



ESCOLA  
SUPERIOR  
DE TECNOLOGIA  
DA SAÚDE  
DE LISBOA



INSTITUTO  
POLITÉCNICO  
DE LISBOA

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

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

**VALIDAÇÃO DA TÉCNICA *MR-ONLY* COMO IMAGEM DE REFERÊNCIA  
NA VERIFICAÇÃO DO POSICIONAMENTO EM RADIOTERAPIA**

JOÃO RAFAEL BEXIGA MARQUES

DOUTOR JOEP STROOM

MESTRE MARCO CAETANO

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Lisboa, 2021

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

**VALIDAÇÃO DA TÉCNICA *MR-ONLY* COMO IMAGEM DE  
REFERÊNCIA NA VERIFICAÇÃO DO POSICIONAMENTO EM  
RADIOTERAPIA**

JOÃO RAFAEL BEXIGA MARQUES

DOUTOR JOEP STROOM  
MESTRE MARCO CAETANO

JÚRI  
Nuno Teixeira  
Serafim Filipe Pinto  
Maria de Fátima Monsanto

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Lisboa, 2021

©Copyright by João Rafael Bexiga Marques, ESTeSL, IPL

*A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que estejam incluídos neste trabalho.*

Documento escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico da Língua Portuguesa (2009).

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostava de agradecer ao Professor Marco Caetano e ao Doutor Joep Stroom, pela orientação. As opiniões assertivas, transmissão de conhecimentos e experiências foram determinantes para a realização desta dissertação.

Ao Professor Carlo Greco pela autorização que me concedeu para a realização do presente estudo, e a todos os médicos do Serviço de Radioncologia da Fundação Champalimaud por toda a colaboração neste estudo.

À Sandra Vieira, ao Vasco Louro e ao Oriol Parés, agradeço a todos pela disponibilidade, ajuda e apoio, pois sem eles não seria possível alcançar esta meta.

Agradecer a todos os meus colegas do serviço de Radioncologia da Fundação Champalimaud, em especial à minha chefe Graça, à Guida, à Bárbara e ao Derrick pela ajuda e força que me deram, e por me aturarem nos momentos mais difíceis.

Como não podia deixar de ser, um agradecimento muito especial ao Nuno Loução, por me facultar alguns elementos referentes ao equipamento e à técnica estudada.

Um obrigado ao Francisco, pela ajuda que me deu no tratamento e interpretação dos dados estatísticos.

Agradeço muito aos meus pais e ao meu irmão, por todo o apoio e motivação, obrigada por me dizerem sempre “tu consegues” e por me incentivarem a nunca desistir dos meus sonhos e objetivos.

Por fim, ao pilar da minha vida à Daniela, pelo apoio, ajuda e motivação que me deu ao longo de toda esta etapa, principalmente nas horas mais difíceis, em que pensava que não iria conseguir concluir.

Obrigado!

## RESUMO

**Introdução:** Os sistemas de planeamento utilizam a informação das densidades eletrónicas, necessárias para o cálculo de dose provenientes da TC. Uma tendência recente é o uso da RM como única modalidade, usando as imagens de RM para criar uma TC sintética. Um fluxo de trabalho no qual todas as etapas pré-tratamento são realizadas na RM é favorável. O objetivo do estudo é validar a técnica *MR-Only* como imagem de referência na verificação do posicionamento em Radioterapia.

**Metodologia:** Foram incluídos 13 doentes com tumor cerebral e 15 doentes com tumor retal, seguidos no Serviço de Radioterapia do Centro Clínico Champalimaud, de outubro de 2019 a junho de 2020. Com base no registo automático de 80 CBCT comparou-se os desvios entre as imagens da TC de planeamento e da TC sintética (*MR-Only*).

**Resultados:** No registo das imagens do reto, a variação que se obteve foi inferior a 1,36mm longitudinal, 1mm lateral e vertical. A variação nas translações foi de  $-0,18 \pm 0,33$ mm lateral,  $-0,30 \pm 0,36$ mm vertical e de  $-0,39 \pm 0,65$ mm longitudinal. As rotações foram inferiores a  $0,37^\circ$ , sendo a variação verificada  $-0,02 \pm 0,15^\circ$  pitch,  $-0,02 \pm 0,13^\circ$  yaw e de  $0,01 \pm 0,10^\circ$  roll. No cérebro foi inferior a 1,3mm longitudinal, a 0,6mm vertical e a 0,4mm lateral. A variação verificada foi de  $-0,15 \pm 0,15$ mm lateral,  $-0,25 \pm 0,16$ mm vertical e de  $-0,41 \pm 0,48$ mm longitudinal. Nas rotações, obteve-se uma rotação máxima de  $0,31^\circ$ , sendo a variação verificada  $-0,15 \pm 0,11^\circ$  pitch,  $0,11 \pm 0,07^\circ$  yaw e de  $0,03 \pm 0,08^\circ$  roll.

**Conclusão:** Foi validado o registo da imagem da TC sintética com a imagem de verificação CBCT. Os desvios encontrados nos registos entre a TC de planeamento e a TC sintética da RM sugerem que é justificado o uso da técnica *MR-Only* como imagem de referência.

**Palavras-chave:** Radioterapia, Registo, *MR-Only*, TC sintética

## ABSTRACT

**Introduction:** The planning systems use the information of the electronic densities, needed for the calculation of the dose from the CT. A recent trend is the use of MR as the only modality, using the MR image to create a synthetic CT. A workflow in which all pre-treatment steps are performed at the MR is favorable. The objective of this study is to validate the MR-Only technique as the reference image in the verification of positioning in Radiotherapy.

**Methods:** 13 patients with brain tumor and 15 patients with rectal tumor followed at the Radiotherapy unit of the Champalimaud Clinical Center, from October 2019 to June 2020, were included. Based on the automatic registration of 80 CBCT, the deviations between images of planning CT and synthetic CT (MR-Only) were compared.

**Results:** In the registration of the images in the rectum, the variation that was obtained was less than 1,36mm longitudinal, 1mm laterally and vertically. The variation verified in the translations was  $-0,18\pm 0,33$ mm lateral,  $-0,30\pm 0,36$ mm vertical and  $-0,39\pm 0,65$ mm longitudinal. Regarding rotations were lower than  $0,37^\circ$ , with the variation verified  $-0,02\pm 0,15^\circ$  pitch,  $-0,02\pm 0,13^\circ$  yaw and  $0,01\pm 0,10^\circ$  roll. In the brain it was less than 1,3mm longitudinally, 0,6mm vertically and 0,4mm laterally. The variation found was  $-0,15\pm 0,15$ mm lateral,  $-0,25\pm 0,16$ mm vertical and  $-0,41\pm 0,48$ mm longitudinal. In the rotations, a maximum rotation of  $0,31^\circ$  was obtained, being the variation verified  $-0,15\pm 0,11^\circ$  pitch,  $0,11\pm 0,07^\circ$  yaw and of  $0,03\pm 0,08^\circ$  roll.

**Conclusion:** The registration of the synthetic CT image with the CBCT verification image was validated. The minimum deviations found in the results between the planning CT and the synthetic CT of the MRI suggest that the use of the MR-Only technique as a reference image is justified.

**Keywords:** Radiotherapy, Registration, MR-Only, Synthetic CT

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**2D** – Bi-dimensionais

**3D** – Tri-dimensionais

**CBCT** – *Cone beam computed tomograph*

**CCC** – Centro Clínico Champalimaud

**DRR** – *Digitally Reconstructed Radiograph*

**EPID** - *Electronic portal imaging device*

**FID** - *Free induction decay*

**FOV** – *Field of view*

**IGRT** – *Image-Guided Radiation Therapy*

**IMRT** – *Intensity Modulated Radiation Therapy*

**kV** – Kilovoltagem

**LINAC** – *Linear accelerator*

**mAs** – Miliamperes segundo

**mm** - Milímetros

**MRCAT** - *MR for Calculating Attenuation*

**MV** – Megavoltagem

**OR** – Órgãos em risco

**PET** – *Positron Emission Tomography*

**PRV** – *Planning organ at risk volume*

**PTV** – *Planning Target Volume*

**QA** – *Quality Assurance*

**RF** – Radiofrequências

**RM** – Ressonância Magnética

**SNR** – *Signal-to-Noise Ratio*

**T** – Tesla

**TC** – Tomografia Computorizada

**TE** – Tempos de eco

**TH** – Tomoterapia Helicoidal

**TR** – Tempos de relaxação

**VMAT** – *Volumetric Modulated Arc Therapy*

# ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	iii
RESUMO .....	iv
ABSTRACT .....	v
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	vi
ÍNDICE DE TABELAS .....	x
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
ÍNDICE GRÁFICOS.....	xii
1 - INTRODUÇÃO .....	1
2 - OBJETIVOS .....	3
2.1    Objetivo Primário.....	3
2.2    Objetivos secundários .....	3
3 - ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....	5
3.1    Radioterapia.....	5
3.2    Planeamento em Radioterapia .....	7
3.3    Tomografia computadorizada.....	7
3.3.1    Princípios básicos .....	8
3.3.2    Aquisição da TC.....	8
3.3.3    TC de planeamento:.....	9
3.4    Ressonância Magnética .....	10
3.4.1    Princípios básicos .....	10
3.4.2    Formação de imagem .....	13
3.4.3    RM de planeamento .....	15
3.4.3.1    RM de planeamento no cérebro.....	17
3.4.3.2    RM de planeamento no reto.....	18
3.5 <i>MR-Only</i> .....	19
3.6 <i>Image-Guided Radiation Therapy</i> - IGRT .....	21
3.6.1    CBCT .....	23

3.7	Registo de imagem em radioterapia .....	25
3.7.1	Registo automático.....	25
3.7.2	Registo manual .....	26
3.7.3	Transformações geométricas .....	26
3.7.3.1	Fusão de informação.....	27
3.7.3.2	Validação.....	27
4	METODOLOGIA.....	29
4.1	Desenho do estudo e caracterização da amostra.....	29
4.2	Aquisição das imagens.....	30
4.3	Método de registo de imagens .....	33
4.4	Ferramenta de análise de dados.....	37
5	RESULTADOS .....	39
5.1	Reto .....	39
5.2	Cérebro.....	44
5.3	Diferença entre o reto e cérebro.....	49
5.4	Validação dos resultados .....	50
6	DISCUSSÃO .....	51
7	CONCLUSÃO.....	55
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
9	ANEXOS .....	63

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 4.1- Parâmetros de aquisição da TC de planeamento .....	30
Tabela 4.2 - Parâmetros de aquisição da RM para criação da TC sintética .....	31
Tabela 4.3 - Parâmetros de aquisição do CBCT .....	33
Tabela 5.1 Análise descritiva dos resultados obtidos nos doentes com tumor do reto .....	41
Tabela 5.2 Análise descritiva dos resultados obtidos nos doentes com tumor no cérebro .....	46

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3.1 Fluxo de trabalho de um tratamento de Radioterapia externa (adaptado <sup>1</sup> ) .....	5
Figura 3.2 Transição da terapia conformacional 3D para VMAT na próstata .....	7
Figura 3.3 Ilustração do spin e o momento magnético. 1) Simulação do próton, 2) que possui movimento giratório ou de precessão em torno do seu eixo, 3) com carga nuclear positiva, 4) consegue formar um campo magnético à sua volta, 5) comportando-se como um ímã com o momento magnético. <sup>20</sup> .....	11
Figura 3.4 Pulsos de RF. <sup>20</sup> .....	12
Figura 3.5 Após a remoção pulso, o vetor volta à posição inicial e emite o sinal. <sup>21</sup> .....	12
Figura 3.6 Retorno da magnetização longitudinal. <sup>20</sup> .....	13
Figura 3.7 Decaimento da magnetização transversal. <sup>20</sup> .....	13
Figura 3.8 Aplicação de um gradiente de campo magnético na direção do eixo z. As alterações na frequência de precessão dentro do volume de interesse modificam-se de acordo com a posição ao longo do eixo z. <sup>20</sup> .....	14
Figura 3.9 RM equipada com bobines e suporte dedicados, mesa plana e lasers externos (Philips® Healthcare) .....	16
Figura 3.10 Imagens de TC e RM cerebral registadas com janela dupla de visualização .....	18
Figura 3.11 RM de planeamento do reto em decúbito ventral.....	19
Figura 3.12 exemplo de imagens, (à esquerda) imagem T2 de RM, (no centro) imagem de uma TC sintética e (à direita) imagem de uma TC convencional. <sup>38</sup> .....	21
Figura 3.13 Acelerador linear com braços retrateis ampola de e detetor raio-X kV.....	24
Figura 4.1 Visão geral do algoritmo para obtenção da TC sintética .....	32
Figura 4.2 TC sintética cerebral.....	32
Figura 4.3 TC sintética retal.....	33
Figura 4.4 Volume de interesse "clipboard" cabeça .....	34
Figura 4.5 Volume de interesse "clipboard" pélvis .....	34
Figura 4.6 Método de obtenção dos dados relativos aos desvios entre a TC sintética e a TC planeamento. Primeiro, TC sintética registada com CBCT (A) e TCplaneamento registada com CBCT (B). O resultado destes registos permite criar uma TC sintética reamostrada e uma TC planeamento reamostrada. Por fim, é realizado o registo entre as duas imagens reamostradas, que indica os erros entre elas (C).....	35
Figura 4.7 Registo imagem cerebral da TC de planeamento com a TC sintética .....	36
Figura 4.8 Registo imagem retal da TC de planeamento com a TC sintética.....	36

## ÍNDICE GRÁFICOS

Gráfico 5.1 Variação translacional (X, Y e Z), da diferença entre a TC de planeamento e a TC sintética para 15 doentes diferentes com cancro do reto (3 frações), utilizando 45 registos. X= lateral (sentido Esq. -Dta.), Y= vertical (sentido Post. – Ant.) e Z= longitudinal (sentido Sup. – Inf.).....	39
Gráfico 5.2 Variação rotacional (X, Y e Z), da diferença entre a TC de planeamento e a TC sintética para 15 doentes diferentes com cancro do reto (3 frações), utilizando 45 registos. X= pitch, Y= yaw e Z= roll .....	40
Gráfico 5.3 Frequência e mediana dos desvios translacionais obtidos, no reto (X, Y, Z). X= sentido lateral, Y= sentido longitudinal e Z= sentido vertical.....	42
Gráfico 5.4 Frequência e mediana dos desvios rotacionais obtidos, no reto (X, Y, Z). X= pitch, Y= yaw e Z= roll .....	43
Gráfico 5.5 Variação translacional (X, Y e Z), da diferença entre a TC de planeamento e a TC sintética para 13 doentes diferentes com tumor no cérebro (1 ou 3 sessões), utilizando 35 registos. X= lateral (sentido Esq. -Dta.), Y= vertical (sentido Post. – Ant.) e Z= longitudinal (sentido Sup. – Inf.).....	44
Gráfico 5.6 Variação rotacional (X, Y e Z), da diferença entre a TC de planeamento e a TC sintética para 13 doentes diferentes com tumor no cérebro (1 ou 3 sessões), utilizando 35 registos. X= pitch, Y= yaw e Z= roll .....	45
Gráfico 5.7 Frequência e mediana dos desvios translacionais obtidos, no cérebro (X, Y, Z). X= sentido lateral, Y= sentido longitudinal e Z= sentido vertical.....	47
Gráfico 5.8 Frequência e mediana dos desvios rotacionais obtidos, no cérebro (X, Y, Z). X= pitch, Y= yaw e Z= roll .....	48
Gráfico 5.9 Variação e mediana dos desvios translacionais (X, Y, Z), para ambas as estruturas. X= sentido lateral, Y= sentido longitudinal e Z= sentido vertical. ° = outlier .....	49
Gráfico 5.10 Variação e mediana dos desvios rotacionais (X, Y, Z), para ambas as estruturas. X= pitch, Y= yaw e Z= rol. ° = outlier e * = outlier extemo .....	50

