



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

**IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO ENAL NUM SERVIÇO DE
RADIOTERAPIA: UM ESTUDO DE CASO**

Ana Margarida de Almeida Furtado

**Orientador: Mestre Maria de Fátima Monsanto, Escola Superior de Tecnologia da
Saúde de Lisboa**

Coorientador: Mestre Telma Rodrigues, Centro Oncológico Dr.^a Natália Chaves

Mestrado em Radioterapia

Lisboa, 2012

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

IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO ENAL NUM SERVIÇO DE
RADIOTERAPIA: UM ESTUDO DE CASO

Ana Margarida de Almeida Furtado

Orientador: Mestre Maria de Fátima Monsanto, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Coorientador: Mestre Telma Rodrigues, Centro Oncológico Dr.^a Natália Chaves

JÚRI

Presidente do Júri: Doutora Elisabete Carolino, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.

Arguente: Doutor Miguel Costa, Centro Hospitalar Barreiro Montijo, EPE.

Arguente: Mestre Carina Isabel Marques Coelho, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.

Mestrado em Radioterapia

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2012

Aos meus avós,
às minhas “mães emprestadas”,
aos meus pais,
ao meu mano
e ao Nuno.

Agradecimentos

À Prof.^a Fátima Monsanto, pela orientação e apoio no desenvolvimento deste projeto.

À Mestre Telma Rodrigues, pela amizade e presença assíduas ao longo do processo, que possibilitaram a concretização dos meus objetivos.

À Prof.^a Elisabete Carolino, pela disponibilidade e aconselhamento.

A todos os colegas do Centro Oncológico Dr.^a Natália Chaves, pela amizade e colaboração diárias que permitiram a frequência e realização desde mestrado.

Resumo

O desenvolvimento de técnicas de Radioterapia de elevada precisão acentua a importância da verificação do tratamento, assegurando que o executado corresponde ao planeado.

A verificação geométrica do tratamento através da aquisição de imagens constitui a base da deteção do erro de posicionamento. O estabelecimento de um protocolo de verificação que distinga os componentes sistemático e aleatório do erro é fundamental na obtenção de uma estimativa robusta da correção a aplicar. O protocolo *Extended No Action Level* (eNAL) constitui o mais aplicado para correção do erro de posicionamento, fornecendo uma estimativa com forte apoio estatístico baseado num número fixo de medições.

O protocolo foi implementado num serviço de Radioterapia da área da Grande Lisboa. Foi estudada uma amostra aleatória de 24 doentes de patologias pélvicas que realizaram verificações de posicionamento segundo o protocolo do serviço (n=12) e o eNAL (n=12). Observou-se uma aproximação das médias amostrais dos desvios de posicionamento nos três eixos ortogonais ao valor da tolerância do serviço em estudo, com redução da dispersão dos valores. Verificou-se também a redução do número de correções aplicadas sem diferença significativa no número de frações com aquisição de imagens, alcançando uma estimativa do erro satisfatória com um número de medições aceitavelmente baixo.

O presente estudo pretende contribuir para a generalização de protocolos de verificação com base analítica, estabelecendo recomendações no sentido de promover o estudo quantitativo dos procedimentos em uso nos serviços de Radioterapia e orientar a implementação do protocolo eNAL através de etapas claras e adaptáveis a cada serviço.

Palavras – chave: eNAL protocolos de verificação geométrica, precisão de posicionamento, Radioterapia.

Abstract

The development of high-precision Radiotherapy techniques has increasingly emphasized the importance of treatment verification procedures, ensuring that the delivered treatment matches the planned.

Geometric verification based on treatment imaging is the core of setup error detection. The implementation of a verification protocol that allows differentiating the systematic and random components of setup errors is mandatory to obtain a bold estimate of the correction. The Extended No Action Level (eNAL) protocol is the most applied one to provide an accurate correction of the systematic setup error. It estimates a correction with strong statistical support based on a fixed small number of fractions measured.

The eNAL protocol was applied in a Radiotherapy department in the Lisbon area. A random sample of 24 pelvic patients was studied. Patients had their geometric treatment verification done according to the department's usual procedure (n=12) and to the eNAL protocol (n=12). An approximation of the sample means for the three orthogonal axis to the department's tolerance value was observed, with a lower dispersion of the patient specific values around the sample mean. The number of corrections per patient decreased with a non-significant difference in the number of imaged fractions, as a satisfactory estimate of the error was reached with a number of measurements acceptably low.

This study aims to contribute to the development of well-defined and evidence-based protocols, promoting the quantitative evaluation of procedures in use in Radiotherapy departments. These can guide the implementation of the eNAL protocol through clear and adaptable steps for Radiotherapy departments.

Keywords: eNAL, geometric verification protocols, setup accuracy, Radiotherapy.

Índice geral

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Índice geral.....	ix
Índice de figuras.....	xi
Índice de tabelas.....	xiii
Lista de abreviaturas e siglas.....	xv
1. Introdução.....	1
2. Fundamentos teóricos.....	3
2.1. Conceitos básicos.....	3
2.1.1. Radioterapia.....	3
2.1.2. Desenvolvimento histórico e tecnológico.....	3
2.1.3. Princípios de radiobiologia.....	6
2.1.4. Fracionamento e fatores dose-tempo.....	7
2.2. Garantia de qualidade do tratamento de Radioterapia.....	9
2.2.1. Erros e incertezas em Radioterapia.....	10
2.2.2. Verificação geométrica em Radioterapia.....	12
2.3. Estratégias de correção do erro.....	18
2.3.1. Protocolo SAL.....	18
2.3.2. Protocolo NAL.....	20
3. Aplicação do protocolo eNAL numa instituição.....	23
3.1. Caracterização do serviço de Radioterapia.....	23
3.2. Estratégia de correção e registo do erro do serviço de Radioterapia.....	26
3.3. Preparação para a implementação de um protocolo de verificação do posicionamento.....	28
4. Metodologia.....	31
4.1. Equipamento.....	31
4.2. Localização de tratamento.....	31
4.3. Amostra.....	33
4.4. Aquisição de imagens de verificação com o protocolo eNAL.....	33
4.5. Análise das medições e correção do erro.....	34
4.6. Recolha e análise de dados.....	35
5. Resultados.....	37

Índice geral

6. Discussão dos resultados.....	45
7. Conclusão.....	49
Referências bibliográficas.....	51
Anexos.....	55

Índice de figuras

Figura 2.1: Representação do modelo linear quadrático.....	8
Figura 2.2: Etapas do tratamento de Radioterapia.....	10
Figura 2.3: Ilustração esquemática dos volumes definidos a) pelo ICRU <i>Report 50</i> e b) pelo ICRU <i>Report 62</i>	12
Figura 2.4: Utilização da comparação de imagens para medição da reprodutibilidade do tratamento, verificação e correção do posicionamento.....	15
Figura 2.5: Protocolos clínicos de aquisição de imagem com EPID para a) correção <i>online</i> e b) correção <i>offline</i>	16
Figura 2.6: Acelerador linear <i>Varian Trilogy</i> [®] com sistema de OBI [®] e EPID.....	17
Figura 3.1: Gráfico circular da distribuição da percentagem do número total de novos doentes em 2011 por patologia.....	24
Figura 3.2: Gráfico de barras da média mensal do número diário de doentes por AL no ano 2011.....	24
Figura 3.3: Gráfico de barras da média mensal de imagens portal adquiridas por AL no ano 2011.....	25
Figura 4.1: Organograma do processo de aplicação do protocolo eNAL.....	32
Figura 5.1: Carta de controlo para a média dos desvios laterais registados para cada doente do grupo I.....	40
Figura 5.2: Carta de controlo para a média dos desvios longitudinais registados para cada doente do grupo I.....	41
Figura 5.3: Carta de controlo para a média dos desvios verticais registados para cada doente do grupo I.....	42
Figura 5.4: Carta de controlo para a média dos desvios laterais registados para cada doente do grupo II.....	42
Figura 5.5: Carta de controlo para a média dos desvios longitudinais registados para cada doente do grupo II.....	43
Figura 5.6: Carta de controlo para a média dos desvios verticais registados para cada doente do grupo II.....	43

Índice de tabelas

Tabela 2.1: Períodos principais do desenvolvimento tecnológico da Radioterapia.....	5
Tabela 3.1: Desvio padrão dos erros sistemáticos e aleatórios para as técnicas de tratamento atualmente aplicadas, medidas nos três eixos ortogonais.....	30
Tabela 3.2: Estado da arte da boa prática clínica para o desvio padrão do erro de posicionamento nas principais localizações de tratamento.....	30
Tabela 4.1: Recomendações de referências anatómicas para verificação geométrica para localizações de tratamento pélvicas em vigor no serviço de Radioterapia em estudo.....	34
Tabela 5.1: Número de frações com aquisição de imagem e correções registadas para o grupo I.....	37
Tabela 5.2: Número de frações com aquisição de imagem e correções registadas para o grupo II.....	38
Tabela 5.3: Resultados dos testes U de Mann-Whitney para o número de aquisições de imagens e número de correções nos grupos I e II.....	38
Tabela 5.4: Média e desvio padrão obtidos para cada eixo ortogonal (x, y e z) para os doentes dos grupos I e II (valores arredondados a uma casa decimal)	39

Lista de abreviaturas e siglas

3D-CRT – 3D – *Conformal Radiation Therapy* (Radioterapia conformacional 3D);
ADN – Ácido Desoxirribonucleico;
AL – Acelerador Linear;
CBCT – *Cone Beam CT*;
CTV – *Clinical Target Volume* (Volume alvo clínico);
DRR – *Digitally Reconstructed Radiograph* (Radiografia digitalmente reconstruída);
EBRT – *External Beam Radiation Therapy* (Radioterapia externa);
eNAL – *Extended No Action Level*;
EPI – *Electronic Portal Image* (Imagem portal eletrônica);
EPID – *Electronic Portal Imaging Device* (Dispositivo de imagem portal eletrônica);
GTV – *Gross Tumor Volume* (Volume tumoral macroscópico);
ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements;
IGRT – *Image Guided Radiation Therapy* (Radioterapia guiada por imagem);
IMRT – *Intensity Modulated Radiation Therapy* (Radioterapia de intensidade modulada);
ITV – *Internal Target Volume* (Volume alvo interno);
IV – *Irradiated Volume* (Volume irradiado);
OBI® – *On Board Imager*;
NAL – *No Action Level*;
PET – *Positron Emission Tomography* (Tomografia por emissão de positrões);
PTV – *Planning Target Volume* (Volume alvo de planeamento);
REF – Radioterapia Estereotáxica Fracionada;
RM – Ressonância Magnética;
SM – *Setup Margin* (Margem de *setup*);
SNC – Sistema Nervoso Central;
SPSS – Statistical Package for the Social Sciences;
TC – Tomografia Computorizada;
TV – *Treated Volume* (Volume tratado);
UM – Unidade Monitor;
 μ – Média;
 σ – Desvio padrão.

1. Introdução

O cancro representa em Portugal a segunda principal causa de morte, a seguir às doenças cardiovasculares (Ministério da Saúde, Alto Comissariado da Saúde e Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas, 2007). A Radioterapia desempenha um papel fundamental na sua terapêutica, representando um importante recurso na cura e palição de sintomas, atuando de forma isolada ou associada a outras terapias, como a Cirurgia e a Quimioterapia.

O rápido desenvolvimento das suas técnicas de tratamento veio permitir um aumento do seu espectro de aplicações, sendo atualmente aplicada no tratamento de 50 a 60% dos doentes oncológicos (Ministério da Saúde, Alto Comissariado da Saúde e Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas, 2007; Beyzadeoglu, Ozyigit, & Ebruli, 2010). Com as técnicas de Radioterapia Conformacional 3D (3D-CRT) e de Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), a dose administrada ao volume alvo é cada vez mais elevada, ao mesmo tempo que existe uma maior proteção dos tecidos sãos circundantes, provocando menos danos e preservando a sua função. Isto resulta numa maior probabilidade de controlo tumoral, com margens cada vez menores relativamente ao volume alvo, mas implica também um maior risco associado às incertezas geométricas da sua localização diária (Van Dyk, 2005). Para reduzir o risco de sub-irradiação do volume alvo e sobre-irradiação dos órgãos vizinhos, é importante a adoção por parte dos serviços de Radioterapia de protocolos de aquisição de imagens de verificação adaptadas às técnicas de tratamento em uso, às localizações de tratamento e aos constrangimentos de cada doente.

Atualmente, o protocolo de aquisição de imagens para verificação geométrica do tratamento *No Action Level* (NAL) encontra-se indicado como o que melhor determina as incertezas geométricas da localização do volume, tendo em conta a distinção dos erros sistemáticos e aleatórios antes da aplicação de medidas corretivas (de Boer & Heijmen, 2001). Verifica-se também com a aplicação deste protocolo uma redução do volume de trabalho que a aquisição de imagens segundo outros protocolos de correção geométrica implica. A atualização que se lhe seguiu, nomeadamente o *Extended No Action Level* (eNAL) permite ainda a deteção de tendências temporais do erro sistemático (de Boer & Heijmen, 2007).

A presente dissertação consiste no estudo do processo da implementação do protocolo eNAL num serviço de Radioterapia da área da Grande Lisboa,

Introdução

desenvolvendo-se sobre as temáticas da importância da verificação geométrica em Radioterapia, da seleção e adoção de protocolos baseados na evidência dentro de cada instituição e da sua adaptação às necessidades da mesma. O objetivo principal é o estudo da sua implementação para otimização e agilização do procedimento de verificação em vigor por meio da redução do número de correções aplicadas. Esta redução será alcançada através da obtenção de uma estimativa robusta do erro sistemático com o mesmo número de medições para todos os doentes, que levará a um aumento da precisão geométrica do tratamento diário e à aproximação aos valores de tolerância do serviço e dos considerados o estado da arte da boa prática clínica. Este estudo foi motivado pela crescente necessidade de uniformização da boa prática clínica por meio da partilha de informação numa linguagem comum, contribuindo desta forma para a optimização dos procedimentos entre os serviços de Radioterapia e garantia da sua qualidade.

2. Fundamentos teóricos

2.1. Conceitos básicos

2.1.1. Radioterapia

A Radioterapia consiste na utilização de radiações ionizantes no tratamento de doentes com neoplasias malignas e, com menor frequência, doenças benignas. O seu objetivo primário é a administração precisa de uma determinada dose de radiação a um volume tumoral com um mínimo de dano para os tecidos sãos circundantes, resultando na erradicação do tumor, aumento da qualidade de vida e prolongamento da sobrevida com uma relação de custo-benefício razoável em termos de efeitos secundários e morbilidade associada. Além deste intuito curativo, a Radioterapia desempenha também um importante papel na palição e prevenção de sintomas na doença maligna incurável. Neste caso, o objetivo do tratamento será permitir algum conforto e melhoria da qualidade de vida, atuando como terapêutica antiálgica, hemostática, desobstrutiva e na palição de outros sintomas relacionados com a doença avançada. Neste caso, é atribuída uma maior importância ao risco de efeitos secundários significativos que possam comprometer este objetivo (Halperin, Perez & Brady, 2008).

2.1.2. Desenvolvimento histórico e tecnológico

Antes da descoberta dos raios-X pelo físico alemão Whilelm Roentgen em 1895, a Medicina possuía poucas opções de abordagem terapêutica para doenças do foro oncológico. Por este motivo, a sua aplicação clínica iniciou-se antes da compreensão das suas características físicas e biológicas (Slater, 2012). Em 1896, Emil Grubbe aplicou pela primeira vez os raios-X na terapia de uma doente de cancro da mama localmente avançado. Este acontecimento antecedeu a descoberta do Rádio por Pierre e Marie Curie em 1898, que verificaram deste modo a existência de elementos radioativos emissores de uma forma natural de raios-X que denominaram raios Gama (Vujošević & Bokorov, 2010).

A utilização clínica das radiações ionizantes com propósitos terapêuticos foi estabelecida por Leopold Freund, também no ano de 1896, com o tratamento de lesões cutâneas. Foi também o autor do primeiro manual de Radioterapia em 1904 (Vujošević & Bokorov, 2010; Slater, 2012).

