volumes de tratamento, respiração, entre outros.

É também importante refletir acerca da exatidão na definição de volumes de tratamento, delimitação de órgãos e outras estruturas de risco, assim como na optimização e selecção da técnica a utilizar, com vista na redução de doses excessivas ou baixas para minimizar potenciais efeitos secundários agudos assim como o risco de desenvolvimento de segundos cancros associados à radiação.

A contribuição de qualquer protocolo específico por patologia e integrado no processo de cada departamento, deverá estar alinhado com a filosofia de tratamento com vista a uma redução segura das margens de tratamento, o que possibilitará uma efectiva escalada de dose e adopção de esquemas hipofraccionados, com preservação de estruturas adjacentes. A contribuição para a redução das margens, pode ainda ser feita através da introdução de técnicas de controlo respiratório, gating ou tracking, assim como o recurso a Radioterapia adaptativa, quer seja através de adaptação Online guiada por imagem, quer por registo deformável e adaptação de dosimétrica offline.

A periodicidade da verificação é outro parâmetro do qual depende um protocolo offline, que não se encontra definido de forma clara na literatura. Neste sentido o protocolo PALavg vem determinar de forma mais objetiva qual a periodicidade através dos níveis de estabilidade, o que permite uma maior segurança e confiança no protocolo em questão.

Apesar de todos os esforços, o erro e a incerteza que está inerente a todo o processo, pode não ser completamente eliminado, sendo importante lembrar, que as margens baseadas numa dada população de doentes, pode não representar com exatidão as margens necessárias para cada individuo e que em última instância é o individuo que está a ser tratado e não a população.

Como o erro em Radioterapia inclui também a componente de variação interna, foi definido como linhas de investigação futuras, a avaliação do movimento interno e alterações anatómicas interfracção e intrafracção, a par de protocolos offline e online, para uma objetiva definição de margens de segurança adaptado a cada individuo.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P, Severi G, Robertson C *et al.* Measuring progress against cancer in Europe: has decline the 15% targeted for 2000 come about? *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1312-25
2. Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B *et al.* Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother. Oncol.* 2005; 75: 355-65
3. Second review of the European core curriculum for radiotherapy. EUROPEAN COMMISSION. Directorate General Health and Consumer Protection - Europe Against Cancer Programme
4. Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network Guideline for External Beam Radiation therapy Report of the Generic Radiation therapy Working Group July, 1998
5. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU, 1993
6. Bel A, Vos PH, Rodrigus PT, *et al.* High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup correction procedure, using portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:321–332.
7. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU, 1999
8. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 71. Prescribing, recording and reporting electron beam therapy. Oxford Journals: ICRU, 2004
9. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 78. Prescribing, recording and reporting proton beam therapy. Bethesda, MD: ICRU, 2007
10. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83. Prescribing, recording and reporting photon beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Oxford Journals: ICRU, 2010
11. Antonuk LE. Electronic portal imaging devices: a review and historical perspective of contemporary technologies and research. *Phys Med Biol* 2002;47:R31–65.
12. Herman MG, Balter JM, Jaffray DA, *et al.* Clinical use of electronic portal imaging: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58. *Med Phys* 2001;28:712–37.
13. Webb S. The Physics of three-dimensional radiation therapy. Bristol, UK: IOP Publishing, 1993.
14. Rabinowitz I, Broomberg J, Goitein M, McCarthy K, Leong J. Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1857-67
15. Rosenthal SA, Galvin JM, Goldwein JW, Smith AR, Blitzer PH. Improved methods for determination of variability in patient positioning for radiation therapy using simulation and serial portal film measurements. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23:621-5

16. Griffiths SE, Pearcey RG, Thorogood J. Quality control in radiotherapy: the reduction of field placement errors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 13:1583-8
17. Herman MG, Abrams RA, Mayer RR. Clinical use of on-line portal imaging for daily patient treatment verification. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 28:1017-23
18. Hunt MA, Schultheiss TE, Desobry GE, Hakki M, Hanks GE. An evaluation of setup uncertainties for patients treated to pelvic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32:227-33
19. Van den Heuvel F, Neve W, Verellen D, Coghe M, Coen V, Storme G. Clinical implementation of an objective computer-aided protocol for intervention in intra-treatment correction using electronic portal imaging. *Radiother. Oncol.* 1995; 35:232-9
20. Van de Steene J, Van den Heuvel F, Bel A, Verellen D, De Mey J, Noppen M, De Beukeleer M, Storme G. Electronic portal imaging with on-line correlation of setup error in thoracic irradiation: clinical evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40:967-76
21. Booth JT, Zavgorodni SF. Set-up error and organ motion uncertainty: a review. *Australas Phys. Eng. Sci. Med.* 1999; 22:29-47
22. Stroom JC, Heijmen BJ. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins and margins. *Radiother Oncol.* 2002; 64:75-83
23. McKenzie A, Van Herk M, Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2002; 62:299-307
24. Van Herk M, Reimeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47:1121-35
25. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 29. Dose Specification for Reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons. Bethesda, MD: ICRU, 1978
26. De Boer HCJ, Heijmen BJM. A protocol for the reduction of systematic patient set-up errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1350-65
27. De Boer HCJ, Heijmen BJM. eNAL: an extension of the NAL setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 67, No. 5, pp. 1586-1595, 2007