## 1 - INTRODUÇÃO

Atualmente em Radioterapia, utiliza-se a informação da Tomografia Computorizada (TC) para o planeamento dosimétrico porque caracteriza quantitativamente as propriedades físicas do tecido heterogéneo e assim fornece a informação das densidades eletrónicas (atenuação da radiação ionizante nos tecidos), importantes para o cálculo de dose.<sup>1</sup>

Uma tendência recente é o uso da ressonância magnética (RM) como a única modalidade para a Radioterapia, denominada de *MR-Only*. Um fluxo de trabalho no qual todas as etapas pré-tratamento são realizadas na RM é favorável do ponto de vista logístico (tempo/ocupação de equipamento) para a instituição e para o doente. Existe ainda a eliminação da radiação utilizada pela TC de planeamento e da necessidade de registo entre imagens de RM e imagens de TC de planeamento realizada em separado, o que minimiza o risco de erro sistemático devido a possíveis incorreções no registo.<sup>1,2</sup>

<sup>e 3</sup> A utilização da técnica *MR-Only* como imagem de referência no posicionamento em Radioterapia, requer uma adaptação e criação de um fluxo com *MR-Only*. A utilização de acessórios de imobilização compatíveis com a RM, sequências de RM específicas para delimitação do volume alvo e órgãos de risco, e por último, a criação de uma TC sintética que será usada no planeamento dosimétrico e no tratamento.<sup>1</sup>

Existe um número de desafios para a implementação da técnica *MR-Only* e estão presentes desde o planeamento até à administração do tratamento em Radioterapia. Mas o avanço tecnológico e estudos científicos realizados potencia para o sucesso na conversão. Ao contrário da TC, não existe uma simples conversão da intensidade do sinal de RM em valores de densidade eletrónica, para um cálculo de dose preciso. Vários métodos foram propostos para criar a pseudo-TC ou imagens semelhantes à TC, também chamadas de TC sintética, a partir de imagens de RM para substituir a TC no planeamento do tratamento em Radioterapia.<sup>1,2 e 3</sup>

Para validação da TC sintética gerada é necessário verificar dosimetricamente se existe uma equivalência dos planos calculados numa TC e numa TC sintética.<sup>2</sup> A delimitação do contorno externo e dos volumes ósseos são idênticos entre ambas as TC.<sup>4</sup> As sobreposições de resultados suportam a utilização de um fluxo de trabalho *MR-Only*.<sup>2</sup> Contudo para uma validação final é necessário avaliar na unidade de tratamento, se a imagem gerada é viável, uma vez que a precisão do tratamento depende do correto registo entre a imagem de referência com a imagem adquirida no dia do tratamento.<sup>5</sup>

Korhonene J. et al., sugeriu que a Radioterapia guiada por imagem (IGRT - *image-guided radiation therapy*) com imagens de localização planares bi-dimensionais (2D), poderia ser realizada com base em imagens de *MR-Only*. Através de radiografias reconstruídas digitalmente (DRR), a partir da TC sintética. No entanto, não foi encontrado nenhum artigo publicado que relate a precisão da verificação do posicionamento do doente com base em imagens *MR-Only*, seguindo um fluxo de trabalho clínico padrão. Seria por isso, importante também examinar a viabilidade de imagens de referência baseadas na RM para IGRT com técnicas avançadas, como o registo automático entre as imagens de planeamento e as imagens de localização de *cone beam computed tomograph* (CBCT).<sup>6</sup>

Embora os resultados sejam promissores, antes do uso clínico de um completo fluxo de trabalho *MR-Only*, o método de gerar a TC sintética ainda precisa de ser testado exaustivamente, nomeadamente quanto à precisão na verificação do posicionamento no tratamento.<sup>7</sup>

Desde o ano de 2016, no Serviço de Radioterapia do Centro Clínico Champalimaud (CCC), dos 5332 planeamentos realizados, 1337 (25%) necessitaram de realizar uma RM de planeamento, o que representa uma percentagem significativa no número de RM realizadas com o intuito de planeamento em Radioterapia. Com a técnica *MR-Only* implementada e validada, 25% dos doentes poderiam ter realizado planeamento sem terem necessidade de realizar uma TC de planeamento.

Por último, à semelhança do que a literatura preconiza, e tendo em conta os números e as diferentes modalidades de imagem adotados no Serviço de Radioterapia do CCC, a realização deste projeto de investigação torna-se ainda mais relevante uma vez que permitirá verificar se a utilização da TC sintética com base na técnica *MR-Only* é segura como imagem de referência no posicionamento em Radioterapia.

A variável em estudo consiste em analisar os desvios observados no registo rígido automático entre as imagens de TC de planeamento com as imagens da TC sintética, aquando do registo com as imagens de CBCT adquiridas pré-tratamento, analisando se esses desvios são iguais a zero.

## 2 - OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Primário

Validar a técnica de *MR-Only* como imagem de referência na verificação do posicionamento em Radioterapia, utilizando a TC sintética adquiridas durante o planeamento, com a imagem de verificação CBCT.

### 2.2 Objetivos secundários

- Avaliar o posicionamento do doente durante o tratamento, comparando as imagens de CBCT produzidas pelo acelerador linear, com as imagens de TC de planeamento e com as imagens da TC sintética adquiridas durante o planeamento.
- Avaliar a variação dos registos rígidos automáticos das imagens durante o tratamento e determinar a diferença entre as imagens da TC de planeamento e da TC sintética.
- Averiguar a diferença entre o registo de imagens das estruturas rígidas (patologia cerebral) e estruturas não rígidas (patologia do reto), obtidas durante o tratamento.



### 3 - ENQUADRAMENTO TEÓRICO

#### 3.1 Radioterapia

A Radioterapia é o principal método de tratamento para doentes com cancro.<sup>8</sup> A abordagem multidisciplinar é a mais indicada na decisão final sobre o tratamento a adotar, mas aproximadamente 50-60% de todos os casos de cancro requerem Radioterapia em algum momento.<sup>9</sup>

Um tratamento de Radioterapia externa preciso e exato envolve uma série de etapas (fig. 3.1). O processo vai desde a imobilização do doente até ao planeamento dosimétrico, passando pela aquisição de imagens com o intuito final da administração do tratamento.<sup>1</sup> O objetivo da Radioterapia é administrar uma dose de radiação suficientemente alta, capaz de induzir a apoptose das células tumorais. Do ponto de vista técnico e físico, torna-se uma tarefa difícil porque os tumores localizam-se rodeados de órgãos radiosensíveis. Esses órgãos denominados de órgãos em risco (OR), são tecidos que, se irradiados, podem sofrer danos significativos e, portanto, podem influenciar o planeamento do tratamento e / ou a prescrição da dose.<sup>10,11</sup>

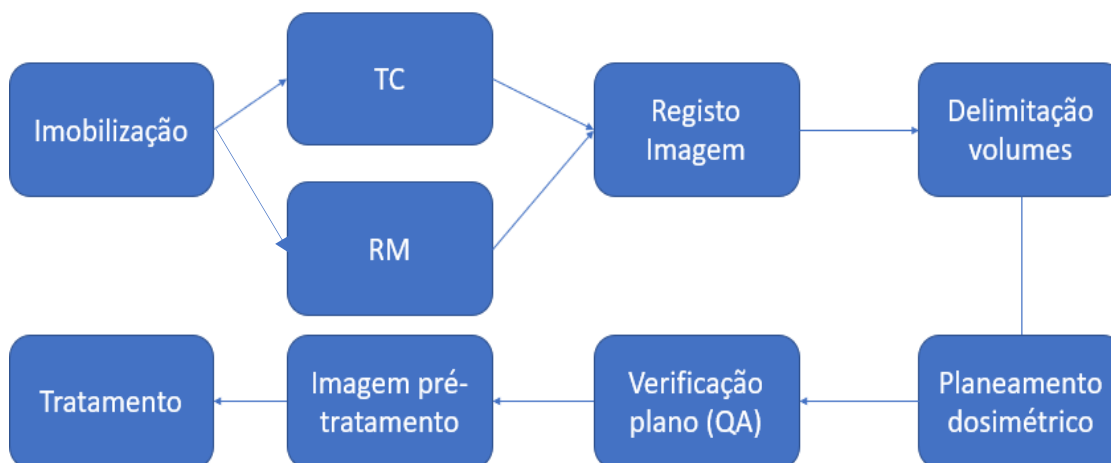


Figura 3.1 Fluxo de trabalho de um tratamento de Radioterapia externa (adaptado<sup>1</sup>)

Os avanços em imagem, fornecem informação precisa do volume alvo e das estruturas críticas adjacentes (órgãos em risco), levando à precisão na administração do tratamento de radioterapia. Associado aos avanços na imagem, houve uma transição da terapia 2D para a terapia conformacional 3D em 1990, conseguindo-se uma melhoria no controlo local do tumor.<sup>1</sup>

Atualmente, os sistemas de controlo dos LINAC são principalmente digitais e são capazes de fornecer e controlar um grande número de feixes específicos para cada doente num curto espaço de tempo.<sup>12</sup> A introdução e adoção quase universal de colimadores multi-folhas para a modulação do feixe combinado com a administração do feixe controlada por computador, tornou os tratamentos muito mais eficientes.<sup>12</sup>

Na Radioterapia conformacional, a distribuição de dose no tecido é conformacionada de modo que a região de alta dose esteja localizada no volume alvo, com um efeito terapêutico máximo em todo o volume. Nos tecidos saudáveis adjacentes, a dose de radiação é mantida abaixo do limite que previsivelmente causaria danos inaceitáveis.<sup>10</sup> Adicionalmente, os avanços mais recentes, tais como, Radioterapia de intensidade modulada (*Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT*) e terapia em arco volumétrica (*Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT*) combinados com otimização inversa do planeamento, permitiram uma diminuição da dose nos órgãos em risco tendo já demonstrado uma redução de toxicidade (fig. 3.2).<sup>1</sup> Estas novas tecnologias permitiram um aumento significativo da qualidade das técnicas conformacionais de tratamento.<sup>10</sup> Com esta melhoria, as altas doses podem ser conformacionadas em torno do volume alvo.<sup>2</sup> Obviamente é necessário uma localização precisa da doença para evitar erros marginais e ter uma delimitação precisa dos volumes tumorais e do tecido são envolvente.<sup>2,10</sup> A importância da escalada de dose e da limitação de dose imposta pelas estruturas próximas do volume a irradiar, só pode ter sucesso com a implementação de imagens detalhadas do tumor e do meio envolvente. Uma Radioterapia altamente conformacionada apenas consegue um controlo máximo tumoral com toxicidades mínimas, quando imagens de alta resolução são usadas no planeamento do tratamento.<sup>2</sup> Por estas razões a imagem é uma parte essencial dos tratamentos com utilização de doses moduladas.<sup>12</sup> A RM com sequências específicas para locais tumorais particulares é mais consistente e mais precisa.<sup>2</sup> Sendo que estas técnicas dependem de imagens adequadas para planear e administrar a dose de radiação, existem imensos aspetos do progresso em Radioterapia que estão intimamente ligados à imagem.<sup>1</sup>

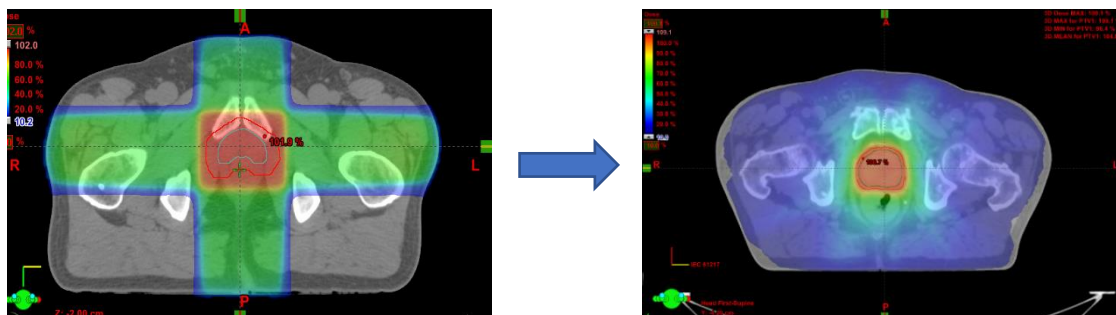


Figura 3.2 Transição da terapia conformacional 3D para VMAT na próstata

### 3.2 Planeamento em Radioterapia

O planeamento inicia-se com o posicionamento do doente e a escolha de dispositivos que lhe proporcionarão conforto, fornecendo-lhe um grau de imobilização apropriado tendo em conta a reprodutibilidade e os objetivos do tratamento.<sup>13</sup>

Presentemente, tumores e órgãos em risco são localizados com técnicas de imagem tridimensionais (3D). Os avanços na imagem médica, especialmente no uso da TC, da RM, da Ecografia e da *Positron Emission Tomography* (PET), levaram a uma melhor precisão na localização do tumor.<sup>10,12</sup> Adicionalmente, a TC tem uma alta resolução espacial e boa reprodutibilidade, não sendo afetada pela distorção geométrica.<sup>2</sup> A TC permite uma delimitação clara dos tumores que circunscvem cavidades com ar, tecido adiposo ou osso. No entanto, não tem contraste suficiente para diferenciar a extensão tumoral do tecido normal envolvente.<sup>2</sup> Imagens de outras modalidades, como a RM, são por vezes registadas com a TC de planeamento dado darem um contraste superior do tecido mole, bem como uma melhor informação sobre características do tumor e diferenciação do tecido saudável.<sup>1,10</sup> Adicionalmente, as imagens de PET têm o potencial de incluir informações do metabolismo tumoral.<sup>10</sup>