Os efeitos adversos e fraco controlo tumoral demonstraram a necessidade do estudo das características e efeitos biológicos das radiações. Surgiram os primeiros estudos

em torno da relação entre a dose e tempo de administração e a sobrevivência celular. Claude Regaud e Henry Coutard demonstraram em 1934 a influência da Radioterapia fracionada no controlo tumoral com redução de reações agudas severas e de efeitos tardios, estabelecendo as diferenças entre a capacidade de recuperação das células normais e tumorais (Slater, 2012).

De 1920 a 1950 decorreram os avanços físicos que permitiram o desenvolvimento dos primeiros equipamentos de supervoltagem. Os primeiros Aceleradores Lineares (ALs) de partículas começaram a ser construídos em 1927, sendo atribuída particular relevância ao desenvolvimento do *Betatron* que instituiu a terapia com feixe de elétrons como opção terapêutica em 1940 (Slater, 2012). Entre 1944 e 1945, a conceção do *Synchrotron* estabeleceu um marco na aplicação clínica das radiações ionizantes com a introdução do conceito de estabilidade de fase, segundo o qual altas energias poderiam ser atingidas sem a necessidade de aceleradores de partículas de maiores dimensões. Deste modo, tornou-se mais fácil variar a energia da aceleração de partículas e conseqüentemente a profundidade de penetração nos tecidos (Slater, 2012). Os equipamentos de teleterapia com Cobalto e aceleradores lineares de megavoltagem passaram a estar disponíveis para uso clínico na década de 50, tornando possível atingir profundidades superiores de penetração com doses de tratamento mais elevadas, menos efeitos cutâneos e melhores taxas de controlo tumoral (Slater, 2012). Assistiu-se ao desenvolvimento de técnicas de tratamento com múltiplas incidências para proteção dos tecidos sãos em torno do volume alvo.

Ao aumento das energias disponibilizadas pelos equipamentos de tratamento, juntou-se o contributo do desenvolvimento das tecnologias, nomeadamente o desenvolvimento de algoritmos de cálculo de dose e métodos de aquisição de imagem. As técnicas de radioterapia baseadas na definição do volume de tratamento relativamente à anatomia óssea, com proteções definidas em imagens 2D, evoluíram para planos adaptados a cada doente, baseados em reconstruções de imagens tridimensionais e algoritmos de otimização da distribuição de dose (Bucci, Bevan & Roach III, 2005). Com o desenvolvimento de técnicas que permitem maior controlo e modelação das distribuições de dose com grandes gradientes entre o volume alvo e os tecidos críticos, tornou-se possível a administração de doses mais elevadas com o evitamento adequado das estruturas sãs. No entanto, este escalonamento da dose exigiu também um aperfeiçoamento da precisão do posicionamento do doente, de forma a assegurar que não ocorra uma sobredosagem dos tecidos normais e subdosagem dos volume alvo (Van Dyk, 2005). Van Dyk (2005) refere que, apesar de

os métodos de posicionamento e imobilização não terem sofrido grandes alterações, verificaram-se avanços na aplicação de várias técnicas de imagem que orientam o posicionamento do doente. Neste sentido, será também de realçar a importância dos protocolos de verificação geométrica, que permitem a aplicação de correções de posicionamento com base em dados estatísticos das imagens adquiridas para cada doente e asseguram a otimização da sua localização diária. Estes protocolos devem ser estabelecidos em cada serviço de Radioterapia para assegurar a correta localização do volume alvo da forma mais adequada às exigências de cada localização e técnica de tratamento.

Os principais desenvolvimentos tecnológicos em Radioterapia e benefícios deles resultantes encontram-se resumidos na Tabela 2.1.

Tabela 2.1

Períodos Principais do Desenvolvimento Tecnológico da Radioterapia (adaptado de Van Dyk, 2005).

Período	Tecnologia	Vantagens e Desvantagens
1895 – 1940s	Raios-X de 100 a 400kV	Doses não uniformes administradas a tumores profundos; toxicidade cutânea e óssea.
1950s	Cobalto 60 ALs de 4 a 8 MeV <i>Betatrons</i> de 20 a 30 MeV	Menos efeitos cutâneos; dose mais uniforme no volume alvo e mais reduzida nos tecidos sãos; maior desenvolvimento do planeamento manual do tratamento.
1960s – 1970s	ALs multimodais Sistemas de planeamento computadorizados Simuladores	Aumento da disponibilidade de ALs e uso de sistemas de planeamento computadorizados; introdução de simuladores; mais recursos físicos para apoiar a tecnologia; maior sistematização e relevância da garantia de qualidade.
1970s – 1980s	Combinação de TC com planeamento 3D	Melhor identificação e definição do volume alvo; redução das complicações; melhor computação da dose.
1980s – Presente	Tratamentos dinâmicos (IMRT) Desenvolvimentos de imagem (CB-CT, RM, PET, PET-TC)	Escalonamento de dose com aumento da probabilidade de controlo tumoral e redução das complicações em tecidos sãos.

2.1.3. Princípios de Radiobiologia

As radiações ionizantes caracterizam-se pelo seu baixo comprimento de onda e elevada frequência, que lhes conferem a capacidade de provocar danos ao material biológico. Estas interações e as suas consequências constituem o objeto de estudo da Radiobiologia, cujo desenvolvimento permitiu a aplicação terapêutica das radiações ionizantes.

Dado que o principal solvente orgânico é a água, é nestas moléculas que os efeitos das radiações ionizantes predominam, originando radicais livres por ionização. Os radicais livres consistem em moléculas ou átomos com eletrões desemparelhados na sua órbita mais externa, sendo por isso altamente reativos. Cerca de 70% dos efeitos biológicos da radiação são devidos à sua presença (Beyzadeoglu, Ozyigit & Ebruli, 2010). O oxigénio desempenha também um papel importante no aumento da presença de radicais livres e das suas interações com as moléculas vizinhas, caso a sua concentração também seja elevada nestas. O efeito do oxigénio envolve a formação de radicais livres que afetam as moléculas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN), que constitui o principal alvo dos danos provocados pela radiação na medida em que é o principal responsável pela divisão e crescimento celular (Beyzadeoglu, Ozyigit & Ebruli, 2010).

O processo de interação da radiação ionizante com o material biológico pode ser dividido em três fases (Tauhata, Salati, Di Prinzio & Di Prinzio, 2003; Beyzadeoglu, Ozyigit & Ebruli, 2010):

- A fase física consiste na interação entre as partículas e os átomos que compõem os tecidos podendo ocorrer ionização, na qual um eletrão da órbita mais externa é ejetado, e excitação, na qual ocorre passagem do eletrão para níveis superiores de energia. Estes eletrões secundários podem em seguida resultar numa cascata de ionizações, afetando os átomos próximos. A fase física tem uma duração de aproximadamente 10^{-13} segundos;
- A fase química tem uma duração de aproximadamente 10^{-10} segundos e compreende a procura do restauro do equilíbrio químico, com o envolvimento destes átomos ou moléculas em reações químicas que acabam por afetar os componentes celulares. Um exemplo destas reações poderá ser o aparecimento dos radicais livres devido à quebra de ligações químicas, que resulta na ativação de mecanismos de defesa e reparação da célula para restaurar o equilíbrio eletrónico;

- A fase biológica, que pode durar minutos a anos, inclui as reações de atuação perante os danos químicos, com reparação ou morte da célula perante danos irreparáveis. Com a morte de células germinais, o mecanismo de renovação celular é afetado e surgem as manifestações de lesões nos tecidos.

As células normais e tumorais reagem à interação com a radiação ionizante por meio de quatro fatores biológicos, definidos por Withers (1975) como os 4 Rs da Radioterapia. Estes fatores são:

1. Reparação, que consiste na recuperação celular verificada após a exposição;
2. Redistribuição, que corresponde à progressão ao longo do ciclo celular. As células sobreviventes à irradiação estariam numa fase do ciclo celular de maior resistência, mas progredirão para uma fase mais radiosensível, como é o caso da fase mitótica;
3. Repopulação, que corresponde a um aumento da proliferação celular após a irradiação;
4. Reoxigenação, que torna radiosensíveis as células que sobrevivem à primeira irradiação por serem hipóxicas.

Poderá considerar-se ainda um quinto R, adicionado por Bernard Fertil em 1981, referente à Radiossensibilidade intrínseca do tecido (Board of the Faculty of Clinical Oncology, 2006; Beyzadeoglu, Ozyigit, & Ebruli, 2010).

São estes os fatores que determinam a resposta dos tecidos a doses sucessivas de radiação e constituem a base do fracionamento no tratamento de Radioterapia (Beyzadeoglu, Ozyigit & Ebruli, 2010).

2.1.4. Fracionamento e fatores dose-tempo

A administração da dose total do tratamento de Radioterapia em frações reduz as reações adversas agudas, devido à proliferação celular compensatória do epitélio e mucosas. No entanto, um curso de tratamento demasiado prolongado, com pequenas frações diárias, reduz as reações adversas agudas mas não protege de danos tardios sérios nos tecidos normais. Pode até permitir o crescimento de tumores de proliferação rápida e tornar-se inconveniente para o doente e pouco económico (Chao, Perez & Brady, 2002). O esquema de fracionamento deverá ter em atenção os 5 Rs da Radioterapia, incluindo períodos de repouso entre frações que permitam:

- A recuperação e proliferação dos tecidos, que é mais rápida para células normais do que para células malignas, mas não longo o suficiente para que exista repopulação tumoral;

- A redistribuição das células no ciclo celular, para que as células malignas evoluam para fases mais radiosensíveis;
- A reoxigenação das células sobreviventes, para que se tornem mais radiosensíveis.

Para avaliar a equivalência biológica das doses totais e esquemas de fracionamento, é utilizado o rácio α/β , que consiste num modelo dose-sobrevivência baseado no modelo linear quadrático (Fórmula 2.1 e Figura 2.1) da curva de sobrevivência celular, desenvolvido por Douglas e Fowler em 1972 (Chao, Perez & Brady, 2002; Beyzadeoglu, Ozyigit & Ebruli, 2010):

$$\text{Fórmula 2.1. } \text{Log}_e S = \alpha D + \beta D^2$$

Onde:

S representa a sobrevivência celular;

α representa o componente linear da morte celular, estando relacionada com o número de células esterilizadas de forma irreparável por dose de radiação ionizante e traduzindo a radiosensibilidade intrínseca do tecido;

β representa o componente quadrático, correspondendo às células com reparação mais rápida após o dano celular (algumas horas). Traduz então a capacidade de reparação do tecido;

D representa uma determinada dose de radiação ionizante.

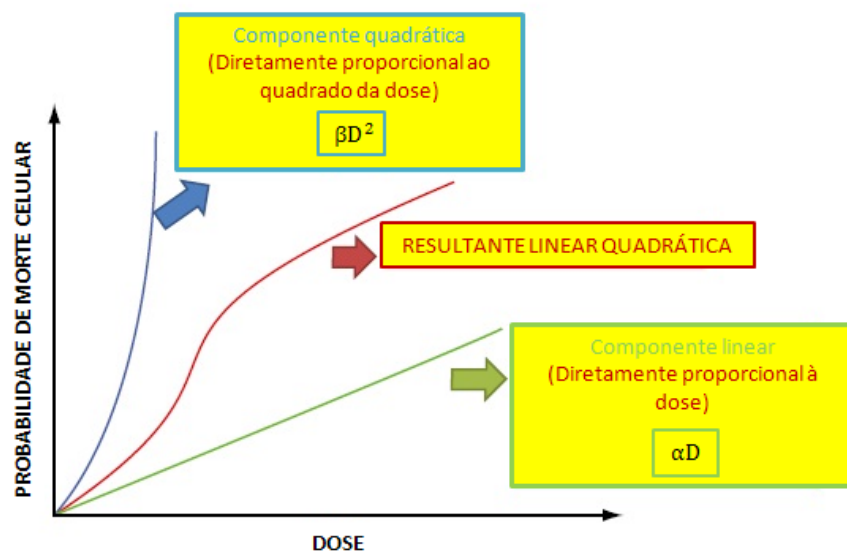


Figura 2.1: Representação do modelo linear quadrático (adaptado de Beyzadeoglu, Ozyigit & Ebruli, 2010).

O modelo linear quadrático incorpora o efeito da dose por fração e pode também incluir os efeitos da repopulação durante o tratamento de Radioterapia fracionada (Board of the Faculty of Clinical Oncology, 2006).

O rácio α/β traduz a radiosensibilidade intrínseca e a capacidade de reparação de um determinado tecido, ou seja, a dose em Gray (Gy) para a qual ambos os componentes da morte celular se encontram (Chao, Perez & Brady, 2002). Este rácio é elevado para tecidos de rápida proliferação e para a maioria dos tumores, e reduzido para tecidos de proliferação lenta, incluindo os tecidos normais de resposta tardia (Levitt, Purdy, Perez & Vijayakumar, 2006).

Atualmente, o modelo linear quadrático da morte celular induzida pela radiação é considerado a melhor base de comparação entre diferentes esquemas de fracionamento. Todos estes esquemas representam uma forma de compromisso entre:

1. Tantas frações quanto possível, de forma a exacerbar as diferenças entre a sobrevivência das células tumorais e das células normais após o tratamento (Board of the Faculty of Clinical Oncology, 2006);
2. O prolongamento indevido do tratamento, de forma a minimizar as oportunidades de repopulação das células tumorais durante o tratamento (Board of the Faculty of Clinical Oncology, 2006).

A importância dos esquemas de fracionamento é acompanhada pela urgência na garantia de que o tratamento é administrado em cada uma das frações nas condições planeadas, quer ao nível dosimétrico, quer ao nível da localização geométrica do volume alvo.

2.2. Garantia de qualidade do tratamento de Radioterapia

O tratamento de Radioterapia divide-se em várias etapas, como se pode observar na Figura 2.2.

A gestão do risco e garantia de qualidade do tratamento de Radioterapia requerem uma elevada precisão em todas as etapas para que se cumpra o seu objetivo. Deste modo, a garantia de qualidade em Radioterapia consiste em todos os procedimentos que assegurem a consistência da prescrição clínica e o cumprimento seguro da mesma. Estes procedimentos encontram-se inerentes a qualquer passo do processo, incluindo a localização do volume alvo e campos de tratamento e o posicionamento diário do doente (World Health Organization, 2008). O posicionamento do doente pode ser entendido como o seu posicionamento e imobilização diários na mesa de tratamento (Stroom & Heijmen, 2002).

Dada a complexidade do processo, é possível que ocorram não conformidades em alguma etapa que, não sendo detetadas, se poderão propagar e em último caso gerar consequências clinicamente relevantes. A garantia da qualidade deve atuar de forma a impedir a sua transição entre etapas, detetando-as na sua forma mais precoce, antes da ocorrência efetiva do erro.

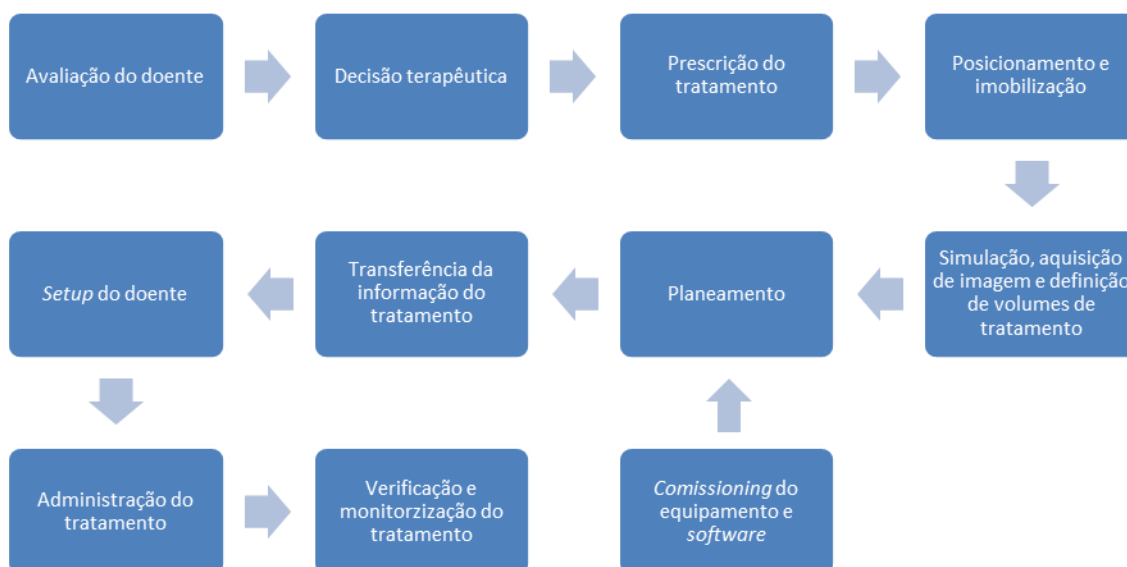


Figura 2.2: Etapas do tratamento de Radioterapia (adaptado de World Health Organization, 2008).