Em alguns casos clínicos, a melhor maneira de determinar o *planning target volume* (PTV) e os OR é com base no conjunto de dados combinados de imagem 3D de várias modalidades como a TC, RM e a PET.<sup>10</sup>

### 3.3 Tomografia computadorizada

Presentemente, a tomografia computadorizada é a modalidade de imagem mais usada para o estudo do cancro. Em geral, é um método de aquisição de imagem específico e sensível, embora os valores variem consoante a região do corpo em estudo.<sup>14</sup>

### 3.3.1 Princípios básicos

A TC é uma técnica tomográfica de raio-X que fornece imagens transversais não sobrepostas do corpo. À medida que o tubo de raio-X roda à volta do doente, o feixe de raio-X passa através de uma secção axial do corpo do doente a partir de direções diferentes. Detetores em torno do doente medem a intensidade de atenuação do campo de radiação que emerge do corpo do doente. Os detetores convertem a intensidade do raio-X em sinais elétricos que são amplificados e processados para compensar heterogeneidades no sistema do detetor e para corrigir o endurecimento do feixe. Os dados são então transferidos em valores de atenuação de raio-X, produzindo os dados brutos da TC. A informação é filtrada e reconstruída matematicamente para gerar o conjunto de dados de imagem usando, por exemplo, o método *filtered back projection*. Diferentes *kernels* (matrizes cujas dimensões usuais são 3x3 ou 5x5) podem ser aplicados ao *filtered back projections* para se obter diferentes tipos de imagem (p. ex: *soft, smooth, Sharp, edge enhanced*).<sup>14</sup>

Durante a reconstrução de imagem um número de TC (escala de Hounsfield) é atribuído de acordo com o nível de atenuação. Sendo definido por:

$$TC = 1000 \times (\mu - \mu_{\text{água}} / \mu_{\text{água}}).$$

Na escala de Hounsfield o ar representa -1000, a água representa 0, o tecido mole representa aproximadamente 50 e o osso cortical >1000. As imagens são apresentadas numa escala de cinzentos.<sup>14</sup>

### 3.3.2 Aquisição da TC

A aquisição das imagens para planeamento é atualmente baseada em TC helicoidal, que se tornou possível pela introdução da tecnologia de anel deslizante, permitindo uma rotação contínua da *gantry* da TC. As imagens são adquiridas usando uma contínua rotação do tubo de raio-X e com correspondente movimento da mesa na qual os doentes estão deitados. Isto resulta num padrão de varrimento helicoidal e na aquisição volumétrica de dados. Por causa da aquisição helicoidal, é necessário realizar interpolação durante a reconstrução de imagem para gerar um conjunto de dados para cada posição da mesa e produzir imagens sem artefacto. As imagens podem ser geradas a partir de qualquer segmento do volume digitalizado, sobrepondo-se as reconstruções quantas vezes forem necessárias. Diferentes intervalos de reconstrução e de colimação podem ser usados.<sup>14</sup>

Parâmetros típicos de uma aquisição:

- *Kilovoltagem (kV)*: tipicamente 120kV são aplicados numa imagem de diagnóstico do corpo.

- *Miliamperes segundo (mAs)*: é o produto da corrente do tubo (p. ex. 200 mAs) e do tempo de rotação do *scanner* (p. ex. 0,6s). Numa TC com múltiplos detetores, isso é frequentemente citado como, mAs, que é o produto da corrente do tubo e do tempo de exposição por corte (rotação x colimação / avanço por rotação). Os mAs aplicados variam consoante a zona do corpo em estudo. Geralmente quanto maior for o valor de mAs, menor é o ruído da imagem e mais perceptível são as estruturas com baixo nível de contraste. No entanto é de notar que a dose administrada ao doente aumenta. Atualmente os aparelhos de TC usam a técnica de modulação de dose de forma a reduzir a dose administrada ao doente.
- *Colimação*: a radiação emitida pelo tubo de raio-X pode ser moldada por colimadores posicionados diretamente em frente da fonte de raio-X (para moldar o feixe emitido) ou diretamente em frente dos detetores (para reduzir o efeito da radiação espalhada). As imagens podem ser reconstruídas com espessura de cortes igual ou maior do que a colimação do detetor.
- *Incremento*: A distância entre as imagens reconstruídas a partir de dados volumétricos. Deve ser selecionado um incremento sobreposto para diminuir o ruído e melhorar a qualidade de imagem.
- *Pitch*: o valor do *pitch* dependerá do uso da colimação selecionada. Uma boa qualidade de imagem é definida com o avanço da mesa por rotação/colimação de secção única.<sup>14</sup>

### 3.3.3 TC de planeamento:

A TC realizada para o planeamento do tratamento de Radioterapia difere da TC realizada para diagnóstico.<sup>15</sup> A TC de planeamento representa apenas um único momento instantâneo dos parâmetros e da posição dos órgãos. As doses serão avaliadas nos órgãos a partir dessa imagem.<sup>16</sup> É importante do ponto de vista de reprodutibilidade que o doente aquando do posicionamento na TC de planeamento, seja colocado na mesma posição na qual será efetuado tratamento. Por isso, o doente tem de ser posicionado numa mesa de TC que tenha o mesmo *design* (plana) da mesa na unidade de tratamento e seja rígida.<sup>17</sup> Para além da necessidade de ser plana, também deve ser projetada para fixar os acessórios necessários para posicionar/imobilizar o doente. Esses acessórios aumentam significativamente a precisão do posicionamento, o conforto do doente e reduzem o tempo de *setup*.<sup>18</sup> De forma a alinhar o doente e prevenir rotações, são realizadas tatuagens/marcações na linha média e lateralmente. As tatuagens/marcações são feitas na pele ou na máscara perto da zona a tratar, sendo

referenciadas com um marcador radiopaco para serem visualizadas na TC. No tratamento serão utilizadas as mesmas tatuagens/marcações para ajudar a reposicionar o doente.<sup>15</sup>

Um constrangimento óbvio no posicionamento dos doentes no tratamento de determinadas patologias é a abertura do anel da *gantry*. Existe assim, a necessidade de ter aparelhos de TC dedicados a radioncologia com abertura de anel maior (85cm).<sup>18</sup>

Para diferenciar estruturas vasculares, vasos sanguíneos ou delimitar estruturas pode ser administrado contraste iodado ao doente (Oral e/ou Intravenoso).<sup>15</sup>

Protocolos como esvaziar o reto ou a bexiga devem ser usadas para reduzir o movimento dos órgãos e aumentar a reprodutibilidade dos mesmos.<sup>15</sup>

O doente deve manter uma respiração contínua e normal, igual à respiração que irá ter durante o tratamento.<sup>15,17</sup> Em determinados casos podem utilizar-se técnicas (*gating*, TC 4D ou *breath-hold*) ou dispositivos (compressores abdominais) para lidar com os efeitos do movimento respiratório.<sup>15</sup>

A obtenção de secções de imagens de TC contínuas e transversas do doente, dão a informação geométrica 3D e a densidade eletrónica dos tecidos na região a ser irradiada. Com isto, consegue-se localizar o tumor e fornecer informações detalhadas dos tecidos adjacentes. O *field of view* (FOV) selecionado deve permitir a visualização de todo o contorno externo do doente, que é necessário para a distribuição de dose poder ser calculada com precisão, levando em consideração as heterogeneidades dos tecidos no volume irradiado.<sup>15,17,19</sup>

### **3.4 Ressonância Magnética**

A RM é uma técnica versátil capaz de aquisições multiplanares, verdadeiros 3D e imagem de alta definição de tecido mole com uma boa especificidade e sensibilidade geral. É um exame que não contém os riscos de exposição a radiação ionizante, mas que requer a especial precaução de remoção de todo o material ferromagnético e avaliação cuidadosa de implantes protéticos do doente.<sup>14</sup>

#### **3.4.1 Princípios básicos**

O aparelho de RM é em parte um grande magneto. Os aparelhos de RM mais usados trabalham com uma intensidade de campo de 1,5 Tesla (T). Forças de campo mais baixas podem ser preferidas para aplicações especializadas, como imagens de extremidades, sendo que intensidades de campo mais altas, conferem vantagens em relação sinal-ruído, velocidade de aquisição ou resolução de imagem.<sup>14</sup>

A RM é uma técnica de imagem não invasiva que faz uso do fato de determinados núcleos atômicos, tais como  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{13}\text{C}$ , possuírem propriedades de rotação inerentes que lhes permitem adquirir quantidades discretas de energia na presença de um campo magnético estático ( $B_0$ ). Um número relativamente pequeno destes alinha-se predominantemente com o campo, chamando-se a esse fenómeno magnetização global ( $M_0$ ). Para a maioria das aplicações, isso ocorre ao longo do eixo principal (Z) do *scanner*, logo ao longo do doente. Em verdade, os prótons individuais não se alinham, eles giram em torno do eixo Z, gerando um campo magnético à sua volta, comportando-se como um íman (fig. 3.3).<sup>12,14,20</sup>

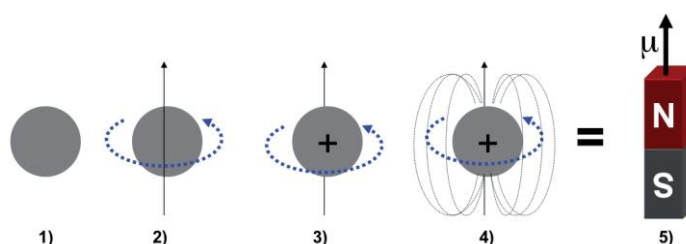
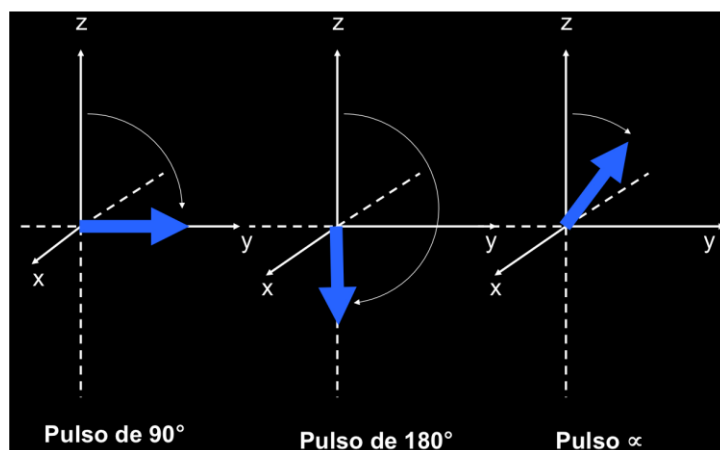


Figura 3.3 Ilustração do *spin* e o momento magnético. 1) Simulação do próton, 2) que possui movimento giratório ou de precessão em torno do seu eixo, 3) com carga nuclear positiva, 4) consegue formar um campo magnético à sua volta, 5) comportando-se como um íman com o momento magnético.<sup>20</sup>

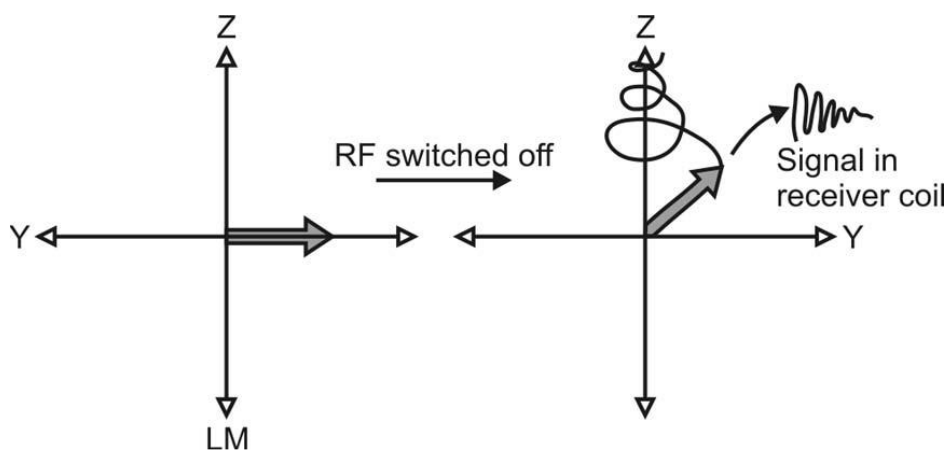
A frequência é diretamente proporcional à intensidade do campo: isso é denominado de frequência de *Larmor* e é fornecido pela equação de *Larmor*:

$$\omega_0 = \gamma \beta_0$$

onde  $\omega_0$  é a frequência angular de rotação,  $\gamma$  é a constante giromagnética e o  $\beta_0$  é a força do campo magnético em Tesla. Para a aquisição de imagens são aplicados pulsos de radiofrequências (RF) com uma largura de banda centrada em torno da frequência de *Larmor*. Os pulsos alimentam correntes para a bobine de transmissão de RF (normalmente a bobine de corpo), produzindo um campo magnético polarizado circular, chamado de campo  $B_1$ . A aplicação de campos eletromagnéticos com angulações perpendiculares a  $B_0$  faz com que os núcleos ganhem energia. Os pulsos de RF podem fornecer energia suficiente para girar os spins exatamente ortogonais à sua posição inicial (o pulso de RF é um pulso de  $90^\circ$ ), antiparalelos a este (pulso de  $180^\circ$ ) ou qualquer ângulo intermédio (fig. 3.4).<sup>(12,14)</sup>

Figura 3.4 Pulsos de RF<sup>20</sup>

Após a remoção do campo eletromagnético, os núcleos voltam aos seus estados de rotação originais emitindo radiação eletromagnética a uma taxa que pode ser caracterizada por tempos de relaxação T1 e T2 (fig. 3.5).<sup>(12,14)</sup>

Figura 3.5 Após a remoção pulso, o vetor volta à posição inicial e emite o sinal.<sup>21</sup>

A relaxação T1 é o tempo que leva a magnetização longitudinal a recuperar, até ao valor original, após o pulso de RF ser desligado. Não existe um tempo exato, mas sim uma constante. T1 é o momento em que a magnetização longitudinal recupera 63% do seu valor inicial. T1 é a relaxação longitudinal. A relaxação T2 é o tempo que a magnetização transversal leva a desaparecer, tal como em T1 não é um momento exato, mas sim uma constante. É o tempo que leva a magnetização transversal a ficar com 37% do seu valor inicial. T2 é a relaxação transversal (fig. 3.6 e 3.7).<sup>15</sup> Uma bobine recetora deteta a

radiação emitida e registra no domínio do tempo o sinal de RM. A maioria da informação é adquirida pelas bobines de superfície. <sup>(12,14)</sup>