2.2.1. Erros e incertezas em Radioterapia

O erro em Radioterapia consiste numa não conformidade em que ocorre uma divergência não intencional entre o tratamento administrado e o planeado ou entre o procedimento seguido e o considerado correto pelo protocolo local (British Institute of Radiology, Institute of Physics and Engineering in Medicine, National Patient Safety Agency, Society and College of Radiographers & The Royal College of Radiologists, 2008). É de referir que nem todos os erros em Radioterapia resultam em incidentes relacionados com radiação.

Apesar das várias medidas de garantia da reprodutibilidade diária do tratamento, existem alterações diárias que são inevitáveis, constituindo fontes de incertezas e de potenciais erros (Stroom & Heijmen, 2002). No que diz respeito às incertezas geométricas, a International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) considera que poderão provir de três fontes: variação do posicionamento do doente, deformação e movimento dos órgãos e erros relacionados com o equipamento. De

forma a contornar estas incertezas, a ICRU elaborou recomendações para a definição de margens de segurança em torno do volume alvo de tratamento, estabelecendo critérios claros e consistentes entre os centros de Radioterapia e facilitando a transmissão de informação entre eles.

No primeiro relatório, denominado ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (1993), são definidos os seguintes volumes:

- *Gross Tumor Volume* (GTV), que corresponde ao tumor palpável ou visível;
- *Clinical Target Volume* (CTV), que compreende o tumor demonstrável e áreas de doença subclínica e deve receber a dose prescrita;
- *Planning Target Volume* (PTV), que compreende o CTV e uma margem tridimensional de forma a incluir incertezas geométricas;
- *Treated Volume* (TV), que corresponde ao volume tecidual incluído pelo menos pela dose selecionada e especificada pelo médico radioterapeuta como adequada ao objetivo terapêutico, encontrando-se circundado pela isodose da mesma;
- *Irradiated Volume* (IV), que corresponde ao volume tecidual que recebe uma dose de radiação considerada relevante relativamente à tolerância dos tecidos normais.

O relatório ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50) (1999) veio refinar o conceito de PTV, definindo dois volumes adicionais:

- *Internal Target Volume* (ITV), que consiste no CTV mais uma margem tridimensional para compensação de incertezas internas, como os movimentos devido à respiração e batimento cardíaco;
- *Setup Margin* (SM), que consiste na margem adicionada para compensar incertezas externas, nomeadamente devidas ao posicionamento do doente.

Estes volumes encontram-se esquematizados na Figura 2.3. O sucesso do estabelecimento destas margens de incerteza geométrica depende grandemente da correta localização espacial do volume alvo em todas as frações de tratamento. Esta só pode ser alcançada por meio do estabelecimento dos protocolos de garantia da qualidade já referidos, mais especificamente de procedimentos de verificação geométrica do tratamento.

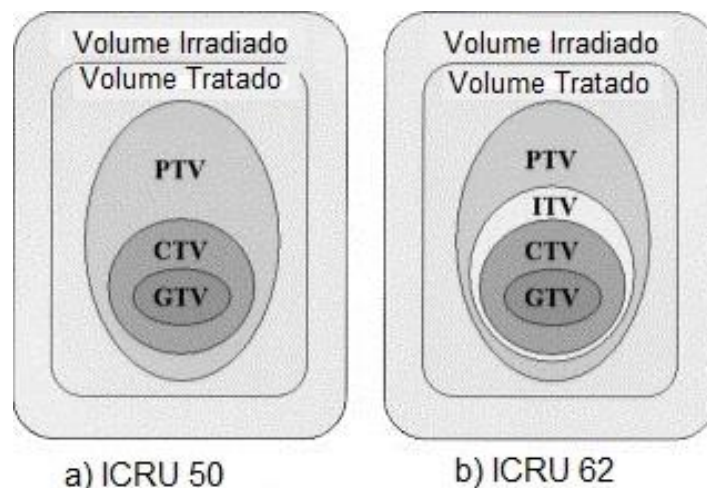


Figura 2.3: Ilustração esquemática dos volumes definidos a) pelo ICRU *Report* 50 e b) pelo ICRU *Report* 62 (adaptado de Purdy, 2004).

2.2.2. Verificação geométrica em Radioterapia

O rápido desenvolvimento das técnicas de tratamento de Radioterapia introduziu uma necessidade crescente de garantia de que o tratamento planeado é, de facto, o administrado. Com efeito, as técnicas conformacionais e de intensidade modulada aproximam-se cada vez mais do objetivo primário da Radioterapia, possibilitando uma cobertura ótima do volume alvo e um aumento das doses administradas enquanto é reduzida a toxicidade nos tecidos sãos (Wittmer, Pisansky, Kruse & Herman, 2005). No entanto, a margem reduzida entre os volumes CTV e PTV utilizada nestas técnicas conduz a um aumento da probabilidade de ocorrência de falhas geométricas em várias ou mesmo todas as frações de tratamento, tornando-se cada vez mais importante a quantificação e redução dos erros de posicionamento do doente (Hurkmans, Remeijer, Lebesque & Mijnheer, 2001). Para tal, são elaboradas estratégias de verificação geométrica com a finalidade de detetar o erro, determinar a sua magnitude e proceder à sua correção.

De acordo com The Royal College of Radiologists, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Society and College of Radiographers (2008), a verificação pode ser definida como o processo através do qual a precisão da Radioterapia é avaliada, por meio da comparação de imagens ou dados do tratamento administrado com os do tratamento planeado. O objetivo da verificação geométrica é assegurar que a precisão geométrica do tratamento efetuado se encontra dentro dos limites estabelecidos pela

margem de incerteza permitida pelo plano do tratamento. A verificação dosimétrica do tratamento não será abordada neste trabalho.

No mesmo documento, o termo “erro de posicionamento” é utilizado para descrever uma discrepância entre a posição de tratamento pretendida e a executada, sendo calculada enquanto desvio da posição do campo de tratamento numa imagem adquirida quando comparada com a de referência. Pode ser determinado relativamente ao isocentro, limites do campo ou ambos. A sua verificação pode ser dividida na verificação geométrica da unidade de tratamento e verificação da posição do doente e volume alvo relativamente à geometria do tratamento (Herman *et al.*, 2001). Dado que o posicionamento do doente é realizado com base em referências marcadas na pele ou em dispositivos de posicionamento e/ou imobilização (ex: máscaras termoplásticas), as incertezas verificadas refletem alterações na anatomia óssea relativamente a estas referências, ou a precisão com que estas podem ser alinhadas (ex: alinhamento dos lasers) (de Boer, van Os, Jansen & Heijmen, 2005).

O erro de posicionamento possui dois componentes, definidos da seguinte forma:

- Componente sistemático, que é um desvio constante e dependente do doente entre a anatomia durante o tratamento e a retratada na Tomografia Computorizada (TC) de planeamento. Este desvio ocorre em todas as frações do tratamento e é constante no seu sentido e magnitude (de Boer *et al.*, 2005);
- Componente aleatório, que corresponde a uma flutuação em torno do desvio sistemático (inter e intrafração) e reflete uma variação do desvio em sentido e magnitude com o tempo, não podendo ser previsto ou estimado (de Boer *et al.*, 2005).

Os mesmos autores fazem ainda referência à importância da distinção entre os dois componentes, sistemático (persistente) e aleatório (variante no seu sentido e magnitude) na definição das margens de planeamento. Para demonstrar o peso de cada um destes componentes nas margens de planeamento, no seu estudo *A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload*, de Boer e Heijmen (2001) fazem referência à fórmula elaborada por Stroom *et al.* (1999) para determinação de uma margem CTV-PTV segura, i.e. com baixa probabilidade de subdosagem:

$$\text{Fórmula 2.2. } M = 2\Sigma + 0,7\sigma$$

Onde:

M representa a margem a atribuir;

Σ representa o desvio padrão do erro sistemático;

σ representa o desvio padrão do erro aleatório.

Com base nesta expressão para M, confirmaram que as margens de tratamento podem ser significativamente reduzidas através da redução dos erros sistemáticos, passíveis de prever e corrigir para as várias frações de tratamento. Por este motivo, é importante realizar uma verificação periódica da existência de erros no posicionamento do doente, cuja frequência seja adaptada à técnica de tratamento aplicada.

A imagem tornou-se a fonte primária de informação no processo do tratamento de Radioterapia, sendo importante que o sinal contido nestas imagens seja bem compreendido e que a distribuição espacial seja precisa e exacta (IAEA, 2007). Desde o planeamento do tratamento às verificações diárias ou periódicas no seu decurso, várias técnicas de imagem são aplicadas de acordo com os potenciais benefícios que podem oferecer a cada caso, entre as quais a TC, a Ressonância Magnética (RM), a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) ou a imagem portal.

Na verificação do tratamento, a imagem portal constitui um método frequentemente utilizado para verificação do posicionamento do doente relativamente ao campo de tratamento (IAEA, 2007). Estas imagens adquiridas pelo AL antes ou durante o tratamento, recorrendo a um número reduzido de Unidades Monitor (UM), são comparadas com imagens de referência, como as radiografias digitalmente reconstruídas a partir da TC de planeamento (DRRs) ou imagens de simulação, com base em estruturas anatómicas ou marcadores fiduciais (Figura 2.4). Vários estudos referem que, existindo dados de TC disponíveis para planeamento do tratamento, devem ser utilizadas as respectivas DRRs como imagens de referência. Isto deve-se ao facto de concluírem que os erros de posicionamento verificados durante a simulação são sobreponíveis aos registados durante o tratamento e tornam-se sistemáticos com a definição das imagens de simulador como referência (Heijmen, de Koste, Senan, Visser & Heijmen, 2001 e Lohr *et al.*, 1997).

De acordo com Mayles, Nahum & Rosenwald (2007), neste processo podem ser utilizadas duas abordagens para determinação do erro de posicionamento. A primeira consiste no alinhamento dos limites de campo das duas imagens (adquirida e de referência), seguida da comparação da anatomia. O deslocamento residual entre os limites de campo das duas imagens será equivalente ao erro de posicionamento, sendo influenciado pela qualidade do seu alinhamento inicial. A segunda abordagem trata-se do processo inverso, ou seja, procede-se ao alinhamento da anatomia para análise do posicionamento dos limites de campo, sendo este deslocamento residual

equivalente ao erro de posicionamento. Este deslocamento é influenciado pela qualidade da delimitação da anatomia.

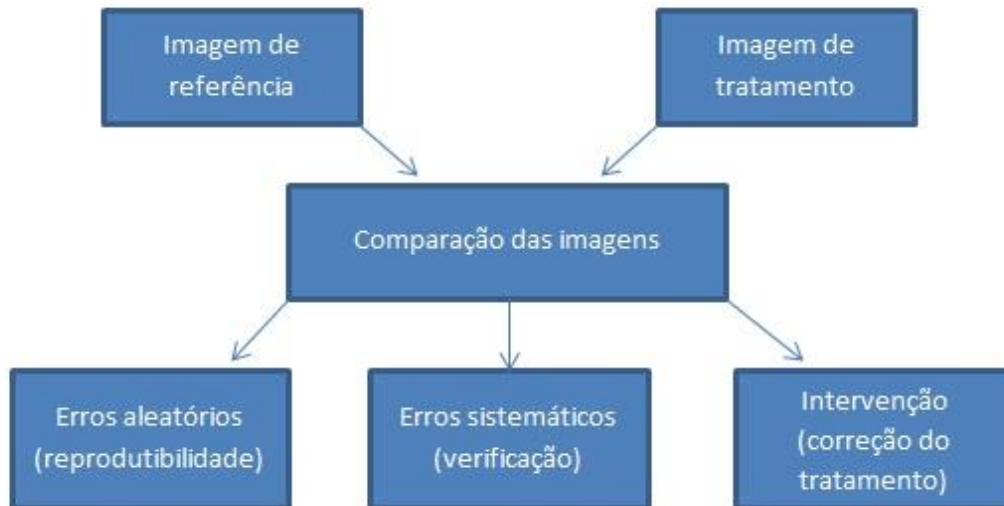


Figura 2.4: Utilização da comparação de imagens para medição da reprodutibilidade do tratamento, verificação e correção do posicionamento (adaptado de Mayles *et al.*, 2007).

Inicialmente, as imagens portal eram obtidas na forma de película, o que facultava uma análise *offline* do posicionamento do doente durante o tratamento. Esse formato de imagem e o tipo de análise efetuada permitiam apenas que a correção a aplicar fosse efetuada na fração de tratamento seguinte e após o devido tempo de processamento da película e respetiva avaliação. Com a introdução dos dispositivos de imagem portal electrónica (EPID), a imagem portal passa a estar disponível em formato digital imediatamente após a sua aquisição, permitindo a análise e aplicação das correções necessárias antes da administração do tratamento (*correção online*) e o seu armazenamento para avaliação posterior (*correção offline*). Na Figura 2.5 encontram-se representados ambos os tipos de correções possíveis de aplicar com a utilização de imagens portais electrónicas (EPI). O formato digital das imagens oferece ainda a vantagem de, ao contrário das películas, permitir a manipulação da imagem de forma a melhorar a visualização de estruturas de referência e facilitar a sua interpretação (Herman *et al.*, 2001).

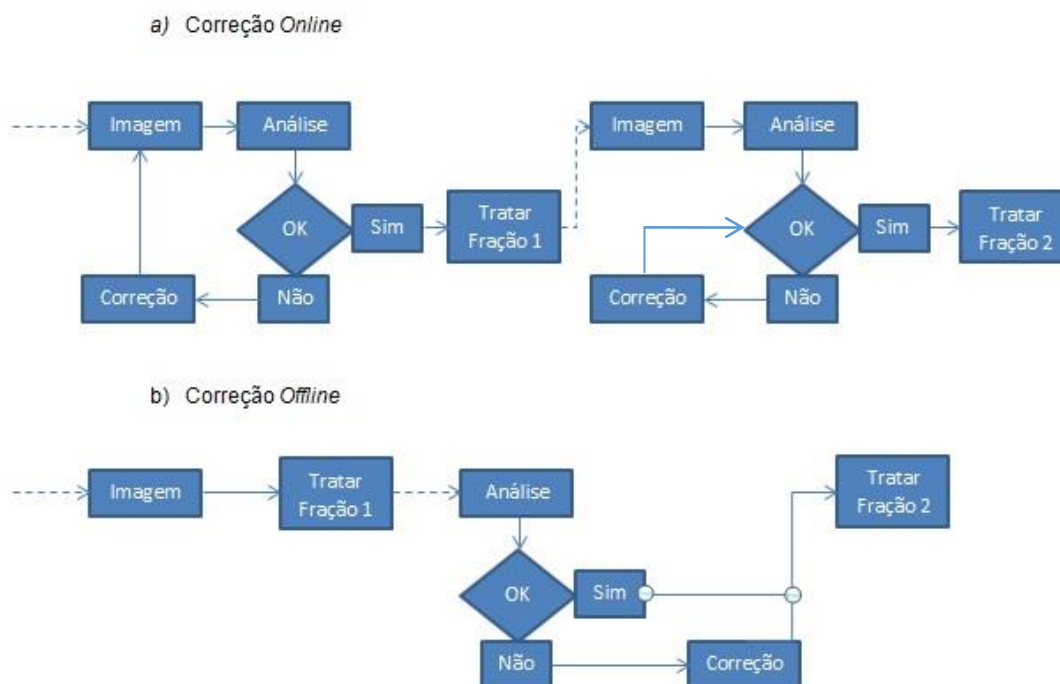


Figura 2.5: Protocolos clínicos de aquisição de imagem com EPID para (a) correção *online* e (b) correção *offline* (adaptado de Herman *et al.*, 2001).