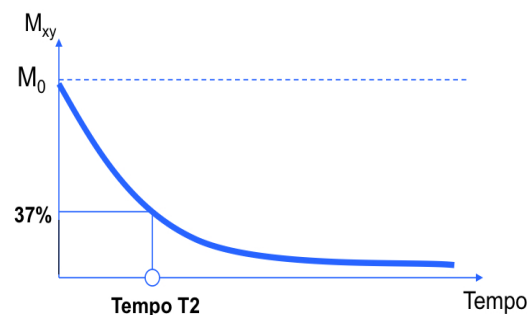
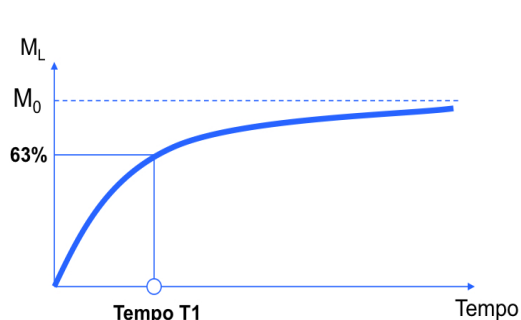


Figura 3.6 Retorno da magnetização longitudinal.<sup>20</sup> Figura 3.7 Decaimento da magnetização transversal.<sup>20</sup>

### 3.4.2 Formação de imagem

Um corte do doente é selecionado pela aplicação de um gradiente que altera as frequências de *Larmor* dos *spins* ao longo do seu corpo. A aplicação deste gradiente pode ser realizada em qualquer direção, como os gradientes X, Y e Z podem ser usados individualmente ou combinados. Um pulso de RF com uma determinada largura de banda de frequência é aplicado e apenas os *spins* no doente com as frequências correspondentes de *Larmor* serão excitados. Os *spins* no corte são então codificados usando uma combinação ortogonal de gradientes nas orientações Z (transversal ou axial), X (sagital) e Y (coronal) (fig. 3.8). Numa imagem típica axial, a direção X corresponde à codificação em frequência e a direção Y à codificação por fase. No entanto, esta codificação demora tempo e o *free induction decay* (FID - decaimento exponencial do sinal, quando os prótons voltam à sua posição original), é normalmente mais rápido do que o tempo para a realização da codificação. De forma a compensar isso, mais gradientes e/ou pulsos (normalmente) de 180° RF são usados para formar um eco do sinal inicial, que será detetado depois da codificação. Se o eco é formado por um pulso de RF, o termo é spin eco, caso seja um gradiente, o termo é gradiente eco.<sup>14</sup>

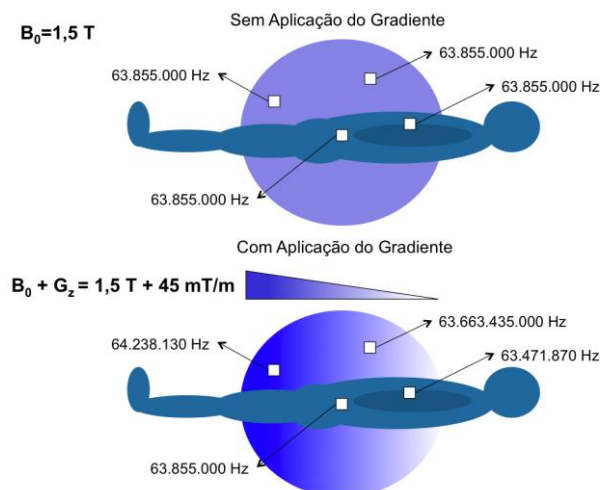


Figura 3.6 Aplicação de um gradiente de campo magnético na direção do eixo z. As alterações na frequência de precessão dentro do volume de interesse modificam-se de acordo com a posição ao longo do eixo z.<sup>20</sup>

Imagens são construídas linha a linha usando múltiplas repetições de pulsos com gradientes, sendo a amplitude do sinal de cada linha gravado pelos computadores do aparelho.<sup>14</sup> Uma vez processada, usando uma transformada de Fourier, revela-se o espectro de intensidades e frequências dos núcleos de diferentes espécies químicas dentro do volume excitado. A localização dos picos no espectro define os produtos químicos na amostra, sendo que a intensidade do pico reflete a sua concentração. A RM convencional usa as propriedades dos prótons da água para obter informações sobre a sua distribuição espacial em diferentes tecidos. Pulsos de radiofrequências específicos e gradientes de campo magnéticos são usados para rotular o sinal da água numa função de espaço e após um apropriado pós-processamento, fornecer uma imagem anatômica das alterações na densidade de prótons e nas propriedades de relaxamento.<sup>12</sup> As imagens mais básicas são conhecidas como imagens T1 e T2.<sup>14</sup>

Imagens ponderadas em T1 têm tempos de eco (TE) e tempos de relaxação (TR) curtos. Mostram os tecidos com T1 longos como tecidos escuros e os tecidos com T1 curtos como brilhantes. Os agentes de contrastes como o gadolínio, tendem a encurtar o T1, destacando os tecidos onde são absorvidos. A água que tem um T1 longo, aparece com hiposinal e a gordura com T1 curto com hipersinal.<sup>(14,21)</sup>

Imagens ponderadas em T2 têm TE e TR longos. Mostram tecido com T2 longos com hipersinal, uma vez que o sinal dos tecidos com T2 mais curtos terá decaído nos longos tempos de eco usados. Isto é muito útil para mostrar os fluídos em torno dos tumores. A gordura aparece menos brilhante do que a água.<sup>(14,21)</sup>

Para se conseguir atingir o potencial proposto pelas técnicas mais conformadas (IMRT e VMAT) é necessário definir um alvo preciso. Avanços recentes na RM e na espectroscopia de RM têm a capacidade de oferecer melhor delimitação do alvo em vários locais do corpo e para diferentes tipos de tumores, facilitando assim o uso de IMRT e outros métodos de Radioterapia altamente conformacionais.<sup>12</sup>

Um dos avanços na RM é a aplicação de contraste, tornando-se uma ferramenta clínica convencional. Isto permite estudar a microcirculação dos tumores e tecidos normais, sendo que a melhor visualização específica para aquele tecido vai depender de fatores como vascularidade, permeabilidade capilar, função renal e composição de fluidos extracelulares.<sup>12</sup>

Após a injeção de contraste paramagnético, este atravessa a rede capilar e confina-se ao espaço vascular, passando rapidamente para o espaço extravascular-extracelular a uma taxa determinada pela permeabilidade da microvasculatura, área e fluxo sanguíneo. Portanto, o tumor será visualizado com alto contraste devido à maior permeabilidade e diâmetro microvascular, e aumento do fluxo e volume sanguíneo. As sequências de RM ponderadas em T1 e T2\* podem ser usadas para detetar a fase vascular inicial, permitindo assim a perfusão tecidual e a estimativa do volume sanguíneo.<sup>12</sup>

### 3.4.3 RM de planeamento

Claramente com a utilização da RM consegue-se um melhor contraste de tecido mole que pode ser extremamente importante na definição de volumes-alvo e órgãos em risco.<sup>12</sup> No entanto, a RM de diagnóstico é normalmente realizada num tampo curvo, em oposição a uma mesa plana, e numa posição do doente diferente da utilizada no tratamento de Radioterapia.<sup>22</sup> Nas RM de planeamento deve posicionar-se o doente na posição de tratamento, com acessórios de imobilização compatíveis com RM que não tenham componentes ferromagnéticos ou material condutor (feito de fibra de carbono).<sup>23,24</sup> A utilização de um sistema de lasers externos pode ajudar no alinhamento e posicionamento do doente.<sup>23</sup>

Relativamente às características físicas do aparelho a força do campo gravítico considerada ótima é de 1.5T e a abertura do túnel da RM deve ser de 70cm.<sup>23</sup> São utilizados suportes para colocar as bobines anteriores ou laterais, dedicadas para imagens de Radioterapia. (fig. 3.9).<sup>25</sup>



Figura 3.7 RM equipada com bobines e suporte dedicados, mesa plana e lasers externos (Philips® Healthcare)

É importante a incorporação da RM de planeamento como uma imagem standard no tratamento de Radioterapia. O tempo de aquisição das sequências deve ser reduzido ao mínimo, garantindo a qualidade de imagem e a resolução espacial necessária. Quando as imagens são realizadas para o planeamento em Radioterapia, a questão colocada não é se existe doença ou onde está. Os doentes propostos para tratamento já têm o diagnóstico realizado, sendo a pergunta onde está exatamente localizado o tumor e qual a sua extensão.<sup>22</sup> Na aquisição de imagem é necessária uma visualização detalhada do tumor e dos OR, e uma amplitude de imagem que seja suficiente para se fazer o registo com a TC. Para manter a precisão, é preciso uma redução do incremento entre cortes, não mais do que 2-3mm dependendo da relação sinal-ruído (*SNR signal-to-noise ratio*), para se poder fazer o registo com a TC correspondente. Consequentemente à necessidade de utilização de todos estes parâmetros poderá haver um aumento do tempo de aquisição, que pode levar a uma degradação da imagem devido ao movimento do doente.<sup>25</sup> Uma forma simples de gerir o movimento da aquisição seria estender o tempo de repetição para abranger o número necessário de cortes numa aquisição, embora sob pena de aumentar o tempo. Outra alternativa é o uso de sequências 3D que abrangem um volume inteiro de tecido, usando uma codificação em fase na direção do corte. Estas aquisições trazem resoluções isotrópicas, mas também podem estender o tempo significativamente.<sup>25</sup> As imagens devem ser adquiridas no plano axial, embora algumas plataformas sejam capazes de lidar com informação não axial. O FOV deve ser selecionado tendo em consideração os efeitos de distorção geométrica a grandes distâncias do isocentro, mas mantendo

informação anatómica suficiente para o registo e delimitação de tecido mole.<sup>25</sup> A escolha da sequência deve ser definida especificamente pelo local anatómico visualizado.<sup>22</sup>

Alguns problemas técnicos precisam de ser considerados antes que estas imagens possam ser usadas. Primeiro, é preciso garantir a precisão espacial dos dados de RM, sendo que a distorção não deve ser maior do que a incerteza básica da localização de um pixel de RM (normalmente inferior a 3mm) quando é realizado um bom controlo de qualidade. Em segundo, o registo da imagem de RM com a imagem de TC que vai servir para o cálculo de dose.<sup>12</sup> O registo dessas imagens pode ser comprometido caso o doente em estudo apresente implantes metálicos que provoquem artefactos. A RM convencional não consegue eliminar por completo os artefactos, tornando o registo TC-RM um desafio.<sup>24</sup>

Nos próximos anos, é expectável que o uso de RM dedicadas para o planeamento de Radioterapia aumente. No entanto, a maioria das aquisições continuará a ser realizada em sistemas pré-existentes.<sup>25</sup>

#### 3.4.3.1 RM planeamento no cérebro

No cérebro, a RM é mais sensível do que a TC para demonstrar a extensão do tumor.<sup>15</sup> A integração de dados da RM com as informações da TC não é apenas uma questão prática, mas também frequentemente necessária para o planeamento tridimensional de neoplasias cerebrais (fig. 3.10).<sup>22</sup> Com a utilização da RM reduz-se a variabilidade intraobservador, bem como a variabilidade interobservador na delimitação de tumores e das estruturas cerebrais.<sup>26</sup> As sequências de RM adquiridas são, habitualmente, T1 com e sem gadolínio, T2 e FLAIR (atenuação de fluidos na recuperação inversa) esta sequência remove o aumento do sinal do líquido cefalorraquidiano no T2. O realce do tumor com gadolínio correlaciona-se com a quebra da barreira hematoencefálica. O incremento entre cortes deve ser de 1 a 3 mm dependendo do tipo de tratamento a realizar (p. ex. em tratamentos estereotáxicos em que se utilizam menor incremento entre cortes).<sup>23,27</sup>

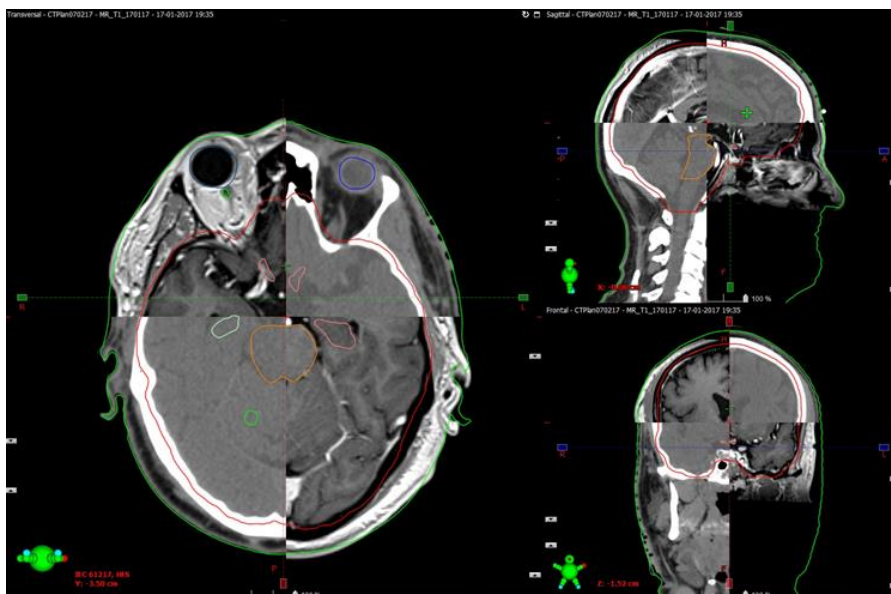


Figura 3.8 Imagens de TC e RM cerebral registadas com janela dupla de visualização

O doente deve ser posicionado tanto na TC como na RM em decúbito dorsal com a cabeça numa posição neutra, devidamente apoiada e alinhada por referências anatómicas, com os suportes adequados, garantido conforto mínimo. Devem colocar-se os dispositivos de imobilização regularmente usados na radioterapia e anteriormente utilizados na aquisição da TC de planeamento, desde que sejam compatíveis com a aquisição da RM.<sup>28</sup> O registo de imagens em áreas como o cérebro é relativamente fácil, visto existirem inúmeras referências anatómicas e estruturas consideradas fixas na posição (estruturas rígidas).<sup>12</sup> Apesar do registo da RM com a TC ser incontestável, existe uma incerteza aproximada de 2mm no registo dessas imagens, que deve ser considerado na definição dos volumes alvo e *planning organ at risk volume* (PRV) dos órgãos em risco para o planeamento do tratamento.<sup>24,29</sup>

A procura constante de melhoria da definição de alvos de tumores cerebrais na RM e de tratamento adaptativo, fez com que houvesse um desenvolvimento nas áreas da RM fisiológica e metabólica. Além disso, como forma de reduzir a toxicidade cerebral e preservar a função cognitiva, a RM tem um papel importante na poupança de estruturas críticas funcionais e redes neuronais durante a RT. Essa vertente tem sido explorada e representa uma importante área de pesquisa e desenvolvimento.<sup>30</sup>

#### 3.4.3.2 RM de planeamento no reto

A RM é geralmente considerada como *gold standard* no estadiamento de tumores do reto e a informação da RM de diagnóstico é usada para ajudar na delimitação do volume alvo.<sup>26</sup> Os volumes de tratamentos devem abranger o tumor em termos de extensão

primária e descontínua, os gânglios linfáticos suspeitos de envolvimento e potenciais áreas de disseminação microscópica.<sup>14</sup>

As 3 camadas da parede retal definidas na RM são melhor representadas em imagens de ponderação T2 (fig. 3.11).<sup>26</sup> O planeamento em Radioterapia usando apenas a TC possui algumas limitações, podendo estas ser superadas pelos registos TC/RM, PET/TC ou RM de planeamento.<sup>14</sup> Verificou-se assim que volumes definidos na RM eram mais pequenos, curtos e afastados do esfíncter anal do que aqueles baseados em TC, reduzindo a dose aos OR e facilitando a escalada de dose.<sup>31</sup>

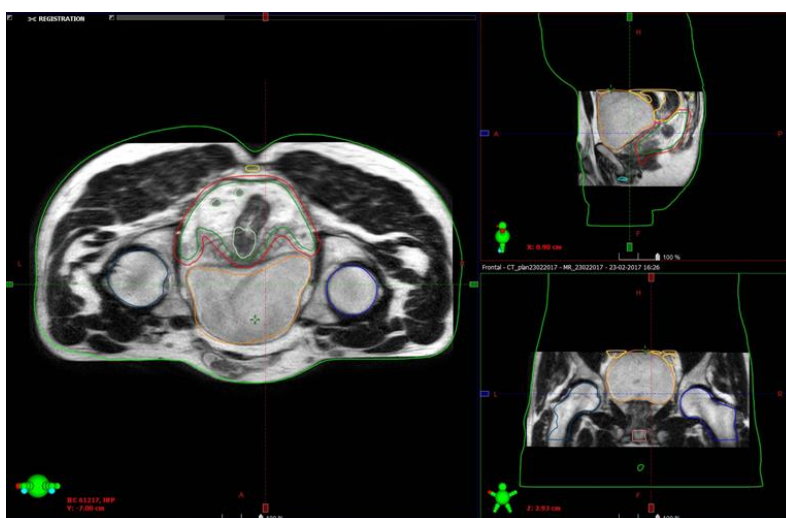


Figura 3.9 RM de planeamento do reto em decúbito ventral

Na zona pélvica existe movimento interno devido à variação do enchimento dos órgãos aí presentes.<sup>12</sup> De forma a minimizar o movimento entre aquisições, é necessário que a RM seja realizada pouco tempo após a TC, adicionalmente, é necessário realizar uma preparação intestinal, para esvaziar o reto antes de cada exame.<sup>4</sup> A bexiga necessita de estar cheia ao contrário do diagnóstico, de acordo com as recomendações para o planeamento do tratamento de Radioterapia.<sup>32</sup> Em termos de posicionamento, é possível o doente ser posicionado em decúbito ventral ou dorsal, em que cada um apresenta determinadas vantagens.<sup>33</sup> O registo das imagens da RM com a TC de planeamento pode ser feito com precisão, em doentes cujo a posição de tratamento é em decúbito ventral, mesmo sem o uso de marcadores fidúciais.<sup>34</sup>

### 3.5 *MR-Only*

A “Ressonância magnética – *Only*” refere-se a um fluxo de trabalho de Radioterapia no qual o doente é simulado e planeado dosimetricamente usando apenas imagens de RM.

Esta técnica foi proposta para explorar o contraste de tecido mole oferecida pela RM sem recorrer ao registo inter-modalidades e assim reduzir possíveis erros sistemáticos na definição do alvo. Além disso a *MR-Only* oferece vantagens práticas e logísticas, reduzindo o custo total do tratamento, a carga de trabalho e a exposição do doente à radiação ionizante.<sup>35</sup> Adicionalmente, permitirá, com o registo de uma RM funcional, ter acesso à resposta do tratamento e a uma Radioterapia adaptativa. Também permitirá a possibilidade de imagem guiada por RM em tempo real.<sup>36</sup> O primeiro passo para se conseguir um fluxo de trabalho *MR-Only* é conseguir adquirir as imagens de RM na posição de tratamento. Essa aquisição garante a reprodutibilidade do posicionamento do doente, necessária para administrar a dose exata na localização desejada.<sup>37</sup>

O cálculo de dose para a RM é o desafio principal de um fluxo de trabalho *MR-Only*, pois não existe nenhum mapa direto de densidades eletrónicas a partir da RM.<sup>37</sup> Foram então propostos vários métodos para gerarem automaticamente uma TC sintética (fig. 3.12). Uma das abordagens sugeridas foi transformar um valor de voxel de RM adquirida usando diferentes sequências de pulsos, com o valor correspondente do mesmo voxel da TC.<sup>38</sup> A desvantagem desse tipo de métodos é que muitas vezes são necessárias sequências de pulso fora do padrão com precisão espacial reduzida, para modelar com precisão os valores de TC para todos os tipos de tecido, incluindo osso.<sup>38</sup>

Outra abordagem sugerida é a de empregar um registo deformável para mapear valores de uma TC de referência para uma nova RM. O obstáculo a ser superado com esses métodos é como gerir doentes com anatomias atípicas, pois o registo dos valores modelos pode falhar nessas situações.<sup>38</sup>

Uma terceira abordagem consiste em mapear localmente os valores de intensidade da RM em valores de TC, em combinação com segmentações manuais para permitir diferentes modelos de mapeamento para diferentes tecidos.<sup>38</sup> Embora esses métodos semi-manuais sejam os mais bem-sucedidos em termos de precisão dosimétrica, eles são limitados pelo grande trabalho manual necessário para gerar os segmentos e também pela sua dependência da precisão da segmentação. Uma das soluções encontradas para estas limitações é a implementação automática de algoritmos estatísticos de decomposição a partir de uma única sequência *standard* de RM.<sup>38</sup> No meio destas abordagens promissoras, o MRCAT<sup>®</sup> (*MR for Calculating Attenuation*) é um produto que tem sido usado na clínica com sucesso. Este gera uma sequência 3D mDixon *fast field dual echo* criando três imagens distintas: água, gordura e em fase. Estas imagens são utilizadas na classificação de algoritmos para fornecer *clusters* de tecido mole e osso. Estes dois *clusters* serão depois divididos em água, tecido adiposo,

osso cortical e esponjoso. A cada classe de tecido é então atribuído uma determinada densidade eletrónica.<sup>39</sup>

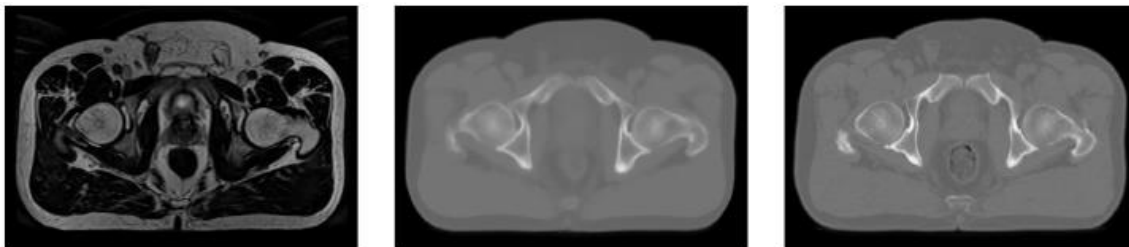


Figura 3.10 exemplo de imagens, (à esquerda) imagem T2 de RM, (no centro) imagem de uma TC sintética e (à direita) imagem de uma TC convencional.<sup>38</sup>

Os planeamentos realizados com recurso a TC + RM e *MR-Only* foram concordantes e, seguindo os critérios clínicos, não demonstraram diferenças significativas entre os dois tipos de planos.<sup>22,40</sup>

As imagens de RM podem ser utilizadas como imagens no planeamento se as imagens de verificação forem geradas e validadas para o tratamento.<sup>40</sup> Portanto, o uso destas imagens para verificação do posicionamento em IGRT torna-se essencial e é uma dificuldade adicional para o estabelecimento da técnica *MR-Only*.<sup>41</sup>

### 3.6 *Image-Guided Radiation Therapy - IGRT*

Durante todo o período de tratamento, uma importante fonte de preocupação é o conhecimento inadequado da anatomia e posição do doente. Este desconhecimento compromete os resultados clínicos devido à falta de cobertura de dose no volume alvo e/ou sobredosagem de tecidos normais adjacentes.<sup>12</sup>

Alterações no tamanho, na forma e posição de tumores ou tecido normal adjacente foram registados por imagens volumétricas em série durante o tratamento de tumores de pulmão, bexiga, fígado e cabeça e pescoço. O tamanho e a quantidade de variações interfração na amplitude, período e reprodutibilidade do movimento de tumores do pulmão e fígado devido à respiração tornou-se mais claro com o aumento do uso de Radioterapia guiada por imagem.<sup>42</sup>

A IGRT é uma ferramenta que é utilizada para detetar e corrigir erros de *setup* do doente, erros de movimento do doente e alterações de posição e deformação de órgãos. Com a introdução deste conceito passou-se do posicionamento orientado ao doente para o posicionamento orientado ao volume-alvo.<sup>12</sup>

De forma a realizar Radioterapia de alta precisão foram integradas várias técnicas de imagem radiológicas e funcionais.<sup>9</sup> Existem várias opções disponíveis integradas na

sala de tratamento/LINAC ou não integradas. Uma opção não integrada é usar a TC fora da sala de tratamento. As opções integradas na sala de tratamento incluem: imagem de raio-X de kilovoltagem (kV), ecografia, TH (Tomoterapia Helicoidal) de corte único de Megavoltagem (MV), TC convencional, cone-beam CT (CBCT) de kV ou MV.<sup>43</sup> Estas tecnologias permitem restabelecer o *setup* do doente em relação ao isocentro do LINAC antes de cada fração e monitorizar a posição do doente durante a administração do tratamento.<sup>13</sup>

Os objetivos principais são diminuir as incertezas do tratamento e ter em consideração as alterações no volume alvo durante o tratamento.<sup>9</sup> Adicionalmente, também possibilita a implementação prática de gradientes de dose acentuados possíveis com Radioterapia de intensidade modelada (IMRT ou VMAT). O conceito de “*dose-painting-by-numbers*” exige o conhecimento quase exato da anatomia durante a administração da dose em tempo real, e a adaptação interativa do tratamento com base na avaliação diária das alterações e da resposta do volume tumoral.<sup>44</sup> Este procedimento permite que várias técnicas sejam fornecidas com uma maior precisão, sem comprometer os resultados clínicos.<sup>9,12</sup>

A implementação do posicionamento orientado ao volume-alvo utiliza abordagens *on-line* e *off-line* para avaliação e intervenção. A abordagem *on-line* avalia as informações adquiridas imediatamente antes de cada fração de tratamento. Movimentos simples da mesa são aplicados para corrigir os desvios observados. A abordagem *off-line* refere-se à aquisição frequente de informações de configuração no início de um tratamento (por exemplo, as 3 primeiras frações), seguida de uma análise estatística *off-line* para determinar os erros de *setup* sistemáticos (média) e aleatórios (desvio padrão) do doente. A correção dos erros sistemáticos, o componente mais importante de incerteza geométrica, é realizada para as frações futuras. As estratégias de correção *on-line* levam a uma redução maior de erros geométricos do que as estratégias *off-line*, mas os limites da ação devem ser definidos para controlar o tempo e o esforço gastos na busca de erros aleatórios de configuração.<sup>13</sup> As imagens de verificação criam um registo de garantia de qualidade e educam a equipa sobre práticas de tratamento e incertezas geométricas. É provável que grandes erros de *setup* sejam detetados com imagens frequentes, mesmo quando estratégias formais de correção não foram adotadas. Com imagens de verificação, intervenções para reduzir erros podem ser implementadas mais cedo do que o habitual, levando a uma melhoria geral na qualidade do tratamento.<sup>42</sup>

O tratamento para Radioterapia externa é baseado na anatomia apresentada na TC de planeamento (com ou sem modalidades de imagem adicionais), esta representa um

único momento no tempo. Ao longo das sessões de tratamento, a posição das estruturas relativamente ao campo de tratamento pode ser diferente devido a variações na posição do doente e movimento interno de órgãos.<sup>12</sup>

Um dos focos do *MR-Only* é desenvolver uma metodologia de integração de sinais de imagem de RM num processo para a definição e avaliação de alvos que faz interface com os recursos de imagem volumétricos do CBCT no acelerador linear.<sup>12</sup>

A dose extra administrada ao doente por imagens mais frequentes, poderá ser uma preocupação, no entanto parece clinicamente insignificante no contexto da radioterapia, situando-se entre os 0.5 a 4 cGy, dependendo da qualidade de imagem desejável.<sup>13,42</sup>

As tecnologias de imagem volumétrica e temporal permitem que as incertezas de movimento e de *setup* dos órgãos sejam monitorizadas e controladas durante o tratamento, aumentando a exatidão, precisão e a qualidade geral na administração de tratamento de Radioterapia.<sup>42</sup>

Embora os avanços tecnológicos na imagem guiada tenham o potencial para melhorar os resultados clínicos, não existe uma tecnologia ou estratégia apropriada para todos os cenários clínicos, como a alteração de volumes ou movimentos de órgãos.<sup>42</sup>

### 3.6.1 CBCT

O CBCT foi desenvolvido no final dos anos 1990 e introduzido na prática clínica em Radioterapia no início dos anos 2000.<sup>45</sup> Existe um grande número de vantagens que apontam para a aquisição de imagens de CT previamente ao tratamento, como ter informação 3D, melhor visualização de tecidos quando comparado com imagens radiográficas 2D e a comparação direta da imagem TC adquirida pré-tratamento com a imagem de TC adquirida durante o planeamento. Para adquirir estas imagens existem duas hipóteses: a utilização de raio-X de kV ou utilizando MV do campo de tratamento.<sup>12</sup> No LINAC, a instalação de um tubo de raio-X montado num braço retráctil e de um largo painel detetor de raio-X kV no lado oposto foi uma das soluções encontradas para a obtenção de imagens (fig. 3.13). O tempo de rotação de uma *gantry* de um LINAC é muito inferior ao da *gantry* de um anel de TC e faz com que se obtenha uma imagem de CBCT kV.<sup>12</sup>



Figura 3.11 Acelerador linear com braços retrateis ampola de e detetor raio-X kV

O CBCT de kV permite a reconstrução de imagens volumétricas de alta resolução, através do método *back-projection* de centenas de radiografias bidimensionais, obtidas a partir da informação recolhida durante uma rotação da gantry.<sup>13</sup> O eixo de aquisição destas imagens é ortogonal ao do campo de tratamento.<sup>12</sup> Este sistema fornece FOV grandes, no sentido longitudinal (superior-inferior) dimensões superiores a 25cm e axial de 26,40 e 50cm. Resolução espacial na ordem dos 500 $\mu$ m pode ser reconstruída, dando detalhes do posicionamento do doente.<sup>13</sup>