Os EPIDs oferecem várias formas de aquisição de imagem para verificação do posicionamento do doente, sendo de destacar os modos de exposição única e dupla. No modo de exposição única, é adquirida uma única imagem do campo de tratamento para localização durante um curto período de tempo (tipicamente, no início do tratamento), enquanto que no modo de exposição dupla é adquirida uma imagem semelhante à resultante da exposição única seguida de uma segunda exposição para registo de um campo aberto, no qual ficam registados os limites do campo da primeira imagem (Herman *et al.*, 2001). O modo de dupla exposição é particularmente importante para determinação dos limites de campo, através da sua identificação na junção das duas imagens adquiridas (Mayles, Nahum & Rosenwald, 2007) e na localização para aplicação de técnicas de tratamento conformacionais, como meio para obter visibilidade de anatomia útil (de Boer & Heijmen, 2001).

Como foi anteriormente referido, as EPIs são adquiridas com recurso a um número reduzido de UMs, utilizando raios-X de megavoltagem. Apesar do seu contributo na localização *online* do volume alvo, o seu uso exhaustivo em casos de grandes desvios aleatórios, que requerem uma monitorização diária, torna-se proibitivo devido ao contributo das imagens para a dose total administrada (Pisani *et al.*, 2000).

Vários aceleradores atualmente comercializados incluem um dispositivo contendo de uma fonte de raios-X de quilovoltagem disposta ortogonalmente à fonte de megavoltagem. Os intensificadores de imagem de cada dispositivo (ampola de raios-X e EPID) encontram-se dispostos perpendicularmente às respectivas fontes, como se observa na Figura 2.6. A vantagem da utilização de uma fonte de quilovoltagem reside no facto de permitir a aquisição de imagens com melhor qualidade para avaliação do posicionamento com a administração de doses de radiação inferiores às implicadas pela megavoltagem. Pisani *et al.* (2000) registaram, para a localização com recurso a quilovoltagem, doses variáveis entre 0,02 cGy e 2,60 cGy, enquanto que a localização com recurso a megavoltagem apresentava doses entre 1,00 e 3,74 cGy (ambas medidas no dmáx). No mesmo estudo, é de realçar o facto de os raios-X superficiais apresentarem um rápido *fall-off* de dose, pelo que a dose integral administrada ao doente com feixe de quilovoltagem é mínima comparativamente à de megavoltagem. Este método de aquisição de imagem representa, portanto, uma exigência na implementação de técnicas especiais de Radioterapia, como a IMRT, a Radiocirurgia e a Radioterapia Estereotáxica Fracionada (REF).



Figura 2.6: Acelerador linear *Varian Trilogy*[®] com sistema de OBI[®] e EPID (Varian, 2012).

2.3. Estratégias de correção do erro

Na impossibilidade de prever o componente aleatório do erro de posicionamento, as estratégias de correção devem incidir sobre o erro sistemático. Estas devem fornecer uma estimativa robusta do erro sistemático de posicionamento com base num número mínimo de frações de tratamento administradas sem a sua correção (The Royal College of Radiologists, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Society and College of Radiographers, 2008).

Os protocolos de correção com recurso a imagens portal permitem que os desvios relativamente a uma posição inicial sejam estimados e comparados com um nível de ação, devendo diminuir com o número de medidas, revelando o seu componente sistemático. Se a média dos desvios registados exceder o referido nível de ação, é aplicada a devida correção às frações de tratamento subsequentes e o protocolo é reiniciado, cessando quando é alcançado um determinado número de frações sem necessidade de correção (Stroom J. C. *et al.*, 2000).

2.3.1. Protocolo SAL

Um dos protocolos de correção com imagens portal mais utilizado consiste no *Shrinking Action Level* (SAL). Este protocolo, introduzido por Bel, van Herk, Bartelink & Lebesque (1993), teve por objectivo determinar o nível de precisão geométrica que pode ser obtido em Radioterapia através da análise das imagens portal adquiridas, com um mínimo de medições (aquisições de imagem) e correções. Para cumprir este objectivo, os autores recorreram a simulações em computador para obter os desvios de posicionamento, definidos como a soma dos desvios sistemáticos e aleatórios, que se apresentavam em rácios variáveis. Para a mesma localização de tratamento, a distribuição dos erros aleatórios, cujo desvio padrão foi identificado como σ , foi assumida como igual entre todos os doentes.

O protocolo SAL tem por base dois parâmetros: um nível de ação inicial (α) e um número máximo de medidas subsequentes sem correção ($N_{\text{máx}}$) (de Boer & Heijmen, 2001).

Numa primeira fase do protocolo, os desvios geométricos são medidos durante as primeiras N fracções consecutivas após o início do tratamento ou introdução de uma correção de posicionamento, sendo comparados com um nível de ação α . Este é corrigido quando a média obtida a partir destas medições é superior a um nível de

ação, dependente de N . Este nível de ação é determinado pela expressão α/\sqrt{N} , onde α é um parâmetro inicial e variável do nível de ação (limite de tolerância) (Bel *et al.*, 1993). A diminuição do nível de ação demonstra o aumento da precisão com que o erro sistemático é medido (de Boer & Heijmen, 2001).

A segunda fase do protocolo compreende a aquisição semanal de imagens para detecção e correção da tendência do erro, sendo reiniciado o protocolo sempre que é aplicada uma nova correção.

Após o início do tratamento ou após cada correção, as medidas de $N_{\text{máx}}$ são feitas para determinação de uma possível necessidade de correção do posicionamento, permitindo múltiplas detecções de correções de posicionamento por doente, dado que após cada correção aplicada, o protocolo é reiniciado (Bel *et al.*, 1993). Fazendo variar α e $N_{\text{máx}}$, os autores analisaram a relação entre a precisão do posicionamento do doente e o volume de trabalho derivado da realização das verificações e correções, até obter um resultado de precisão quase independente da distribuição inicial dos desvios sistemáticos. Concluíram então que é possível obter-se uma alta precisão com $\alpha = 2\sigma$ e $N_{\text{máx}} = 2$, com um número relativamente baixo de medições e correções subsequentes. Assim, com a aplicação deste procedimento, o posicionamento de doentes com grandes desvios sistemáticos iniciais pode ser corrigido numa fase precoce do tratamento, enquanto a probabilidade de que o doente seja repetidamente corrigido se mantém aceitavelmente baixa (Bel *et al.*, 1993).

No entanto, várias lacunas têm sido encontradas neste protocolo. De Boer *et al.* (2001) referem que o elevado número de correções poderá não ser vantajoso, podendo levar a que as mesmas se devam a correções anteriores inapropriadas, dado que a informação relativa à primeira fase do protocolo é desconsiderada e são apenas relevantes as correspondentes ao $N_{\text{máx}}$. O número de imagens adquiridas por doente ao longo do tratamento poderá ser muito superior ao $N_{\text{máx}}$, o que contribui também para um aumento do volume de trabalho da instituição, mas as que contribuem para a medição e correção serão sempre as mais recentes. Por este motivo, a detecção de tendências no erro sistemático é difícil e muitas vezes encoberta por ruído introduzido pelos erros aleatórios, dado o fraco suporte estatístico em que a aplicação das correções se apoia devido ao baixo número de medições (De Boer *et al.*, 2001). A ocorrência de múltiplas correções demonstra como a estimativa do erro sistemático é ineficiente.

Os autores referem também que a introdução de um nível de ação determina que sejam corrigidos apenas os erros sistemáticos que ultrapassem o limite de tolerância

instituído, pelo que existirá uma subpopulação de doentes que não terá o seu posicionamento corrigido apesar da informação recolhida, podendo considerar-se que o posicionamento destes doentes não se encontra otimizado.

2.3.2. Protocolo NAL

Até à introdução do protocolo NAL (de Boer & Heijmen, 2001), o protocolo SAL era o único protocolo baseado em medições quantitativas aplicado de forma consistente em vários hospitais. Devido às limitações apresentadas, principalmente ao elevado número de frações com aquisição de imagens necessárias para reduzir a dispersão sistemática da média dos desvios (cerca de 10 por doente) (Bel *et al.*, 1996) e ao volume de trabalho por elas gerado, condicionante da aplicação do protocolo em serviços com grande ocupação, os autores procuraram desenvolver um protocolo de correção que implicasse um menor número de imagens portal adquiridas no decurso do tratamento para alcançar uma determinada distribuição final de erros sistemáticos, através de um número fixo de aquisições por doente. Assim, a dose administrada às estruturas sãs seria previsível. Como também já foi referido, o facto de existir uma subpopulação de doentes com erros de posicionamento sistemáticos suficientemente pequenos para que sejam desconsiderados na aplicação de correção constituiu também uma preocupação, pois embora fosse possível argumentar que esta filtragem dos desvios a aplicar poderia contribuir para a redução do tempo no AL, as aquisições de imagem que dela podem advir têm muito mais influência no mesmo.

As linhas orientadoras que conduziram ao desenvolvimento do protocolo NAL foram a aplicação de apenas uma correção de posicionamento para cada doente, sendo esta baseada na estimativa do erro sistemático de posicionamento realizada a partir de um número constante de imagens (de Boer & Heijmen, 2001).

O protocolo NAL assenta em apenas um parâmetro, sendo este o número fixo de frações de tratamento com medições por doente. Compreende o cálculo da média do erro sistemático de posicionamento por meio de medições efetuadas durante um número fixo de frações (normalmente, três ou quatro), aplicando-se a correção nas frações de tratamento seguintes. Dado que este protocolo não depende de um nível de ação, o desvio é aplicado independentemente da sua magnitude e cada doente é corrigido. No entanto, tendo em conta a precisão finita da mesa de tratamento e medidas de posicionamento, o protocolo pode ser modificado de forma a que não sejam executadas correções abaixo de um determinado valor. The Royal College of Radiologists, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Society and College of

Radiographers (2008) considera correções abaixo dos 2 mm pouco significativas, aconselhando que não sejam aplicadas.

De Boer e Heijmen (2001) concluíram no seu estudo de introdução do NAL que, para um determinado volume de trabalho, a distribuição final dos erros sistemáticos obtidos com este protocolo era significativamente menor que a obtida com o SAL, na medida em que consegue reduzir o erro sistemático com um terço das medições (3 medições vs. 8 a 9 medições). Este facto foi apontado como determinante na redução do volume de trabalho, pois os autores consideram que, dado que as correções de posicionamento são realizadas por meio de translações na mesa de tratamento, o número de doentes alvo de correções não é um fator relevante neste. O fator considerado determinante foi o número de frações com aquisição e análise de imagens necessário para alcançar a redução dos erros sistemáticos, que é reduzido por meio da aplicação do NAL. Deste modo, verifica-se também uma redução da dose administrada aos tecidos normais com a aquisição de imagens, que se torna previsível.

O protocolo NAL permite também uma análise retrospectiva do erro pois, ao contrário do que acontece com o SAL, o valor do desvio é realizado relativamente à referência inicial e não em substituição desta (de Boer & Heijmen, 2001).

Porém, ambos os protocolos (SAL e NAL) se concentram em remover grandes erros de posicionamento sistemáticos iniciais, não tendo em conta possíveis efeitos dependentes do tempo, sendo eficientes apenas em populações que não apresentem grandes variações de posicionamento ao longo do tempo (de Boer & Heijmen, 2001). Persistia a necessidade de correção das variações do posicionamento do doente ao longo do tempo, principalmente quando existe uma tendência temporal do erro sistemático (Penninkhof, Quint, Baaijens, Heijmen & Dirkx, 2012), como a perda de peso em doentes com tumores de cabeça e pescoço. De forma a colmatar estas necessidades, foi desenvolvido o protocolo *Extended No Action Level Protocol* (eNAL) (de Boer & Heijmen, 2007), assente nos seguintes objetivos:

1. Em doentes com ausência de tendências, reduzir ainda mais os erros sistemáticos do que aplicando apenas o NAL;
2. Em doentes que apresentam grandes tendências temporais, manter os erros sistemáticos tão baixos quanto os obtidos com o protocolo NAL em doentes sem as mesmas.

Para tal, o protocolo NAL passou a incluir uma segunda fase, em que são efetuadas verificações semanais e, se necessário, correções tendo em conta o desvio

sistemático obtido na primeira fase e uma potencial tendência do mesmo (ao contrário do protocolo SAL, em que a informação da primeira fase é perdida). Na ausência de um nível de ação, o posicionamento é atualizado e corrigido até à verificação seguinte. A introdução de verificações de seguimento levou a uma redução do erro sistemático quer nos doentes com ausência de tendências, quer nos doentes com grandes tendências do erro ao longo do tratamento.

O protocolo eNAL passou a constituir o protocolo de verificação geométrica mais aplicado e aceite nos serviços de Radioterapia (The Royal College of Radiologists, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Society and College of Radiographers, 2008), tornando possível uma redução significativa das incertezas geométricas com um aumento mínimo do volume de trabalho. Para reduzir este efeito do protocolo, é aconselhável que antes da sua implementação sejam formulados de forma clara diretrizes e níveis de ação para a sua aplicação clínica. Estes servirão de orientação na tomada de decisões para os técnicos na unidade de tratamento ao deparar-se com variações inesperadas, agilizando o processo mesmo numa clínica com grande ocupação (Penninkhof, Quint, Baaijens, Heijmen & Dirx, 2012).

3. Aplicação do protocolo eNAL numa instituição

O presente trabalho desenvolve-se no âmbito da implementação do protocolo eNAL num serviço de Radioterapia, sendo realizado o estudo de caso de um serviço situado na área da Grande Lisboa. Para tal, proceder-se-á à caracterização do mesmo e à exposição dos procedimentos de preparação para a instituição de um protocolo adaptado às suas características e necessidades. Com isto, ilustra-se o processo de forma a permitir a sua aplicação de forma simples em outros departamentos de Radioterapia com características semelhantes que pretendam otimizar a precisão do posicionamento dos doentes por meio do estabelecimento de um protocolo de verificação geométrica com forte apoio estatístico.

3.1. Caracterização do serviço de Radioterapia

O serviço de Radioterapia em estudo encontra-se equipado com dois ALs *Varian Clinac*[®] 2100-CD e *Trilogy*[®], este último equipado com OBI[®], um simulador *Varian Acuity*[®] e um equipamento de PET-TC *Siemens Biograph*[™] 6 True Point.

Ao nível do quadro clínico, o serviço conta com três médicos residentes, distribuídos diariamente em turnos diferentes. A área da física é composta por quatro engenheiros e quatro técnicos de Radioterapia dedicados à dosimetria. A área de terapia conta com doze técnicos de Radioterapia, distribuídos em dois turnos e pelos quatro equipamentos referidos.

De forma a caracterizar a ocupação do serviço, foi realizado um estudo retrospectivo do número de doentes, patologias e aquisição de imagens portal do ano 2011.

No ano de 2011, passaram pelo serviço 1386 doentes, sendo as suas patologias mais comuns os tumores da mama (375), cabeça e pescoço (203), próstata (134), útero (103) e recto (102). A percentagem atribuída a cada patologia encontra-se representada na Figura 3.1.

A média diária de doentes tratados por mês em cada AL no ano 2011 encontra-se representado na Figura 3.2.

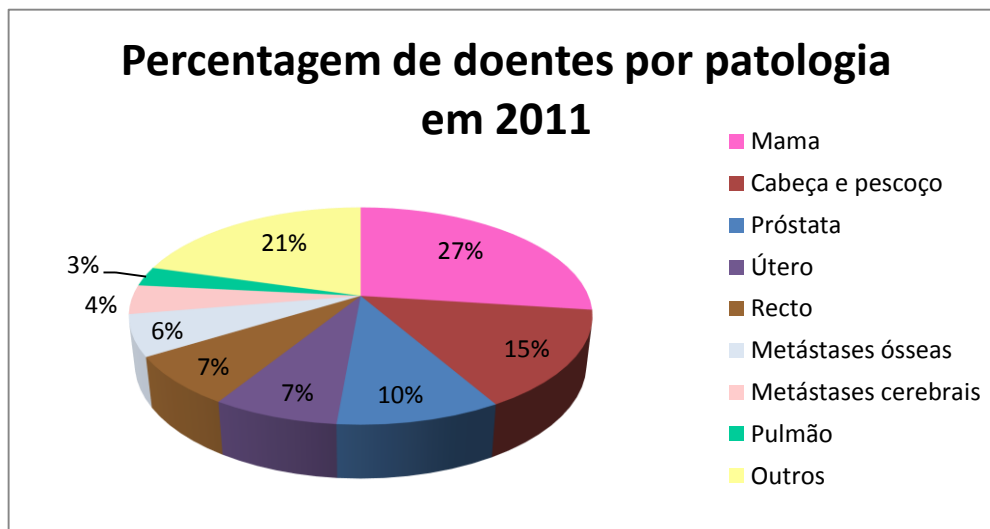


Figura 3.1: Gráfico circular da distribuição da percentagem do número total de novos doentes em 2011 por patologia.