As imagens resultantes são de excelente detalhe espacial com contraste moderado de tecidos moles. Dependendo da localização anatómica, as imagens de tecido mole são úteis para guiar nos tratamentos.<sup>46</sup>

Para o CBCT MV, a fonte de MV do LINAC e o *electronic portal imaging device* (EPID), atualmente utilizado para medir a dose através imagens portal (dosimetria *in-vivo*), são usados para gerar imagens. O uso do feixe de tratamento para gerar imagens é apelativo porque não implica a aquisição de hardware adicional e a imagem é obtida numa geometria coincidente com a do tratamento. As imagens são reconstruídas num conjunto de 180 projeções de vários ângulos em torno do doente. Para o CBCT é utilizado um *array* detetor 2D, sendo adquirido num painel plano. O conjunto de dados reconstruídos é uma imagem 3D sem artefactos. A imagem 3D pode ser dividida em qualquer plano para visualização 2D.<sup>46</sup>

As imagens volumétricas têm como vantagem adicional serem comparativamente mais fáceis de avaliar do que radiografias de projeção, quer sejam usadas energias MV ou kV. Apesar das inúmeras vantagens, o CBCT kV apresenta algumas debilidades como a qualidade de imagem quando comparada com a TC convencional utilizada no processo de planeamento.<sup>13</sup>

### 3.7 Registo de imagem em radioterapia

Em geral, volumes de imagem obtidos através de fontes diferentes, não combinam geometricamente. Variações na posição do doente e diferentes resoluções e contrastes tornam quase impossível a tarefa de fundir com precisão, a informação das imagens. Portanto é necessário transformar um volume em relação ao outro, isto é, num quadro de coordenadas comum. Esse processo é conhecido com o registo de imagem. Para realizar o registo de imagem, diferentes recursos comuns dessas imagens podem ser utilizados, sendo esses procedimentos de registo classificados com base em nove critérios diferentes: a dimensão, a natureza de base do registo, a natureza da transformação, o domínio da transformação, a interação, a otimização do procedimento, as modalidades envolvidas, o sujeito e o objeto em estudo.<sup>10</sup>

O registo de imagem é essencial em todas as etapas do processo do tratamento, desde o planeamento até à administração da dose.<sup>13</sup> Existem potenciais vantagens em incluir o registo de imagens no processo de planeamento do tratamento.<sup>47</sup> Esta prática, muitas vezes erroneamente chamada de fusão, é que determina a transformação geométrica (translação, rotação, deformação) que mapeia as coordenadas entre pontos idênticos em diferentes estudos de imagem.<sup>10,12,22</sup> Com esse mapeamento, a informação pode ser transferida entre estudos e registada de diferentes maneiras.<sup>10</sup> O registo de várias modalidades de imagem com finalidade de definir volumes-alvo e órgãos em risco é altamente desejável.<sup>10</sup> O registo de imagem tridimensional é um processo computadorizado capaz de combinar as informações espaciais 3D das diferentes modalidades de imagens utilizando marcos anatómicos externos ou internos, sendo a sua utilização inestimável num departamento de Radioterapia.<sup>10,12</sup>

O registo de imagens RM e TC apresenta um erro na ordem de 1-2mm. A magnitude desse erro não depende apenas da técnica utilizada no registo, mas também da especificidade do local a tratar.<sup>22</sup> Estes erros produzem desvios sistemáticos na delimitação que podem levar a uma subdosagem no alvo ou a um aumento de dose nos OR adjacentes.<sup>48</sup>

O processo de registo de imagem pode ser automático ou manual. Nos dois casos, os parâmetros são repetidos até encontrar um otimizador que seja o ideal.<sup>10</sup>

#### 3.7.1 Registo automático

Os sistemas comerciais fornecem uma ferramenta de registo automático, no qual um programa de computador alinha as modalidades de imagem. Os algoritmos atuais usam técnicas de informação mútua, examinando as distribuições de densidade do voxel. As

crecentes velocidades de computação permitem que essas técnicas produzam resultados em menos de 1 minuto.

Os *softwares* de registo moderno permitem definir um volume de interesse, de forma a restringir o volume dentro do qual o método automatizado funcionará.<sup>49</sup>

### 3.7.2 Registo manual

No registo manual, existe um conjunto de ferramentas interativas que permitem ao usuário realizar várias transformações de imagem e visualizar os resultados em tempo real, baseando-se em referências anatómicas. Neste caso, o otimizador é o ser humano. Quanto mais referências anatómicas forem identificadas em cada modalidade, menor será a probabilidade de erro devido à localização inexata de uma referência individual.<sup>10,49</sup>

Embora as ferramentas de registo manual apenas permitam rotações e translações, estas podem também ser usadas para inicializar registos automáticos mais complexos.<sup>10</sup>

### 3.7.3 Transformações geométricas

A tarefa fundamental do registo de imagem é encontrar a transformação geométrica,  $T$ , que mapeia as coordenadas de um ponto no estudo  $A$ , nas coordenadas do ponto correspondente no estudo  $B$ . Em geral, essa transformação pode ser escrita como

$$x_B = T(x_A, \{\beta\}),$$

onde  $x_A$ , é a coordenada do ponto no estudo  $A$ ,  $x_B$  é a coordenada do mesmo ponto anatómico no estudo  $B$  e  $\{\beta\}$  é o conjunto de parâmetros de transformação.<sup>10</sup> O resultado do processo de registo de imagem consiste nos parâmetros  $\{\beta\}$  para um par específico de imagens. O número de parâmetros necessários para determinar a transformação depende da forma de  $T$ , que por sua vez depende do local clínico, da aplicação clínica e das modalidades envolvidas. No caso ideal, onde o doente está posicionado na mesma posição nas diferentes modalidades de imagem e em que a escala e o centro dos sistemas de coordenadas coincidem,  $T$  é simplesmente uma transformação de identidade  $I$  e  $x_A = x_B$  para todos os pontos nos dois estudos de imagem. Infelizmente, é mais comum encontrar diferenças de posicionamento do doente entre diferentes imagens, sendo necessárias transformações mais sofisticadas.<sup>10</sup>

Para situações onde a anatomia de interesse pode ser movimentada como uma estrutura rígida, o conjunto de parâmetros consiste em três ângulos rotacionais ( $\theta_x$ ,  $\theta_y$ ,  $\theta_z$ ) e três translacionais ( $t_x$ ,  $t_y$ ,  $t_z$ ). A transformação de uma estrutura rígida pode ser escrita da seguinte forma:

$$x_B = T_{rigid}(x_A, \{\beta\}) = A x_A + b,$$

onde  $A$  é a matriz 3x3 rotação e  $b$  o vetor de translação 3x1. Numa matriz pode ser escrito assim:

$$\begin{bmatrix} X_B \\ Y_B \\ Z_B \end{bmatrix} = [A] \begin{bmatrix} X_A \\ Y_A \\ Z_A \end{bmatrix} + [b]$$

Se as escalas de dois conjuntos não são idênticas, é necessário também incluir o fator escala ( $s_x, s_y, s_z$ ) dentro da matriz  $A$ . As transformações rígidas e de escala são casos especiais da transformação mais geral de transformações afim. Uma transformação afim total inclui parâmetros de rotação, translação, escala e *shear*. Na transformação afim, apenas as linhas retas são mantidas.<sup>10</sup>

A suposição de um movimento rígido global da anatomia é frequentemente errada, especialmente em locais que não sejam a cabeça. Diferenças na posição do doente, do enchimento dos órgãos e movimentos fisiológicos não controlados confundem o uso de uma única transformação afim para registar duas imagens. Nalguns casos onde o movimento local rígido pode ser assumido, é possível usar uma transformação rígida ou afim para registar sub-volumes de duas imagens.<sup>10</sup>

#### 3.7.3.1 Fusão de informação

A motivação para o registo de imagens é poder mapear informações derivadas de um estudo para outro ou combinar/fundir diretamente imagens para criar meio que contenha as características relevantes de cada modalidade.<sup>10</sup>

Existe uma variedade de técnicas que permite a fusão de informação, incluindo o uso de sobreposições, pseudo-colorações e mudanças nas escalas de cinzentos. Estas técnicas permitem definir estruturas usando ambas as imagens simultaneamente.<sup>10</sup>

#### 3.7.3.2 Validação

É importante validar os resultados do registo de fusão de imagens, antes de tomar decisões clínicas. Para este fim, a maioria dos sistemas fornecem ferramentas numéricas e visuais. Independentemente do resultado de qualquer técnica numérica usada, que pode ser apenas um número, é importante que o clínico aprecie o quão corretamente a informação tridimensional definida num estudo é correspondente a outro.<sup>10</sup>

De forma a comparar e a verificar se as estruturas anatómicas correspondem em ambas as imagens, podem sobrepor-se as imagens com a ajuda de várias técnicas de visualização.<sup>10</sup>

Na prática, a precisão do processo de registo de imagens depende de vários fatores. No registo multimodal de dados de PET / CT / RM no cérebro, é possível alcançar um

registo com uma precisão na ordem do tamanho de 1 voxel. Fora da cabeça muitos fatores confundem a precisão do nível de um único voxel, tais como distorções geométricas e de intensidade provocadas pela máquina, além de mudanças drásticas na anatomia do doente com perda ou ganho de tecido. No entanto, a precisão ao nível de alguns voxels é certamente possível em muitas situações.<sup>10</sup>

## 4 - METODOLOGIA

### 4.1 Desenho do estudo e caracterização da amostra

Foi utilizado um modelo de pesquisa quantitativo. Pretendeu-se um estudo observacional descritivo, não existindo qualquer intervenção ou manipulação das variáveis por parte do investigador principal.

O estudo pressupõe uma amostragem não-probabilística através do processo de amostragem por conveniência. Na amostra do estudo foram incluídos 13 doentes com tumor cerebral e 15 doentes com tumor retal, num total de 28 doentes seguidos no Serviço de Radioterapia do Centro Clínico Champalimaud, de outubro de 2019 a junho de 2020.

Este recrutamento foi realizado desde que os doentes cumprissem os critérios de elegibilidade e que aceitassem participar no estudo. Utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: doentes com idade superior ou igual a 18 anos, que realizaram uma TC e uma RM aquando do planeamento em Radioterapia, com capacidade de compreensão, expressão escrita e capacidade de fornecer consentimento informado. Como critérios de exclusão: a incapacidade do doente na realização da TC e da RM por completo, doente que apresente vontade própria em abandonar o estudo, doente que possua próteses metálicas na zona de aquisição de imagem e que possua um défice de compreensão ou de produção foniátrica, incapaz de manifestar compreensão do consentimento informado.

Os doentes com tumor cerebral fizeram 1,3,5, 20 ou 30 sessões de Radioterapia, enquanto que, os doentes com tumor de reto, 10 fizeram 25 sessões e 5 fizeram 5 sessões. O número de sessões de tratamento depende da abordagem terapêutica escolhida.

A todos os doentes foi pedido que comparecessem no Serviço de imagiologia antes da hora definida para o seu planeamento, para realizarem uma consulta/reunião com o investigador principal, onde era apresentado o estudo ao doente ou representante legal e a um acompanhante (caso existisse) e quais os seus objetivos.

Os doentes que aceitaram participar no estudo assinaram o consentimento informado, criado para o efeito, (Ver Anexo I). Foi obtida previamente a aprovação da Comissão de Ética da Fundação Champalimaud (Ver Anexo II).

A variável em estudo consiste nos desvios observados no registo rígido automático entre as imagens de CBCT, e as imagens de TC de planeamento e com as imagens da TC sintética adquiridas durante o planeamento.

## 4.2 Aquisição das imagens

Os doentes começaram por ser posicionados na posição de tratamento, tanto na TC como na RM. Todos os doentes com tumor cerebral usaram uma máscara de imobilização da Q-fix<sup>®</sup> (*Assure™ open view split U-frame*) e um apoio cervical (*moldcare<sup>®</sup> cushion 20x35cm*) colocado sobre um suporte (*Silverman Q2 Head Support*) (Ver anexo III). Dos 15 doentes de reto, 14 foram posicionados em decúbito ventral sobre o apoio *SofTouch™ Elite Bellyboard* (Ver anexo IV), o doente restante, por não tolerar o posicionamento ventral, foi posicionado em decúbito dorsal com o *Combifix™* (Ver anexo V). Todos estes suportes são considerados seguros e compatíveis com a RM, pois não contém metal, nem são feitos com fibra de carbono.

O planeamento iniciou-se com a aquisição de imagens de TC de planeamento no equipamento Philips<sup>®</sup> *Brilliance CT Big Bore Oncology*, com a função *DoseRight*. Esta função sugere automaticamente o valor de mAs de cada doente baseado num programa automático que usa uma sobreposição para atingir um nível constante de ruído de imagem. O resultado é uma economia geral da dose administrada ao doente. As características dos protocolos de aquisição para as diferentes patologias podem ser encontradas na tabela 4.1:

Tabela 4.1- Parâmetros de aquisição da TC de planeamento

Parâmetros	Cerebral	Retal
Tensão do tubo (kV)	120	120
Exposição (mAs)	450	250-450
Pitch	0,44	0,81
Colimação(mm)	16x0,75	16x1,5
Espessura de corte(mm)	1	2
Matriz	512x512	512x512

A RM de planeamento é adquirida num equipamento Philips<sup>®</sup> 1,5T *Ingenia* adaptado com a configuração oncológica RM-RT. São utilizados protocolos de aquisição próprios para o fluxo de trabalho de Radioterapia, mesa plana com possibilidade de indexação de acessórios, lasers externos, bobines e suportes dedicados. Para além da aquisição das sequências de planeamento para delimitação de estruturas foi adquirida uma sequência adicional, denominada de *MRCAT* que permite a criação de uma TC sintética e consequentemente a realização da técnica *MR-only*.