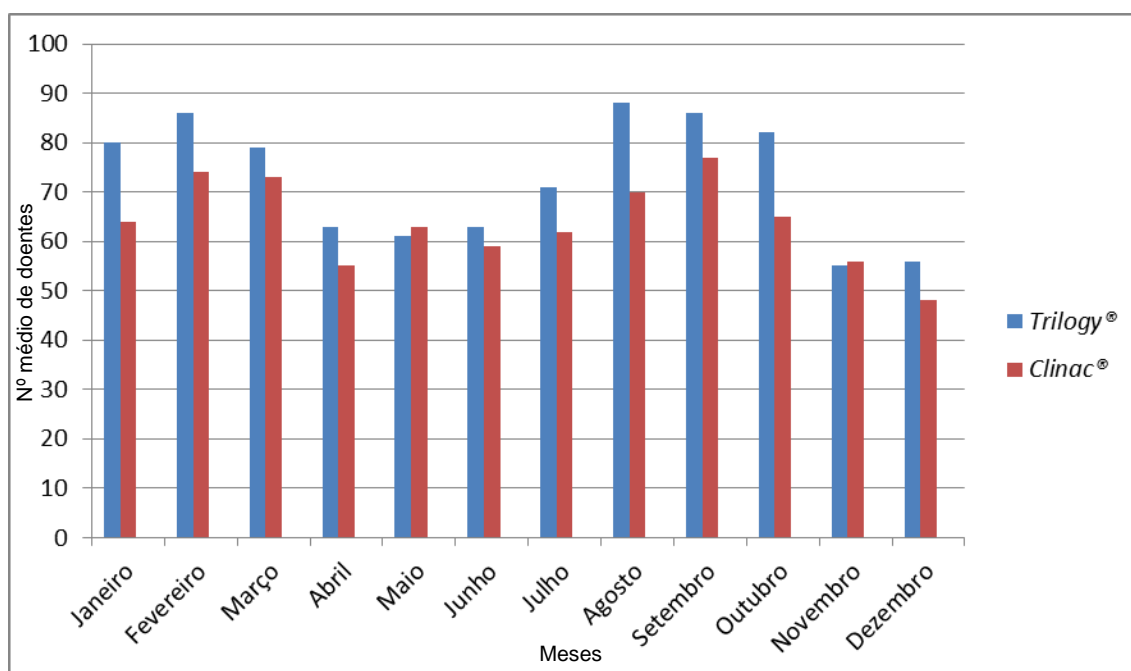


Figura 3.2: Gráfico de barras da média mensal do número diário de doentes por AL no ano 2011.

As discrepâncias encontradas entre os valores registados para cada AL são explicadas pelas especificações técnicas de cada aparelho, nomeadamente:

- As dimensões de campo permitidas pelo AL *Trilogy*® são mais reduzidas que as do AL *Clinac*®, pelo que doentes que necessitem de campos de grandes

dimensões e planos de tratamento com fases superior e inferior que recorram à técnica de hemicampo (ex: tratamento de mama e cadeias ganglionares axilares) terão de realizar tratamento neste último. Estes tratamentos compreendem por norma um maior número de campos de tratamento, sendo também mais demorados;

- O AL *Trilogy*[®] encontra-se equipado com OBI[®] e *Cone Beam* CT (CBCT). A fonte e intensificadores de imagem (para aquisição de imagens de quilo e megavoltagem) são distendidos e retraídos por controlo remoto, assim como as correções nos parâmetros da mesa. O AL *Clinac*[®] necessita da intervenção de um técnico no interior da sala para realizar as mesmas funções, o que torna o processo mais demorado.

Por estes motivos, é frequente que existam, para o mesmo horário, um maior número de doentes no AL *Trilogy*[®]. Esta diferença começa a esbater-se com o aumento do número de doentes com técnicas especiais de tratamento (IMRT e REF) neste AL, que possuem tempos de tratamento compreendidos em média entre os 20 e os 30 minutos no seu horário.

Na Figura 3.3 está representado o número médio de imagens portal adquiridas mensalmente em cada AL no ano 2011.

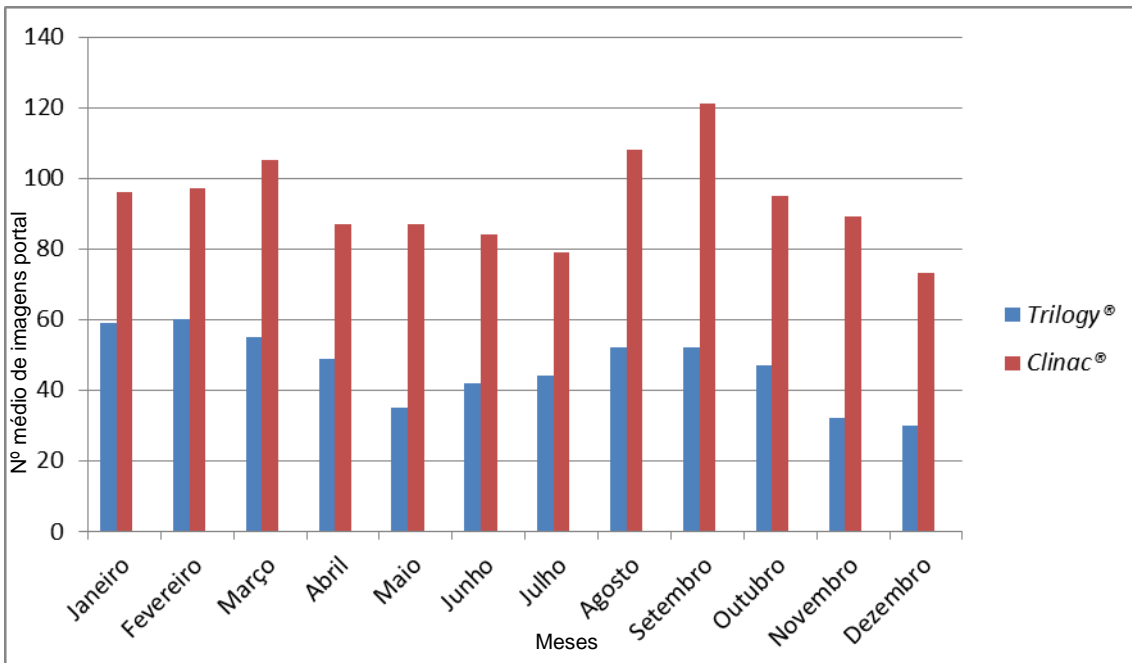


Figura 3.3: Gráfico de barras da média mensal de imagens portal adquiridas por AL no ano 2011.

O facto de estar disponível no AL *Trilogy*[®] o modo de aquisição com raios-X de quilovoltagem leva a um menor número de imagens portal adquiridas. Estas são realizadas apenas para registo por parte do médico assistente após verificação e aplicação da correção com base nas imagens adquiridas com OBI[®] e não para verificação, não sendo repetidas após a realização dos desvios. No entanto, isto não se traduz necessariamente numa redução do volume de trabalho do AL. Os tratamentos de REF e IMRT são realizados neste aparelho. Sendo técnicas que exigem uma precisão superior na localização geométrica do tratamento, a administração do mesmo é sempre antecedida por aquisição de imagens adquiridas com quilovoltagem. Estas imagens não se encontram nos relatórios gerados pelo *software* de registo do AL, pelo que não se encontram contabilizadas. No entanto, com o crescente número de doentes tratados com técnicas especiais (principalmente IMRT), aumenta o tempo de ocupação do AL apesar da facilidade de utilização do dispositivo de aquisição de imagem e aplicação remota das correções dos parâmetros da mesa.

3.2. Estratégia de correção e registo do erro do serviço de Radioterapia

O procedimento de verificação por imagens portal do referido serviço consiste, para esquemas de fracionamento convencionais, na aquisição de imagens no segundo dia de tratamento e sua repetição de oito em oito frações.

A primeira verificação do isocentro é realizada na sessão branca em simulador antes do tratamento e opta-se por não realizar a verificação na mesa de tratamento no primeiro dia. No segundo dia, são adquiridas imagens portal com MV ou KV (se a modalidade estiver disponível no acelerador) de campos de tratamento ortogonais, de forma a obter a melhor avaliação dos desvios verticais, longitudinais e laterais. Caso se verifique a inexistência de campos de tratamento nestas condições, opta-se por adquirir as imagens por meio de campos de *setup*, adicionados ao planeamento com a finalidade única de localização. O aumento da aplicação de técnicas conformacionais justifica a utilização destes campos dedicados à aquisição de imagem, normalmente de dimensões superiores às dos campos de tratamento e com angulações de *gantry* e colimador diferentes, de forma a permitir a visualização de referências anatómicas úteis. No entanto, estes campos implicam dose adicional para os tecidos sãos, pelo que é essencial manter o número de imagens adquiridas tão baixo quanto possível (de Boer & Heijmen, 200). À exceção de alguns casos, como doentes de mama em que as

imagens a adquirir são um campo anterior (de tratamento ou de *setup* caso este não exista) e ambos os campos tangenciais, o procedimento habitual é o descrito.

As imagens portal são adquiridas em modo de dupla exposição antes da administração do tratamento, recorrendo a um pequeno número de unidades monitor, e é realizada a comparação *online* com as respetivas DRRs. São aplicadas correções a desvios superiores a 2 mm, à semelhança do recomendado por The Royal College of Radiologists, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Society and College of Radiographers (2008). As correções são aplicadas de imediato e as imagens são readquiridas para registo. Caso as correções sejam realizadas com base em imagens de *setup*, são adquiridas imagens portal de dois campos de tratamento para registo, sendo a imagem do campo adquirida recorrendo às unidades monitor administradas durante o tratamento e seguindo-se a aquisição de uma imagem.

Posteriormente, as imagens adquiridas são reavaliadas num processo de comparação *offline* no programa *Varian Offline Review*[®], recorrendo às várias ferramentas disponíveis para uma melhor asserção dos desvios verificados e corrigidos. Caso se verifiquem variações do posicionamento residuais ou o técnico suspeitar de discrepâncias relativamente ao expectável, como por exemplo grandes desvios num posicionamento com máscara termoplástica de cabeça e pescoço, a aquisição de imagens é repetida na fração de tratamento seguinte. Na eventualidade de os desvios se manterem consecutivamente de forma aleatória, quer no seu sentido, quer em magnitude, opta-se por instituir para o doente um protocolo de verificação *online*, com aquisição de imagens de campos de ortogonais antes da administração de cada fração de tratamento.

Todo este processo é realizado pelos técnicos de Radioterapia da área de tratamento. Posteriormente, o médico analisa e aprova as imagens registadas após a comparação *offline*.

De acordo com Stroom *et al.* (2000), num procedimento de verificação *online* para doentes com tumor ginecológico recorrendo a EPID são acrescentados ao tempo de tratamento mais 1 a 2 minutos na ausência de aplicação de correção do posicionamento e 3 a 5 minutos quando a correção é necessária. Considerando um tempo de tratamento padrão de 10 minutos por doente, estes acréscimos correspondem a um aumento no tempo de tratamento de 10 a 20% no primeiro caso e 30 a 50% no segundo. Como fatores determinantes destas diferenças, apontaram

diferenças na qualidade de imagem e experiência do utilizador. Apresentando o serviço de Radioterapia em questão um nível de ocupação elevado, estas variações no tempo de tratamento podem originar importantes diferenças em termos de horário, levando de forma cumulativa a atrasos significativos no atendimento dos doentes. Na impossibilidade de eliminar a verificação *online* de determinados casos, como as técnicas especiais de IMRT e REF ou doentes que apresentam grandes desvios aleatórios ou esquemas de hipofraccionamento, é de esperar que a implementação de um protocolo de verificação de posicionamento com forte suporte estatístico que auxilie a tomada de decisões leve a uma agilização do processo de correção. Isto deverá ocorrer através da redução do tempo dispendido no AL em aquisições de imagem por meio da otimização da verificação e aplicação de correções, que se poderá traduzir num menor número de correções aplicadas com base nas aquisições de imagens de seguimento. Devido à possibilidade de minimizar o volume de trabalho na unidade de tratamento e o número de imagens adquiridas por doente com resultados sobreponíveis e permitir ainda o estudo da tendência do erro sistemático ao longo do tempo, optou-se por implementar o protocolo de verificação do posicionamento do doente eNAL no serviço.

3.3. Preparação para a implementação de um protocolo de verificação do posicionamento

Ao analisar o procedimento de verificação do posicionamento do doente em vigor no serviço, verificou-se que não existe uma forma consistente de registo. Mais concretamente, são registadas e armazenadas em suporte informático as imagens correspondentes às medições e respetivas correções *offline*, mas não é realizado um estudo de distinção entre os tipos de erro, de tendência temporal ou de tendência entre doentes que realizam tratamento segundo a mesma técnica. Os dados das medições são aplicados no momento da avaliação e correção do desvio e depois desconsiderados.

Devido a este facto, antes de proceder à implementação de qualquer protocolo de verificação, é necessário obter primeiro dados relativos à situação real da precisão do tratamento praticada com o procedimento em vigor. Para atingir este fim, Hurkmans, Remeijer, Lebesque & Mijnheer (2001) elaboraram uma lista de recomendações para a instituição de um modo consistente de quantificação, reporte e redução dos erros de posicionamento, onde constam as seguintes orientações:

1. Realização de medições durante as primeiras sessões de tratamento para um número limitado de doentes para cada técnica de tratamento cuja precisão seja desconhecida, de forma a estabelecer a precisão geral de cada uma;
2. Com base nessas medições, estabelecer a distinção entre os erros sistemáticos e aleatórios. Estes devem ser analisados de forma independente para os três eixos e comparados com os valores definidos como estado da arte. Sendo muito superiores, procurar estratégias para a sua redução;
3. Realizar medições a um intervalo regular (semanalmente) para tratamentos de alta precisão (3D-CRT) ou doentes de populações que apresentem tendências temporais clinicamente relevantes;
4. Utilizar dispositivos de fixação de alta qualidade, na medida em que o efeito da imobilização no erro de posicionamento depende da sua implementação e uso clínico, sendo portanto dependente da instituição.

Das recomendações elaboradas pelos autores, as acima referidas são as que melhor complementariam o procedimento em uso, de forma a obter dados relevantes e a preparar a implementação do protocolo eNAL.

Ao iniciar a medição dos erros de posicionamento, será relevante recolher dados (média e desvio padrão) dos vários grupos de patologias para tratamento e comparação com os erros de posicionamento das respetivas populações. Os mesmos autores alertam para a possibilidade de serem revelados erros de magnitude inesperada. Para facilitar esta análise, foram revistos os principais estudos para cada grupo de patologias e os erros de posicionamento verificados foram compilados e sistematizados de forma simples, facilitando a sua consulta e comparação (Tabela 3.1). Os resultados registados foram obtidos a partir de estudos com várias técnicas de posicionamento e imobilização, de forma a identificar também possíveis causas de discordância entre eles devido aos efeitos da imobilização na precisão do posicionamento. Com base nestes dados, foram definidos como estado da arte da boa prática clínica os valores descritos na Tabela 3.2, juntamente com algumas considerações relevantes para o seu cumprimento.

Para redução do erro de posicionamento sem alteração da técnica de tratamento, é recomendada a implementação de um protocolo de correção apropriado.

Tabela 3.1

Desvio Padrão dos Erros Sistemáticos e Aleatórios para as Técnicas de Tratamento Atualmente Aplicadas, Medidas nos Três Eixos Ortogonais (adaptado de Hurkmans et al., 2001).

Localização	Erro sistemático (mm)	Erro aleatório (mm)
Cabeça e pescoço	1,6 – 4,6	1,1 – 2,5
Próstata	1,0 – 3,8	1,2 – 3,5
Pelve	1,1 – 4,7	1,1 – 4,9
Pulmão	1,8 – 5,1	2,2 – 5,4
Mama	1,0 – 4,7	1,7 – 14,4

Tabela 3.2

Estado da Arte da Boa Prática Clínica para o Desvio Padrão do Erro de Posicionamento nas Principais Localizações de Tratamento (adaptado de Hurkmans et al., 2001).

Localização	Desvio padrão	Considerações
Cabeça e pescoço	≤ 2 mm	Ausência de dependência direcional clara dos erros de posicionamento na maioria dos estudos.
Pelve	2,5 – 3 mm	Predominância do erro de posicionamento no sentido ântero-posterior devido ao movimento das marcações na pele relativamente aos ossos pélvicos devido ao relaxamento do doente, perda de peso ou movimentos respiratórios.
Pulmão	$\leq 3,5$ mm	Valor devido à ausência de estruturas rígidas que possam ser imobilizadas, movimentos respiratórios e grande dependência das estruturas selecionadas para <i>match</i> .
Mama	—	Não definido devido a grande variação em ambos os tipos de erro.

4. Metodologia

Para dar início à implementação do protocolo de verificação eNAL foi necessário primeiro definir os critérios que a população de doentes deve reunir para permitir a sua aplicação e instruções claras e concisas para a orientação dos técnicos da unidade de tratamento na tomada de decisões e procedimentos a realizar. O protocolo eNAL foi apresentado e debatido entre o corpo clínico e disponibilizado sob a forma de organograma (Figura 4.1) para consulta e interpretação imediatas durante a sua aplicação.

4.1. Equipamento

Dado que devido à ausência de um nível de ação assume-se que todos os doentes são corrigidos, é essencial que a mesa de tratamento permita que as correções sejam executadas de forma eficiente, precisa e de preferência controlada pelo *software* do AL (de Boer & Heijmen, 2001). Por este motivo, o protocolo será aplicado inicialmente no AL *Trilogy*[®], que tem a vantagem adicional de permitir a aquisição de imagens com quilovoltagem e de forma remota, o que irá facilitar a obtenção de dados iniciais que permitam concluir acerca da eficácia do protocolo eNAL e a sua extensão posterior ao AL *Clinac*[®], onde é esperado que a sua influência no número de imagens adquiridas e correções efetuadas seja mais evidente.

4.2. Localização de tratamento

O protocolo deverá incidir sobre um grupo de patologias (ou localização) de cada vez. Para dar início à implementação do protocolo, de Boer, van Os, Jansen & Heijmen (2005) sugerem que incida primeiro sobre o grupo de doentes que realiza tratamento sobre a região pélvica pois as distribuições estatísticas dos seus desvios sistemáticos já foram amplamente estudadas em grandes grupos de doentes. Por este motivo, constitui a primeira escolha no que toca a estudos sobre a correção de imprecisões de posicionamento através de protocolos de verificação. Além disto, os tratamentos de próstata, útero e reto representam a terceira, quarta e quinta localização de tratamento mais frequente no serviço de Radioterapia em estudo, respetivamente, perfazendo 24% dos doentes tratados em 2011. Por este motivo, os benefícios que advenham da primeira fase de aplicação do protocolo serão aplicados a cerca de um quarto dos doentes do serviço de Radioterapia.

Metodologia

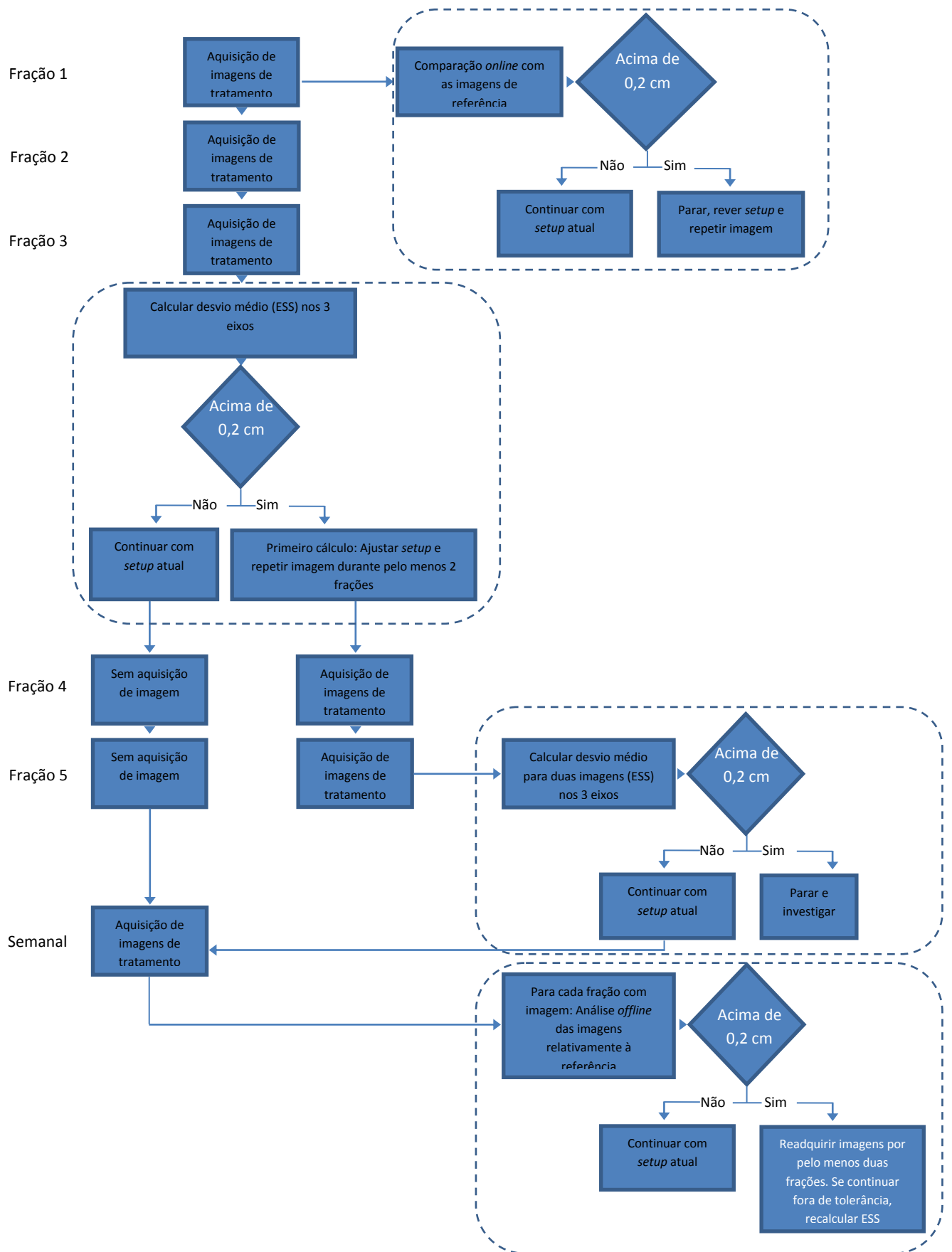


Figura 4.1: Organograma do processo de aplicação do protocolo eNAL (de The Royal College of Radiologists, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Society and College of Radiographers, 2008).

4.3. Amostra

Para avaliar a precisão do posicionamento resultante do procedimento de verificação geométrica do serviço, realizou-se um estudo retrospectivo da precisão do posicionamento dos doentes com patologias pélvicas que tiveram as verificações periódicas feitas segundo o mesmo. Foi recolhida uma amostra aleatória de 12 doentes de patologia pélvica, que realizaram tratamento no AL *Trilogy*[®] com aquisição de imagens para verificação do posicionamento de acordo com o procedimento descrito no Capítulo 3, denominada por grupo I (n=12). As patologias destes doentes foram colo do útero (n=2), endométrio (n=2) e próstata (n=8).

Para dar início à implementação do protocolo eNAL, procedeu-se à aplicação do mesmo a todos os doentes de patologia pélvica que iniciaram tratamento em Outubro no AL *Trilogy*[®]. Foram incluídos na amostra os doentes que concluíram tratamento e, portanto, permitiram completar o protocolo em tempo útil para o cumprimento das restrições temporais impostas pelo calendário académico. Estes doentes constituíram o grupo II (n=12), sendo as suas patologias próstata (n=5), reto (n=6) e endométrio (n=1).

Todos os doentes de ambos os grupos foram tratados com 3D-CRT e posicionados em decúbito dorsal com auxílio do acessório de posicionamento *combifix*[®].

4.4. Aquisição de imagens de verificação com o protocolo eNAL

Para cada doente do grupo II, realizaram-se medições durante as três primeiras frações de tratamento com o doente posicionado de acordo com as referências para alinhamento marcadas na pele durante a sessão branca. Foram adquiridas imagens de quilovoltagem dos campos de *setup* anterior e lateral, ortogonais entre si. Nestas imagens, pretende-se a avaliação e correção de erros grosseiros, i.e., fora da magnitude que seria esperada para a população de doentes com as mesmas características, de acordo com um nível de ação elevado introduzido para cada localização (de Boer & Heijmen, 2001). Os autores do protocolo referem, no entanto, que este procedimento de correção inicial é opcional e não é relevante do ponto de vista analítico, na medida em que é uma correção feita com base numa única medição e portanto com fraco suporte estatístico. Poderá ser eliminado com o aumento da confiança do pessoal na aplicação do protocolo e nos seus resultados. No entanto, dada a facilidade de avaliação e correção do erro com o OBI[®], os desvios de

posicionamento são anotados na ficha do doente (anexo I) para posterior avaliação e corrigidos se superiores a 2 mm.

A análise das imagens foi feita com base em referências anatómicas definidas de forma consensual no serviço de Radioterapia de modo a reduzir variações inter-observador. É recomendado que sejam definidas pelo menos três estruturas por região anatómica, cuja estabilidade permita a localização geométrica do tratamento com precisão. Estas referências, assim como os campos para aquisição de imagem, já se encontravam estabelecidas sob a forma de procedimento no serviço em estudo para cada localização de tratamento. Este procedimento foi aplicado também na avaliação das imagens adquiridas com o protocolo eNAL. As recomendações para as localizações de tratamento pélvicas encontram-se na Tabela 4.1.

Tabela 4.1

Recomendações de Referências Anatómicas para Verificação Geométrica para Localizações de Tratamento Pélvicas em Vigor no Serviço de Radioterapia em Estudo.

Localização de tratamento	Referências anatómicas (por campos adquiridos)	Observações
Pelve	Anterior: corpos vertebrais, íliacos, pequena bacia, acetábulo, buracos obturados, sínfise púbica, corpos vertebrais;	Atentar nos movimentos da perna, contração pélvica e posição do doente relativamente aos acessórios de posicionamento.
	Lateral: íliacos, sacro, sínfise púbica, acetábulo, corpos vertebrais.	Abrir imagem aberta para permitir verificação do alinhamento da coluna lombar no tratamento das cadeias ganglionares lombo-aórticas.

4.5. Análise das medições e correção do erro

Para cada doente, foi realizado o estudo do erro sistemático de posicionamento presente nas imagens adquiridas. Após as primeiras três medições, realizou-se o cálculo da média dos valores registados para cada eixo ortogonal, obtendo-se uma estimativa do erro sistemático de posicionamento por meio do valor da média dos desvios obtidos nos eixos ântero-posterior, medio-lateral e crânio-caudal. Aplicaram-se correções para desvios superiores a 2 mm. De forma a permitir também uma análise

populacional dos erros de posicionamento, foi calculado o desvio padrão para comparação com o estado da arte para a localização de tratamento e valores obtidos antes da implementação do protocolo, avaliando a precisão obtida através do mesmo. A correção do posicionamento foi aplicada na fração de tratamento seguinte (4ª fração), com aquisição de imagens para confirmação e registo da correção efetuada. Os doentes foram posicionados de acordo com as referências iniciais do isocentro e a correção feita por meio de movimentos na posição da mesa de tratamento. Deste modo, é assegurado que as correções são executadas como translações independentes da magnitude do erro de posicionamento presente em cada fração, o que não se verifica com o posicionamento por meio de novas referências. Determinou-se que, verificando-se a persistência do erro, as medições seriam repetidas por mais duas frações para nova avaliação do erro sistemático. Se apesar disto for impossível obter uma estimativa do erro sistemático, o doente seria excluído do protocolo e proceder-se-ia a uma investigação mais profunda, com recurso a simulação de confirmação, Radioterapia guiada por imagem (IGRT) ou outra solução.

Após a correção do posicionamento, o procedimento de aquisição de imagens foi realizado semanalmente para deteção de tendências no erro sistemático. Na ausência de divergências significativas no posicionamento, os doentes prosseguem tratamento com a correção inicial. Caso contrário, as medições são repetidas durante mais duas frações de tratamento, obtendo uma nova estimativa do componente sistemático do erro. A correção é atualizada com base em todas as medições realizadas anteriormente, não havendo desconsideração dos dados anteriores (Penninkhof, Quint, Baaijens, Heijmen & Dirx, 2012).

4.6. Recolha e análise de dados

A recolha de dados foi realizada por meio da consulta dos registos das verificações realizadas, nomeadamente o número de frações com aquisição de imagens, valores dos desvios relativamente ao isocentro em cada medição e número de correções aplicadas. O tratamento dos dados foi realizado com recurso ao *software* estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 19, no qual foram obtidas as medidas descritivas média (μ) e desvio padrão (σ) dos desvios verificados em ambos os grupos. Para averiguar a existência de diferenças significativas entre o número de aquisições de imagem e correções verificadas em ambos os grupos, foi realizado o teste U de Mann-Whitney com um nível de significância de 0,05. Para ilustrar a distribuição das médias individuais relativamente à tolerância do serviço e

aos valores considerados o estado da arte da boa prática clínica, foram elaboradas cartas de controlo. As cartas de controlo são um meio adequado de análise que permite o acompanhamento do processo de aplicação de ambos os protocolos e a sua verificação estatística por meio da deteção de causas de variação, distinção das mesmas e controlo do processo, orientando-o na redução das causas de variação e aproximação de objetivos específicos. Os limites de controlo foram determinados em função da precisão do processo, ou seja, com base nos valores derivados das amostras, e foi determinado adicionalmente um limite específico, fixo em função dos requisitos do estudo, correspondente à tolerância imposta pelo serviço de Radioterapia em estudo para os desvios relativamente à posição correta do isocentro. O limite de controlo inferior foi desconsiderado na análise das cartas de controlo devido ao facto de os dados corresponderem a desvios em valor absoluto relativamente à posição correta do isocentro, sendo o limite inferior ótimo igual a zero em todos os casos.

5. Resultados

Foram analisadas todas as imagens adquiridas durante o tratamento dos doentes dos grupos I e II e aferido o número total de frações com imagens adquiridas e o número de correções realizadas ao longo do tratamento. Seguidamente, procedeu-se à avaliação dos desvios de posicionamento relativamente à posição planeada do isocentro, sendo estes expressos em centímetros.

Nas Tabelas 5.1 e 5.2 encontram-se contabilizados o número frações com aquisição de imagem e de correções registados para os grupos I e II, respetivamente. Verifica-se que, para o grupo I, foi detetado um número elevado de correções de posicionamento, ocorrendo uma correção por cada imagem adquirida em 4 doentes. O grupo II demonstra uma clara redução das correções aplicadas, apesar do número de medições efetuadas.

Tabela 5.1

Número de Frações com Aquisição de Imagem e Correções Registadas para o Grupo I.

Doente	Nº de aquisições de imagem	Nº de correções aplicadas
1	7	7
2	12	9
3	7	3
4	7	3
5	8	2
6	5	5
7	4	3
8	4	4
9	9	6
10	5	1
11	6	6
12	8	6

Resultados

Tabela 5.2

Número de Frações com Aquisição de Imagem e Correções Registadas para o Grupo II.

Doente	Nº de aquisições de imagem	Nº de correções aplicadas
1	8	1
2	10	2
3	7	1
4	9	2
5	7	1
6	8	1
7	7	1
8	7	1
9	7	1
10	8	1
11	13	3
12	9	2

Os resultados do teste U de Mann-Whitney para comparação de cada uma das variáveis (número de frações de tratamento com aquisição de imagens e número de correções) encontram-se representados na tabela 5.3.