Para a criação da TC sintética baseada na RM, uma radiofrequência cartesiana tridimensional (3D) FFE de duplo eco foi adquirida em menos de 5 minutos, com os parâmetros indicados na tabela 4.2:

Tabela 4.2 - Parâmetros de aquisição da RM para criação da TC sintética

<b>Parâmetros</b>	
<i>FOV</i>	552 x 552 x 300 mm <sup>3</sup>
TE	1.2/2.5 ms
TR	3.9 ms
<i>Flip angle</i>	10°
Codificação frequência	284 x 281 x 120
Matriz aquisição	1.05 x 1.05 x 2.5 mm <sup>3</sup>
Largura de banda	1083 Hz/px

Foi realizada uma reconstrução de Dixon, obtendo-se imagens 3D em fase, gordura e água (fig. 4.1). As imagens em fase e em água são usadas como entrada para o cálculo de máscara corporal. É utilizado um modelo de osso pélvico com base nas imagens em água para determinar a posição inicial. O resultado é movido para a imagem em fase, sendo adicionado o modelo de estrutura do corpo. Por fim, é feita a adaptação para o contorno final do corpo e é gerada a máscara corporal. As imagens em água e em gordura são usadas para a classificação dos tecidos moles (músculo e tecido gordo) em cada voxel dentro da máscara corporal. A inicialização da segmentação óssea é semelhante à adaptação do contorno corporal. Ajuste fino do modelo ósseo com imagem em fase, devido à distinção do osso e da gordura. A máscara óssea da segmentação óssea é assim gerada. Dentro da máscara óssea gerada, os voxels com intensidade do sinal em fase abaixo do limite são classificados como osso compacto. Para cada classe de tecido é atribuído um valor de Hounsfield. Estes valores têm uma escala dinâmica, correspondendo com as unidades de Hounsfield da TC original. Este algoritmo automático de pós processamento permite-nos a criação da TC sintética a partir das imagens adquiridas na RM.

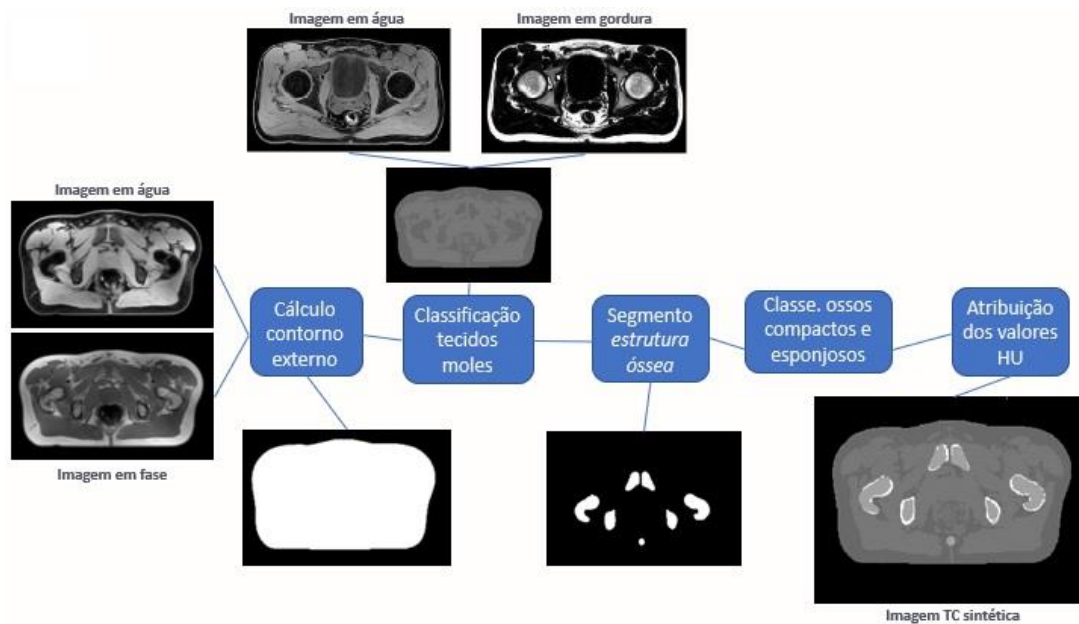


Figura 4.1 Visão geral do algoritmo para obtenção da TC sintética

Após a criação da TC sintética (exemplos em fig. 4.2 e 4.3) e aquisição de todas as imagens de planeamento necessárias, a delimitação das estruturas (volume-alvo e órgãos em risco) foi efetuada pelo médico Radioncologista nas imagens de RM e TC. Foi realizado um planeamento dosimétrico na TC de planeamento original e na TC sintética. Ambos os planos foram verificados e analisados, seguindo o controlo de qualidade e a aprovação. Seguiu-se a realização do tratamento, baseado nas imagens de TC planeamento original, com imagem *online* de CBCT de verificação diária para todas as sessões de tratamento.



Figura 4.2 TC sintética cerebral



Figura 4.3 TC sintética retal

O CBCT foi adquirido antes de cada tratamento de forma a verificar a posição correta do doente e dos volumes-alvo. O modo de aquisição do CBCT varia consoante a localização anatómica a estudar. Para doentes cerebrais foi utilizado o protocolo de cabeça. Enquanto que para doentes com tumores retais foi utilizado o protocolo pélvico. Os parâmetros de aquisição dos protocolos são apresentados na tabela 4.3:

Tabela 4.3 - Parâmetros de aquisição do CBCT

Parâmetros	Cabeça	Pélvis
Tensão do tubo (kV)	100	125
Exposição (mAs)	150	1080
Rotação da gantry (°)	200	360
Modo de aquisição	<i>Full-fan</i>	<i>Half-fan</i>

### 4.3 Método de registo de imagens

O registo das imagens foi realizado no sistema *Velocity<sup>tm</sup>* da Varian<sup>®</sup> versão 4.0.

Antes do registo das imagens, foi definida uma *clipbox* na região de interesse. Nos doentes com tumores cerebrais a *clipbox* foi ajustada à calote craniana em todas as direções (fig. 4.4). Já nos doentes com tumores de reto a *clipbox* definida tinha como limite crânio-caudal, o limite superior do sacro e o limite inferior da sínfise púbica; na

orientação ântero-posterior o limite anterior da sínfise púbica e o limite posterior do sacro; e os limites laterais, o limite externo das cabeças dos fêmures (fig.4.5).



Figura 4.4 Volume de interesse "*clipbox*" cabeça



Figura 4.5 Volume de interesse "*clipbox*" pélvis

As modalidades de imagens foram sobrepostas manualmente e foi aplicada a funcionalidade de registo automático (fig. 4.6). Em primeiro lugar, fez-se o registo automático semi-rígido (registo baseado nos ossos, mas que tem em conta também os

tecidos moles) das imagens da TC de planeamento e da TC sintética com um CBCT inicial do tratamento, com um CBCT a meio do tratamento e com o último CBCT. Caso o doente apenas fizesse uma sessão o registo seria apenas nesse momento. As imagens de CBCT foram definidas como imagens primárias (imagens alvo nas quais vão ser registadas as outras imagens), a TC de planeamento e a TC sintética foram definidas como imagens secundárias. Este procedimento foi realizado para ambas as estruturas em estudo. Com base nos resultados do registo anterior, foi feito o reajuste da origem das imagens de TC de planeamento e da TC sintética pois as coordenadas (linha e coluna) de ambas as imagens não coincidiam. Este reajuste consiste em reamostragem das TC no sistema de coordenadas (origem) do CBCT, de forma a ter a TC de planeamento e a TC sintética com a mesma origem. Por fim, estas imagens foram sobrepostas, com base no registo feito com o CBCT e realizou-se o registo automático das imagens de TC de planeamento reamostrada com a TC sintética reamostrada (exemplo fig. 4.7 e 4.8).

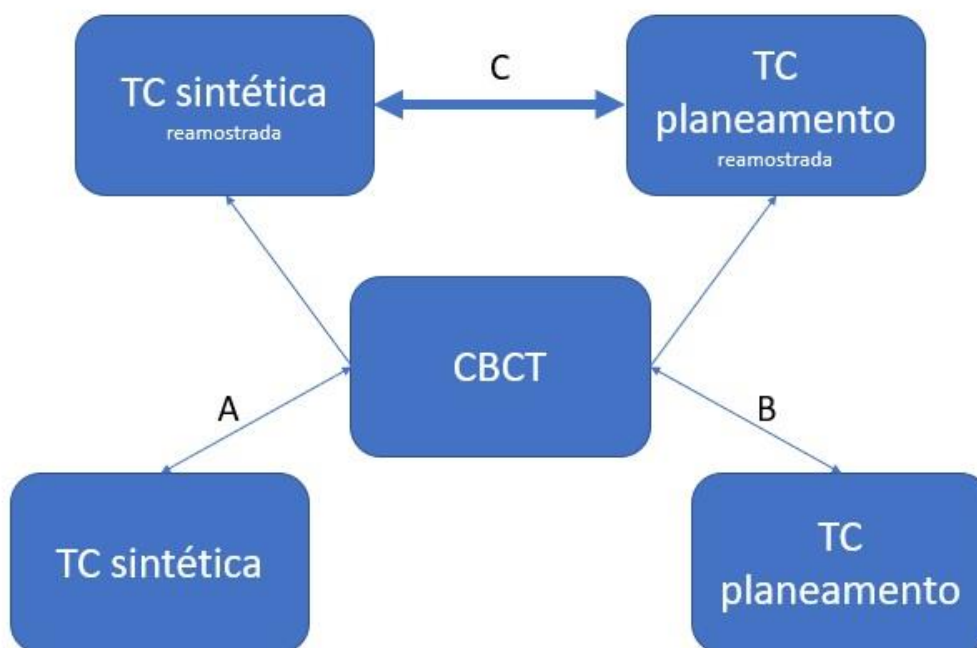


Figura 4.6 Método de obtenção dos dados relativos aos desvios entre a TC sintética e a TC planeamento. Primeiro, TC sintética registada com CBCT (A) e TCplaneamento registada com CBCT (B). O resultado destes registos permite criar uma TC sintética reamostrada e uma TC planeamento reamostrada. Por fim, é realizado o registo entre as duas imagens reamostradas, que indica os erros entre elas (C).

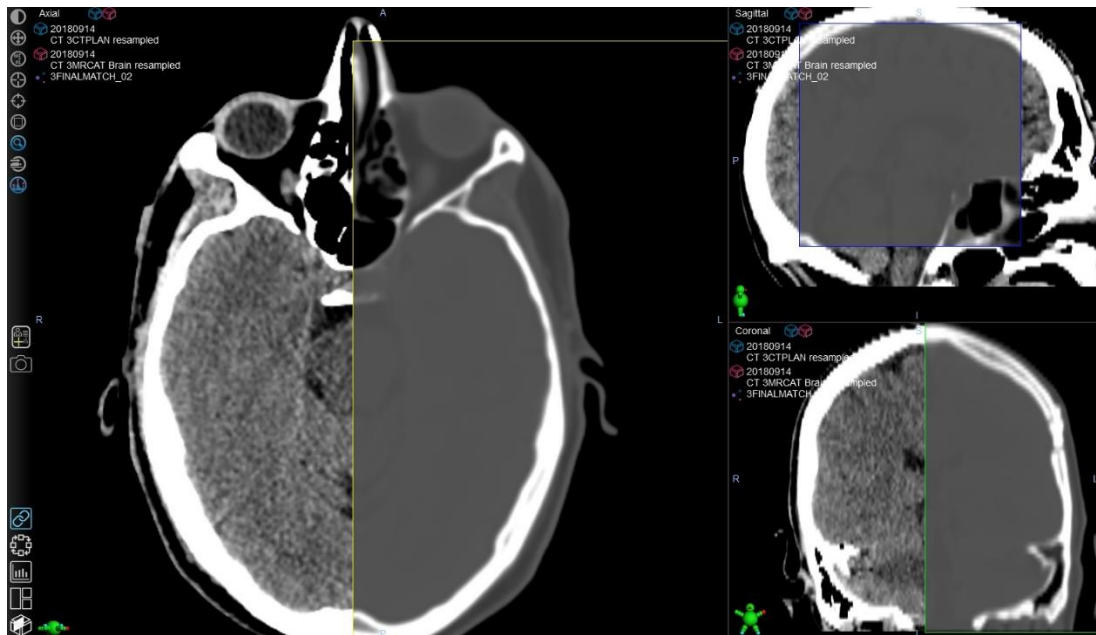


Figura 4.7 Registo imagem cerebral da TC de planeamento com a TC sintética

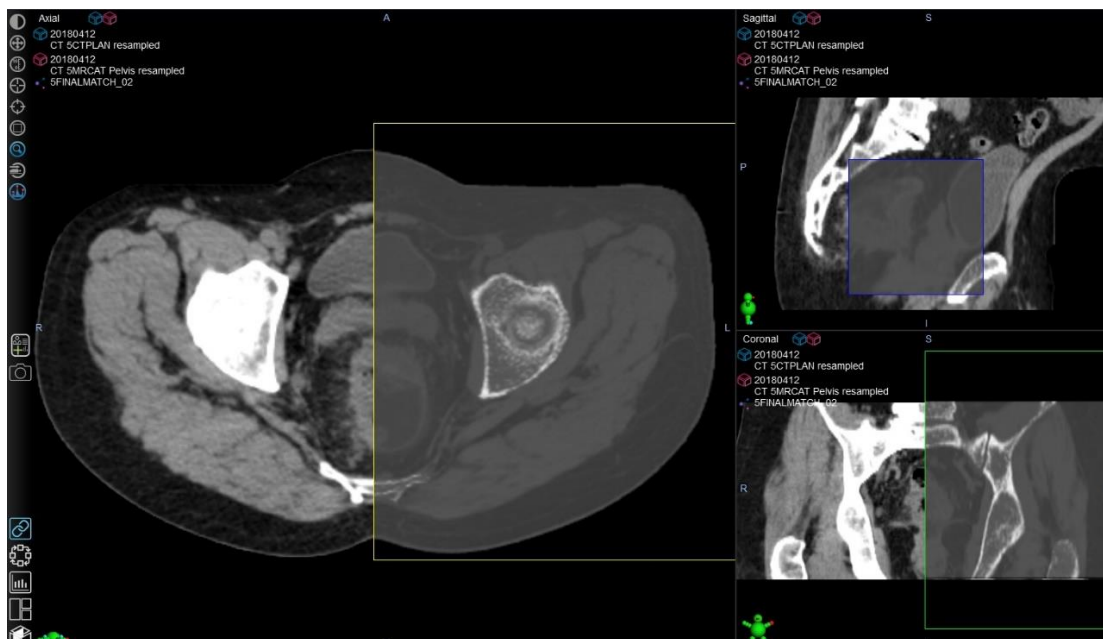


Figura 4.8 Registo imagem retal da TC de planeamento com a TC sintética

Após verificação visual, obtiveram-se os valores dos registos. O método utilizado foi a solução encontrada para a obtenção de resultados, tendo em conta as ferramentas de registo disponíveis na clínica.

Dos registos obtiveram-se valores translacionais ( $t_x$ ,  $t_y$ ,  $t_z$ ) e rotacionais ( $\theta_x$ ,  $\theta_y$ ,  $\theta_z$ ). Os desvios obtidos foram analisados e as diferenças entre ambas as imagens foram

observadas visualmente. De forma, a validar o registo entre as imagens e diminuir o erro provocado pelo método, foi também calculada a média dos 3 desvios obtidos em cada doente.