Tabela 5.3

Resultados dos Testes U de Mann-Whitney para o Número de Aquisições de Imagens e Número de Correções nos Grupos I e II.

Variável	Hipótese nula	Valor p
Nº de frações com aquisição de imagens	O número de frações com aquisição de imagens não difere significativamente entre ambos os grupos.	0,068
Nº de correções aplicadas	O número de correções aplicadas não difere significativamente entre ambos os grupos.	0,000

De acordo com o resultado obtido nos teste U de Mann-Whitney, o valor p é superior a 0,05 para a variável “Nº de frações com aquisição de imagens” ($p = 0,068$), pelo que é aceite a hipótese nula, indicando que a sua distribuição não difere significativamente entre ambos os grupos. Para a variável “Nº de correções aplicadas”, o valor p é inferior a 0,05 ($p = 0,000$), rejeitando a hipótese nula e demonstrando que o número de correções aplicadas durante o tratamento difere significativamente entre ambos os grupos.

A média e desvio padrão obtidos para cada eixo ortogonal (x, y e z) para os doentes dos grupos I e II encontram-se representados na Tabela 5.4. A determinação do desvio padrão de cada amostra permite a avaliação da variabilidade dos valores dos desvios em torno da média amostral, fornecendo uma medida da sua dispersão estatística.

Observou-se uma redução da média dos erros de posicionamento observados de 2 mm nos sentidos lateral e longitudinal com a aplicação do protocolo eNAL, relativamente à média dos doentes do grupo I. A aplicação do protocolo levou também a uma redução do desvio padrão em 1 mm relativamente ao calculado para o grupo I. Os parâmetros estatísticos mantiveram-se equivalentes no sentido vertical.

Tabela 5.4

Média e Desvio Padrão Obtidos para cada Eixo Ortogonal (x, y e z) para os Doentes dos Grupos I e II.

		μ	σ
Grupo I	Lateral (x)	4 mm	2 mm
	Longitudinal (y)	3 mm	2 mm
	Vertical (z)	2 mm	1 mm
Grupo II	Lateral (x)	2 mm	1 mm
	Longitudinal (y)	1 mm	1 mm
	Vertical (z)	2 mm	1 mm

Para a análise estatística dos processos de aplicação de cada protocolo de verificação, foi realizada a média dos desvios registados nas imagens de verificação

nos três eixos (lateral, longitudinal e vertical) para cada doente em ambos os grupos. Estes valores foram organizados em cartas de controlo, com o objetivo de os situar relativamente à média amostral de cada grupo e ao valor do limite de tolerância instituído no serviço de Radioterapia, correspondente a 0,2 cm.

A carta de controlo representada na Figura 5.1 apresenta a média dos valores dos desvios laterais registados para os doentes do grupo I. Observam-se um valor máximo de 0,9 cm e mínimo de 0,1 cm, encontrando-se dois terços dos valores acima do valor de tolerância. Os desvios observados no sentido lateral foram os que denotaram maior discrepância relativamente à tolerância do serviço, observando-se uma média amostral 0,15 cm acima do valor tolerado pelo serviço e o maior valor máximo.

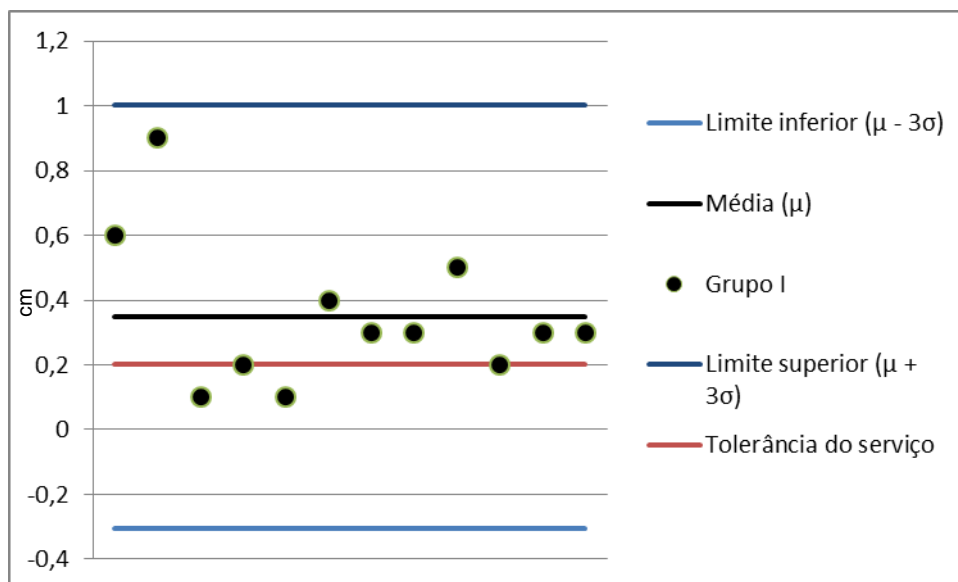


Figura 5.1: Carta de controlo para a média dos desvios laterais registados para cada doente do Grupo I.

A carta de controlo para a média dos desvios longitudinais dos doentes do grupo I (Figura 5.2) apresentou um ponto máximo de 0,7 cm e mínimo de 0,0 cm de desvio relativamente à posição correta do isocentro. Apesar de se verificar uma aproximação da média amostral à tolerância do serviço, permanecem cinco doentes cujas médias de desvios neste sentido foram superiores a este valor.

A carta de controlo para a média dos desvios verticais (Figura 5.3) demonstra uma aproximação da média amostral ao valor do limite de tolerância, sendo o sentido vertical o que mais se aproxima da precisão pretendida. A variabilidade dos valores dos desvios entre os doentes do grupo é também menor, sendo o seu valor máximo

de 0,4 cm e o mínimo de 0,1 cm. No entanto, continua a verificar-se a presença de quatro doentes com médias de desvios acima do valor de tolerância.

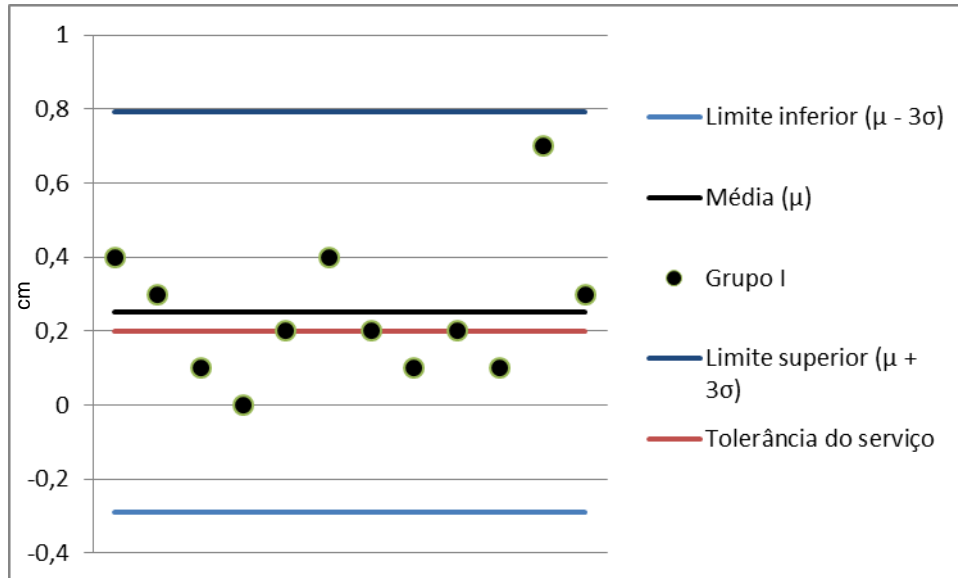


Figura 5.2: Carta de controlo para a média dos desvios longitudinais registados para cada doente do Grupo I.

Analisando as cartas de controlo obtidas a partir dos valores da média dos desvios registados pelos doentes do grupo II nos sentidos lateral (Figura 5.4), longitudinal (Figura 5.5) e vertical (Figura 5.6), verifica-se uma redução da dispersão dos valores em torno da média amostral. Observa-se também que a média amostral dentro do grupo II foi inferior ou igual à tolerância imposta pelo serviço. Os valores máximos foram também reduzidos, sendo o mais elevado (0,4 cm) encontrado na carta de controlo para os desvios laterais.

Resultados

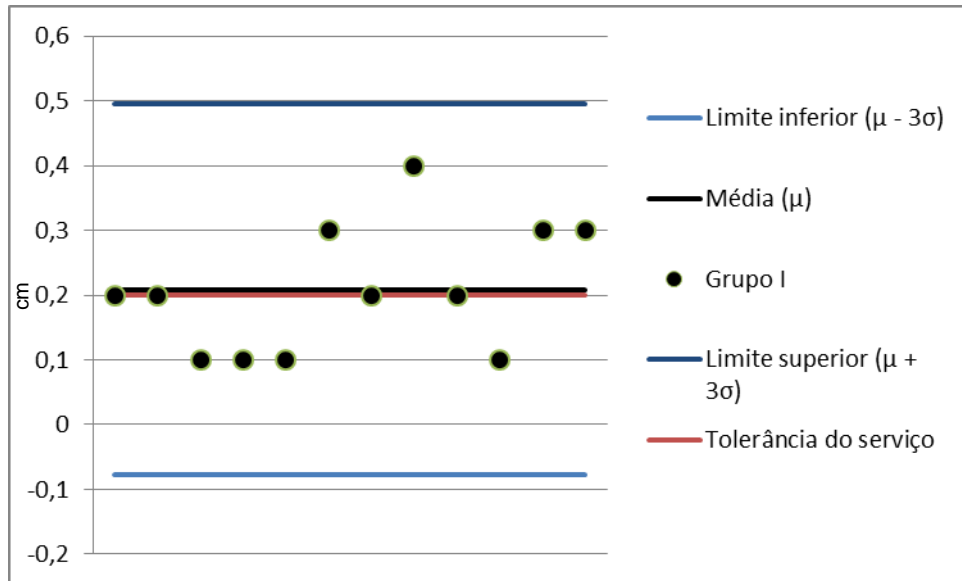


Figura 5.3: Carta de controlo para a média dos desvios verticais registados para cada doente do grupo I.

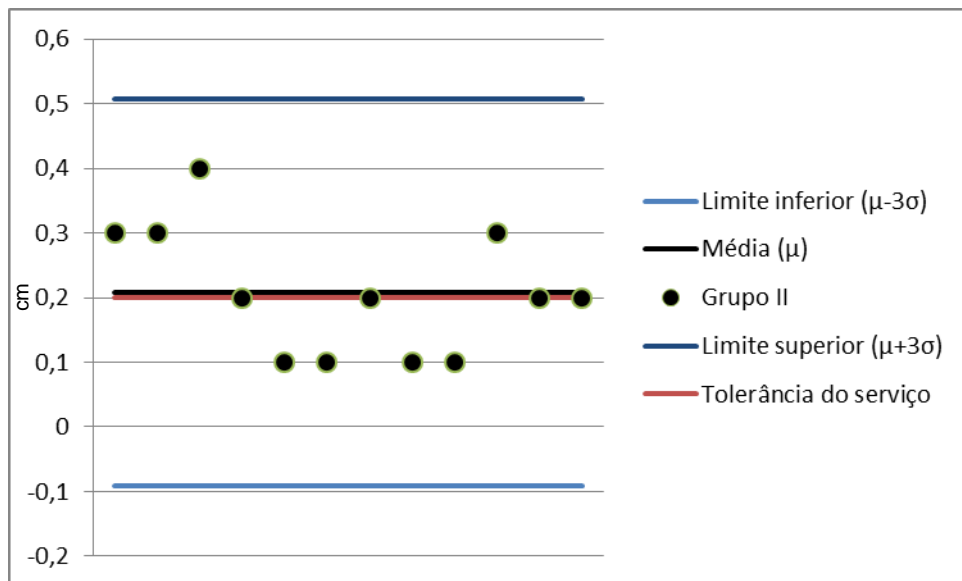


Figura 5.4: Carta de controlo para a média dos desvios laterais registados para cada doente do Grupo II.

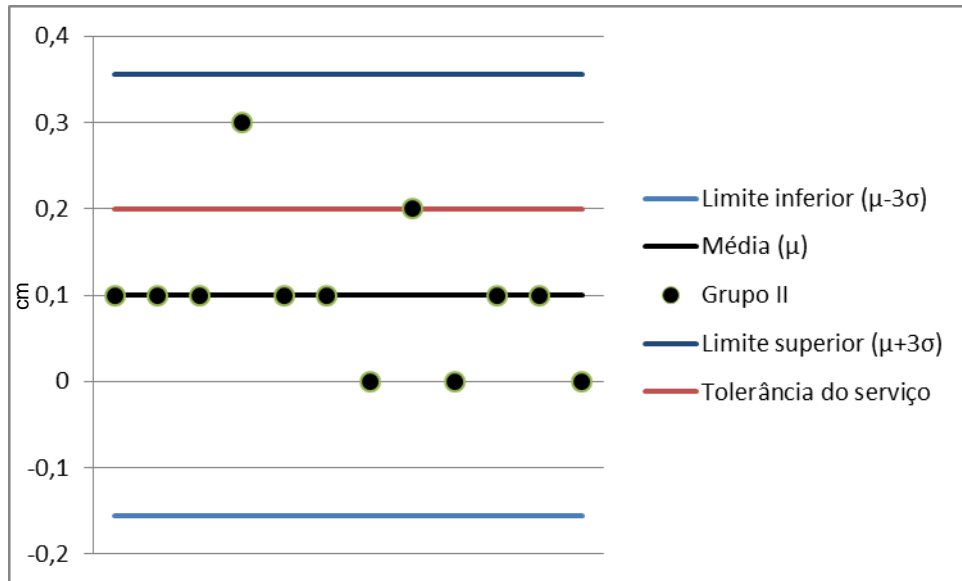


Figura 5.5: Carta de controlo para a média dos desvios longitudinais registados para cada doente do Grupo II.

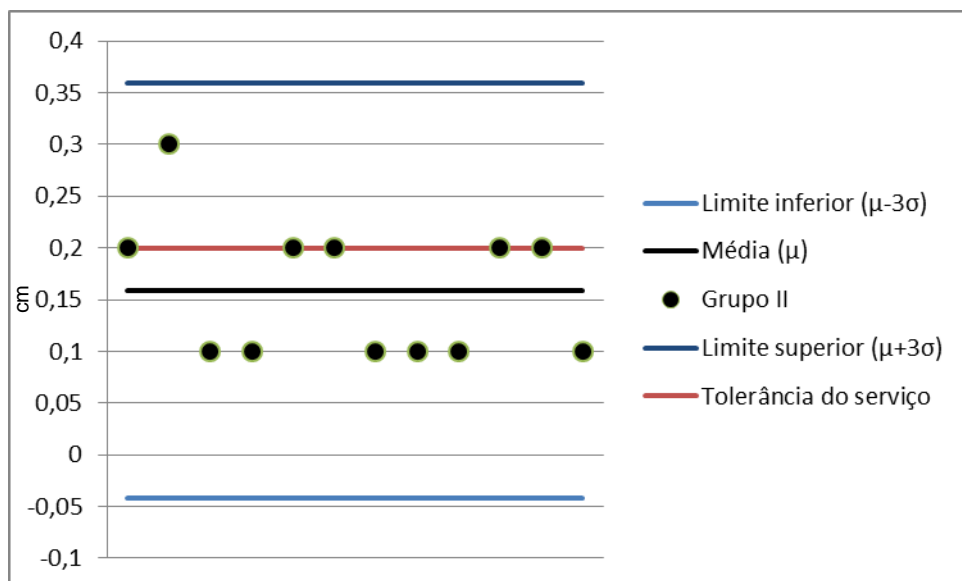


Figura 5.6: Carta de controlo para a média dos desvios verticais registados para cada doente do Grupo II.

Resultados

6. Discussão dos resultados

A aplicação do protocolo eNAL tem como objetivo obter uma estimativa robusta do erro sistemático associado ao posicionamento do doente a partir de um número fixo e reduzido de frações de tratamento medidas.

O número de aquisições de imagem que resultam em correções observadas no grupo I denota a fraca estimativa do erro sistemático de posicionamento obtida por meio do procedimento de verificação em vigor no serviço de Radioterapia em estudo. Dadas as patologias em estudo, cujo fracionamento é variável mas não superior a 35 frações de tratamento na instituição em estudo, seria de esperar que o número de frações com imagens adquiridas segundo este procedimento fosse igual a 4 para o esquema de fracionamento mais longo. As restantes imagens resultam de reações após correção do posicionamento. Como foi apontado por de Boer & Heijmen (2001), a necessidade de múltiplas correções e reações de imagens evidencia uma estimativa do erro ineficiente, sendo necessária uma base estatística que justifique as correções efetuadas de forma a fornecer uma estimativa robusta do erro sistemático associado ao posicionamento.

O teste U de Mann-Whitney realizado revelou que com a aplicação do protocolo eNAL se verifica uma diferença estatisticamente significativa no número de correções aplicadas durante o tratamento, mas não no número de frações com aquisição de imagens. Estes resultados demonstram que com a aplicação do protocolo se conseguiu uma redução significativa do número de correções aplicadas sem que exista uma diferença relevante no número de frações com aquisição de imagens.

A cada fração de tratamento com aquisição de imagens, os doentes do grupo I adquiriram imagens com KV e imagens portal. Do mesmo modo, a cada correção estava também associada a aquisição de imagens portal, o que poderá resultar num aumento da dose administrada imprevisível, dado que o número de medições não é possível de estimar segundo este procedimento.

Com a aplicação do protocolo eNAL, as imagens portal são adquiridas apenas no dia de aplicação da correção (tipicamente, na quarta fração), sendo as medições para estimativa do erro sistemático de posicionamento realizadas por meio de imagens de KV. Deste modo, apesar de o número de aquisições de imagens se manter semelhante devido ao facto de às imagens de seguimento habituais se somar um total de três medições por correção, a dose associada a estas medições mantém-se

reduzida. Isto torna previsível a dose administrada com as medições com imagem portal associadas e demonstra que o protocolo é adequado à utilização de imagens portal de grandes dimensões para permitir a visualização de anatomia útil em tratamentos conformacionais.

A distinção entre os componentes sistemático e aleatório do erro de posicionamento por meio da média dos valores obtidos após um número fixo de medições permitiu obter uma estimativa robusta da correção a aplicar, que se traduziu na redução das correções aplicadas aos doentes do grupo II para um máximo de três correções ao longo de todo o curso de tratamento. A média de correções do posicionamento aplicadas foi de uma correção (máximo de três, mínimo de uma), enquanto que para o grupo I foi aplicada uma média de cinco correções (máximo de nove, mínimo de uma). A estimativa do erro sistemático foi sempre obtida após um número fixo de três frações medidas para todos os doentes. Dado que os mesmos autores referem que o volume de trabalho dos protocolos de verificação se deve ao número médio de medições necessárias para estimativa do erro por doente, pode afirmar-se que o número aplicado se mantém razoavelmente baixo e com resultados satisfatórios.

No que diz respeito à precisão do posicionamento, verificou-se que a média amostral do grupo I se situou acima do limite de tolerância admitido pelo serviço em todos os sentidos, à exceção do sentido vertical. No entanto, verifica-se uma dispersão elevada dos valores da média individual de cada doente em torno da média amostral e pontos máximos elevados relativamente à tolerância, pelo que se pode considerar que o processo de aplicação do procedimento se encontra fora de controlo estatístico.

No grupo II, o valor da média amostral foi sempre inferior ou igual ao valor de tolerância e as médias individuais de cada doente do grupo apresentaram uma menor dispersão em torno do valor da média amostral. Verifica-se um aumento do controlo estatístico do processo e uma aproximação dos valores da amostra ao valor definido como ideal, com redução dos máximos e aproximação dos valores amostrais de zero.

Observou-se uma aproximação dos valores médios do grupo II aos considerados o estado da arte da boa prática clínica para a localização pélvica por Hurksman et al. (2001), verificando-se que em todos os sentidos os valores das médias amostrais se encontram dentro do limite dos 3 mm. Contrariamente às considerações dos mesmos autores, não foi encontrada uma predominância do erro de posicionamento no sentido ântero-posterior, mas sim no sentido medio-lateral em ambos os grupos. O sentido ântero-posterior foi o sentido em que se verificou uma menor média amostral para os

doentes de ambos os grupos, possivelmente devido à obesidade verificada na população em estudo que torna muito móvel a referência cutânea anterior.

Em resumo, com a aplicação do protocolo eNAL foi possível reduzir o número de correções aplicadas e de volume de trabalho associado à aplicação de um protocolo de verificação geométrica. Os principais objetivos da aplicação do protocolo eNAL consistiam na aquisição de imagens durante um número fixo de frações de tratamento para obter uma estimativa do erro sistemático de posicionamento e da necessidade da sua correção, tornando previsíveis os seus resultados e o volume de trabalho gerado pela aplicação do protocolo (de Boer & Heijmen, 2001). Com base nos dados recolhidos, é possível afirmar que estes objetivos foram cumpridos com a aplicação do protocolo no serviço de Radioterapia. O número de imagens adquiridas para estimativa do erro sistemático foi fixo em três, sendo o mesmo para cada doente, e o facto de se observar uma redução no número de correções aplicadas demonstra que este número é suficiente para fornecer uma estimativa robusta do erro sistemático de posicionamento, à semelhança dos resultados obtidos pelos autores do protocolo, com a vantagem de nelas se reduzir o número de imagens portal.

De acordo com McNair *et al.* (2008), a avaliação *online* das imagens ortogonais nas frações com medições antes da correção do erro sistemático de posicionamento poderá ter constituído um fator adicional na redução do mesmo, relativamente à aplicação do protocolo *offline* de forma isolada. Dado que no acelerador em que foi aplicado o protocolo eNAL as verificações e desvios são feitos de forma semi-automática, este procedimento permanecerá instituído na verificação geométrica dos doentes nele incluído.

7. Conclusão

O protocolo de verificação do erro de posicionamento NAL é tido como o protocolo mais unanimemente recomendado para os serviços de Radioterapia que pretendam instituir um método de correção com forte suporte estatístico com um número razoável de medições, implicando um aumento mínimo no volume de trabalho na unidade de tratamento relativamente a outros protocolos de verificação geométrica. A sua variação eNAL permite estender a sua ação a um maior número de doentes, na medida em que passa a ser possível detetar tendências temporais no erro de posicionamento. A implementação deste protocolo num serviço de Radioterapia torna possível aplicar a mesma rotina de verificação a uma percentagem significativa de doentes com resultados sobreponíveis. No presente caso, a sua aplicação levou à redução dos erros sistemáticos de posicionamento, com a sua aproximação ao valor de tolerância instituído no serviço de Radioterapia em estudo e redução do número de correções aplicadas e dos valores dos desvios amostrais máximos. Foi obtido um maior controlo estatístico do processo de verificação geométrica com redução dos valores máximos e do valor da média amostral em todos os eixos ortogonais.

A presente dissertação teve como objectivo a compilação de linhas orientadoras e recomendações para a preparação de um serviço de Radioterapia para a implementação de um protocolo de verificação geométrica, começando pela avaliação dos procedimentos em vigor. O estabelecimento de procedimentos concisos e não ambíguos para as práticas regulares dentro do serviço é de extrema importância para o seu bom funcionamento. O seu desenvolvimento e uso levam a que todos os passos do planeamento e administração do tratamento sejam realizados da mesma forma por todos os membros da equipa de tratamento de acordo com o que consideram a melhor prática. A avaliação quantitativa dos resultados obtidos de acordo com procedimentos estatísticos irá permitir a obtenção de dados precisos de avaliação do desempenho do processo em vigor e a existência de uma linguagem comum entre todos os centros de Radioterapia. Desta forma, os dados obtidos em qualquer serviço serão comparáveis entre si e os processos poderão ser melhorados no sentido de se aproximarem do que é considerada a melhor prática clínica, facilitando e permitindo estudos com interpretações mais próximas da realidade.

O estabelecimento de linhas orientadoras para a implementação do protocolo eNAL, a par da ilustração com exemplos retirados de um serviço de Radioterapia real, pretende

Conclusão

a partilha de recomendações e instruções claras possíveis de aplicar em qualquer serviço.

Foram encontrados constrangimentos nesta área, resultantes do súbito aumento do volume de trabalho do serviço de Radioterapia em estudo, que condicionaram o número de indivíduos incluídos na primeira amostra de doentes e obtenção de dados de aplicação do protocolo. Dada a imprevisibilidade do súbito aumento do número de doentes e do seu decréscimo, tornou-se impossível determinar se uma análise mais extensa poderia ser realizada e concluída em tempo útil, não sendo possível obter uma descrição mais exaustiva dos procedimentos de implementação do protocolo. No entanto, os objetivos principais de elaboração de recomendações que orientassem a implementação do protocolo eNAL em qualquer serviço foram cumpridos, assim como a obtenção de dados quantitativos que justifiquem a continuação da sua aplicação. A continuação do estudo quantitativo dos resultados obtidos com base nestas recomendações poderá ser desenvolvido em estudos posteriores, à medida que novos dados são obtidos.

A partilha de resultados de várias instituições seria um ponto positivo, na medida em que viria lançar o debate sobre a aplicação de linhas orientadoras, a sua melhoria e adaptação às características de cada serviço, trabalhando no sentido da melhoria contínua e uniformização das melhor prática clínica.

Referências bibliográficas

- Bel, A., van Herk, M., Bartelink, H. & Lebesque, J. V. (1993). A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiotherapy & Oncology*, 9(2), 253-256.
- Bel, A., Vos, P. H., Rodrigus, P. T., Creutzberg, C. L., Stroom, J. C., & Lebesque, J. V. (1996). High precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup correction procedure, using portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 35(2), 321-332.
- Beyzadeoglu, M., Ozyigit, G. & Ebruli, C. (2010). *Basic radiation oncology*. German: Springer Verlag.
- Board of the Faculty of Clinical Oncology (2006). *Radiotherapy dose-fractionation*. London: The Royal College of Radiologists.
- The British Institute of Radiology, Institute of Physics and Engineering in Medicine, National Patient Safety Agency, The College of Radiographers, The Royal College of Radiologists (2008). *Towards safer radiotherapy*. London: Author. Retrieved from https://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/Towards_saferRT_final.pdf.
- Bucci, M. K., Bevan, A. & Roach III, M. (2005). Advances in radiation therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D and beyond. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55, 117-134.
- Chao, C. K., Perez, C. A. & Brady, L. W. (2002). *Radiation oncology: Management decisions* (2nd ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- de Boer, H. C. & Heijmen, B. J. (2001). A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 50(5), 1350-1365.
- de Boer, H. C. & Heijmen, B. J. (2007). eNAL: An extension of the NAL setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physic*, 67, 1586-1595.
- de Boer, H. C., de Koste, J. R., Creutzberg, C. L., Visser, A. G., Levendag, P. C. & Heijmen, B. J. (2001). Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation. *Radiotherapy & Oncology*, 61, 299-308.
- de Boer, H. C., van Os, M. J., Jansen, P. P. & Heijmen, B. J. (2005). Application of the no action level (NAL) protocol to correct for prostate motion based on electronic

- portal imaging of implanted markers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 61(4), 969-983.
- Halperin, E. C., Perez, C. A. & Brady, L. W. (2008). *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*, (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Heijmen, B. J., de Koste, J. R., Senan, S., Visser, A. G. & Heijmen, B. J. (2001). Analysis and reduction of 3D systematic and random set-up errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based external beam radiotherapy dose planning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 49, 857-868.
- Herman, M. G., Balter, J. M., Jaffray, D. A., McGee, K. P., Munro, P., Shalev, S., Wong, J. W. (2001). Clinical use of electronic portal imaging: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58. *Medical Physics*, 28(5), 712-737.
- Hurkmans, C. W., Remeijer, P., Lebesque, J. V. & Mijnheer, B. J. (2001). Set-up verification using portal imaging: Review of current clinical practice. *Radiotherapy & Oncology* 58, 105-120.
- International Atomic Energy Agency (2007). *Imaging in radiotherapy: report of the consultant's meeting*. Viena: IAEA.
- International Commission on Radiation Units and Measurements (1993), *ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda: ICRU.
- International Commission on Radiation Units and Measurements (1999). *ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50)*. Bethesda: ICRU.
- Levitt, S. H., Purdy, J. A., Perez, C. A. & Vijayakumar, S. (2006). *Technical basis of radiation therapy: Practical clinical applications* (4th revised ed). German: Springer Verlag.
- Lohr, F., Scharm, O., Schaubre, P., Sroka-Perez, G., Seeber, S., Schleppe, G., Schlegel, W. & Wannermacher, M. (1997). Simulation of 3D-treatment plans in head and neck tumors aided by matching of digitally reconstructed radiographs (DRR) online distortion corrected simulator images. *Radiotherapy & Oncology* 45, 199-207.
- Mayles, P., Nahum, A. & Rosenwald, J. C. (2007). *Handbook of radiotherapy physics: Theory and practice*. Boca Raton: Taylor and Francis.
- McNair, H. A., Hansen, V. N., Parker, C. C., Evans, P. M., Norman, A., Miles, E., Dearnaley, D. (2008). A comparison of the use of bony anatomy and internal

- markers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy. *International Journal of Oncology Biology Physics*, 71(1), 41-50.
- Ministério da Saúde, Alto Comissariado da Saúde e Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas. (2007). *Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010 (PNPCDO)*. Recuperado em Março 23, 2012 a partir de http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/D7541CA5-C133-423A-BFB1-B879100AE48B/0/PNPCDO_2007_Versaofinal.pdf.
- Penninkhof, J., Quint, S., Baaijens, M., Heijmen, B. & Dirkx, M. (2012). Practical use of the extended no action level (eNAL) correction protocol for breast cancer patients with implanted surgical clips. *International Journal of Radiation Oncology Physics* 82 (2), 1031-1037.
- Alto Comissariado da Saúde e Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas (2008). *Desenvolvimento estratégico da radioterapia em Portugal para a próxima década*. Recuperado em Março 23, 2012 a partir de http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/6906B76C-A0D8-4017-A88C-486A20784D55/0/rt_nov08_vcorrigida_2_2.pdf.
- Pisani, L., Lockman, D., Jaffray, D., Yan, D., Martinez, A. & Wong, J. (2000). Setup error in radiotherapy: on-line correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 47(3) , 825-839.
- Purdy, J. A. (2004). Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Seminars in Radiation Oncology* 14(1), 27-40.
- Slater, J. M. (2012). From X-rays to ion beams: A short history of radiation therapy. In U. Linz (Ed.), *Ion Beam Therapy: Fundamentals, Technology, Clinical Applications* (pp. 3-16). Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer.
- Stroom, J. C. & Heijmen, B. J. (2002). Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins and the ICRU-62 report. *Radiotherapy & Oncology*, 64, 75-83.
- Stroom, J. C., Olofsen-van Acht, M. J., Quint, S., Seven, M., de Hoog, M., Creutzberg, C. L., Visser, A. G. (2000). On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 46(2), 499-506.

Referências bibliográficas

- Tauhata, L., Salati, I. P., Di Prinzio, R. & Di Prinzio, A. R. (2003). *Radioproteção e dosimetria: fundamentos* (5ª revisão). Rio de Janeiro: IRD/CNEN.
- The Royal College of Radiologists, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Society and College of Radiographers. (2008). *On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy*. London: Author.
- Van Dyk, J. (2005). *Advances in modern radiation therapy*. Medical Physics Publishing.
- Vujošević, B. & Bokorov, B. (2010). Radiotherapy: past and present. *Archive of Oncology*, 18(4), 140-142.
- Withers, H. (1975). The 4 R's of Radiotherapy. *Academic Press*, 15, 241-271.
- Wittmer, M. H., Pisansky, T. M., Kruse, J. J. & Herman, M. G. (2005). Patient-specific daily pretreatment setup protocol using electronic portal imaging for radiation therapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 6(4), 1-13.
- World Health Organization (2008). *Radiotherapy risk profile: Technical manual*. Switzerland: World Health Organization.

Anexos