#### **4.4 Ferramenta de análise de dados**

Os resultados pertinentes obtidos para as variáveis do estudo foram registados numa base de dados e processados pelo *software Excel - Microsoft Office Professional Plus 2016* versão 18.2005.1191.0, sendo efetuada análise estatística dos mesmos no programa *SPSS® para Windows*, versão 26.0.

A caracterização e descrição da amostra foram efetuadas através dos quartis (1º, mediana e 3º), do valor máximo e mínimo, da média e do desvio-padrão. Para testar se as medianas dos dados são estatisticamente diferentes de 0, utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. Para comparar os desvios entre a estrutura rígida cabeça e não rígida reto, foi realizado a comparação estatística do valor absoluto dos desvios obtidos entre a TC de planeamento e a TC sintética, sendo utilizado o teste estatístico não paramétrico U de Mann-Whitney. Em todos os casos foi considerado um nível de significância de 5%.



## 5 - RESULTADOS

### 5.1 Reto

Neste estudo foram analisados 80 registos de imagens entre a TC planeamento reamostrada e TC sintética reamostrada, sendo que 45 foram feitos na estrutura não rígida do reto (gráfico 5.1 e 5.2). Obtiveram-se desvios translacionais e rotacionais.

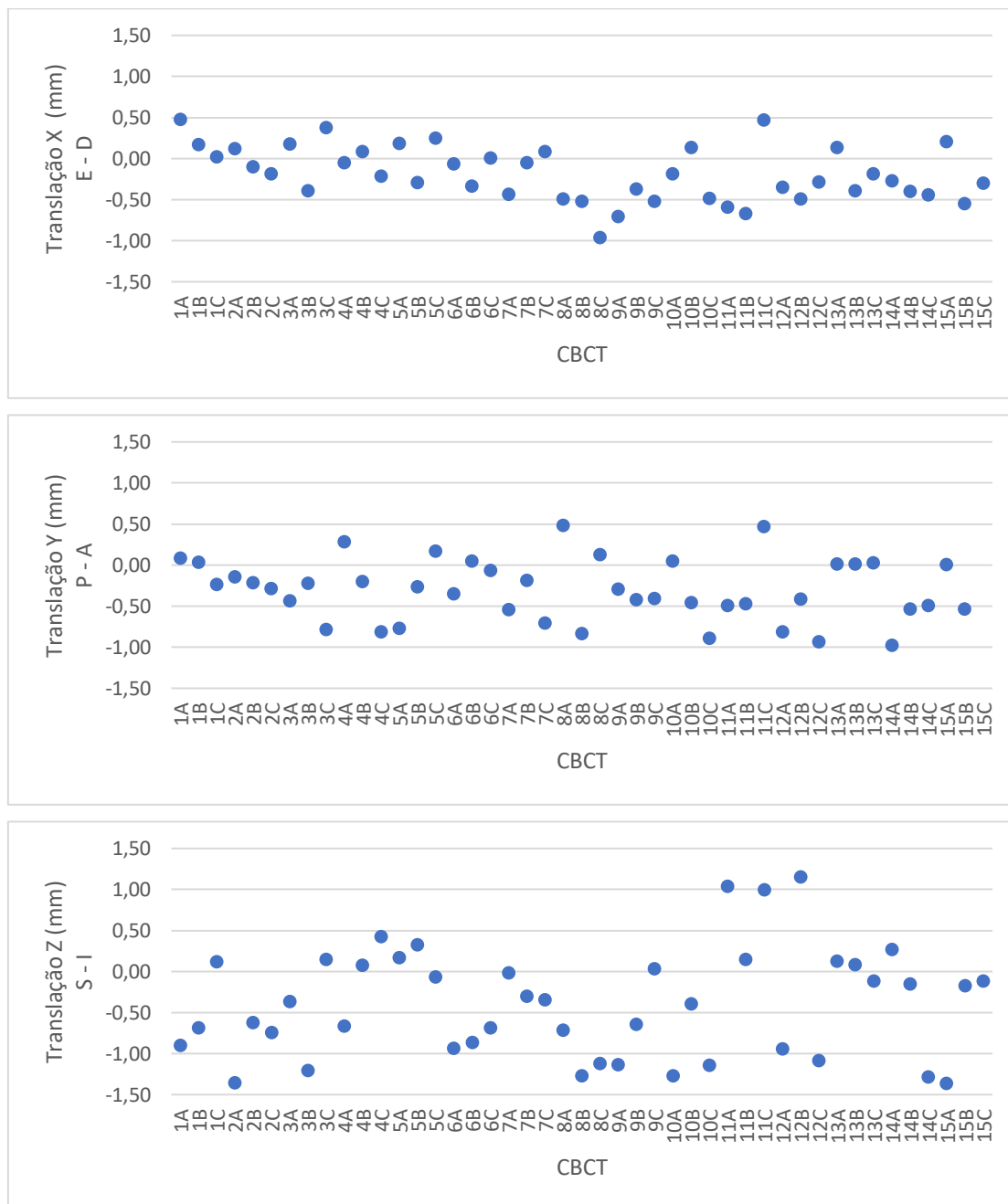


Gráfico 5.1 Variação translacional (X, Y e Z), da diferença entre a TC de planeamento e a TC sintética para 15 doentes diferentes com cancro do reto (3 frações), utilizando 45 registos. X= lateral (sentido Esq. -Dta.), Y= vertical (sentido Post. – Ant.) e Z= longitudinal (sentido Sup. – Inf.).

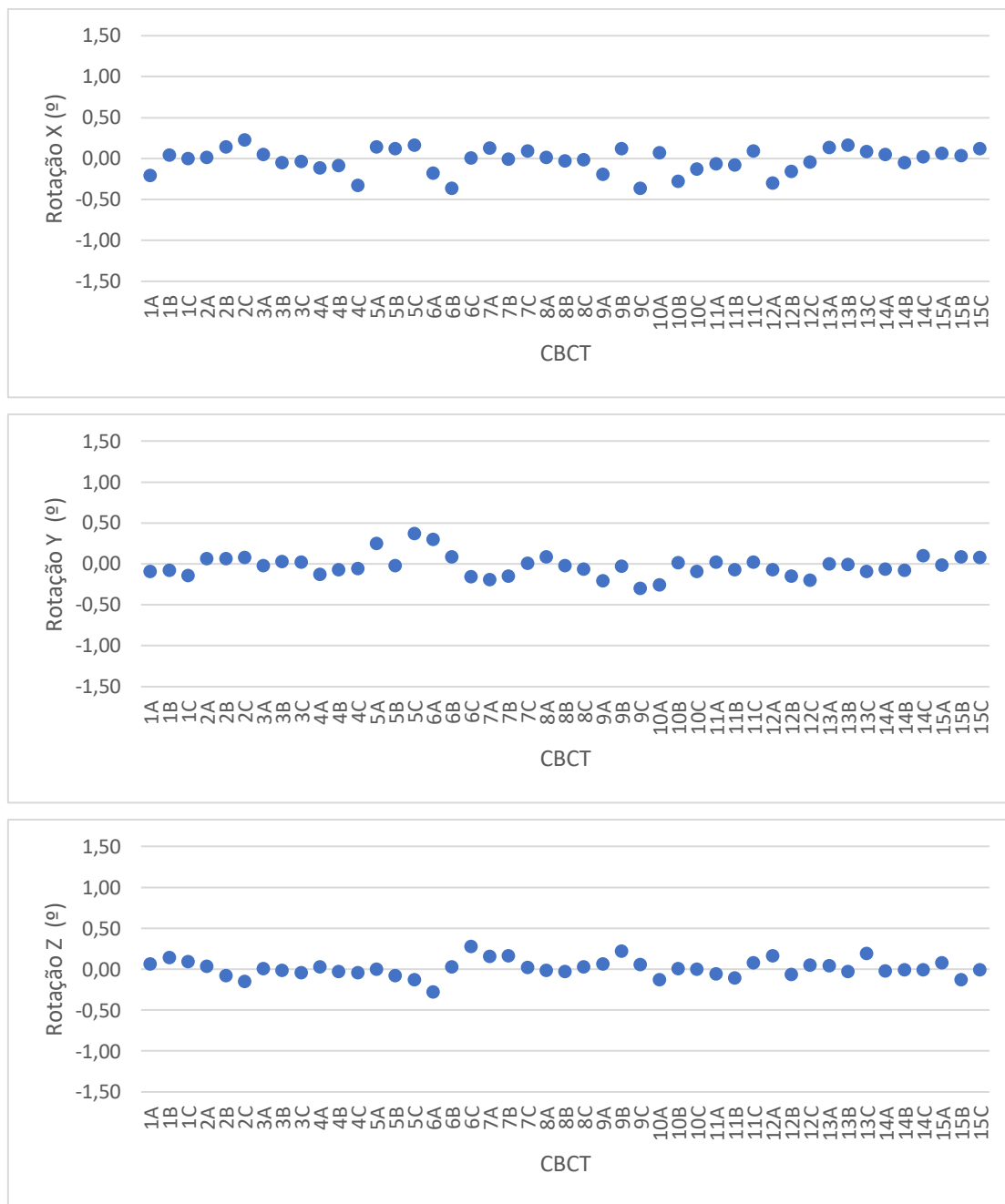


Gráfico 5.2 Variação rotacional (X, Y e Z), da diferença entre a TC de planeamento e a TC sintética para 15 doentes diferentes com cancro do reto (3 frações), utilizando 45 registos. X= pitch, Y= yaw e Z= roll

A tabela (ver anexo VI) resume os valores obtidos através do registo de imagem entre a TC sintética e a TC de planeamento, em estruturas anatómicas não rígidas como o reto, para todos os eixos translacionais e rotacionais, nos três momentos de comparação com o CBCT, para cada doente.

Dos 45 registos efetuados em doentes com tumor do reto verificaram-se os seguintes resultados apresentados na tabela 5.1:

Tabela 5.1 Análise descritiva dos resultados obtidos nos doentes com tumor do reto

Análise	Translação (mm)			Rotação (°)		
	X	Y	Z	X	Y	Z
Mínimo	-0,96	-0,97	-1,36	-0,36	-0,30	-0,28
1º Quartil	-0,44	-0,53	-0,94	-0,10	-0,09	-0,04
Mediana	-0,21	-0,29	-0,36	0,01	-0,02	0
3º Quartil	0,11	0,20	0,11	0,09	0,05	0,06
Máximo	0,48	0,49	1,16	0,23	0,37	0,28
Média	-0,18	-0,30	-0,39	-0,02	-0,02	0,01
Desvio-Padrão	0,33	0,36	0,65	0,15	0,13	0,10

As variações translacionais observadas no eixo X, sentido lateral (-0,96mm a 0,48mm) e no eixo Y, sentido vertical (-0,97mm a 0,59mm), foram de menor, quando comparadas com as variações no eixo Z, sentido longitudinal (-1,36mm a 1,16mm). Estatisticamente a mediana dos desvios translacionais em X, Y e Z é diferente de 0, com *p-value* de 0,001, < 0,001 e 0,001, respetivamente (gráfico 5.3). Apesar de ser estatisticamente diferente de 0, a mediana dos valores obtidos é relativamente baixa e próxima de zero, sendo aceitável clinicamente.

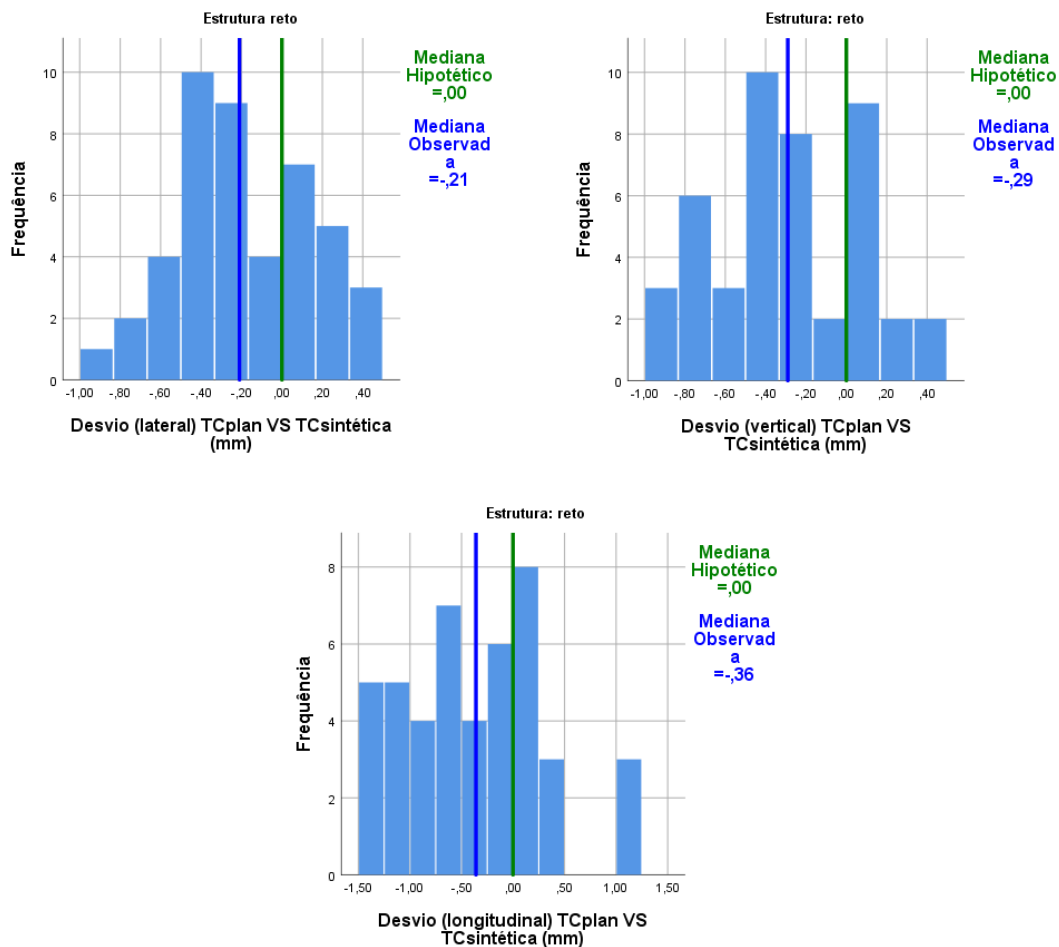


Gráfico 5.3 Frequência e mediana dos desvios translacionais obtidos, no reto (X, Y, Z). X= sentido lateral, Y= sentido longitudinal e Z= sentido vertical.

Para todos os sentidos rotacionais, verifica-se uma média e uma mediana aproximadamente de 0° e um desvio padrão de 0,15°, 0,13° e 0,10° respetivamente. Não há evidências suficientes para concluir que a mediana da população é significativamente diferente de 0, com *p-value* de 0,843, 0,148 e 0,616, respetivamente (gráfico 5.4).

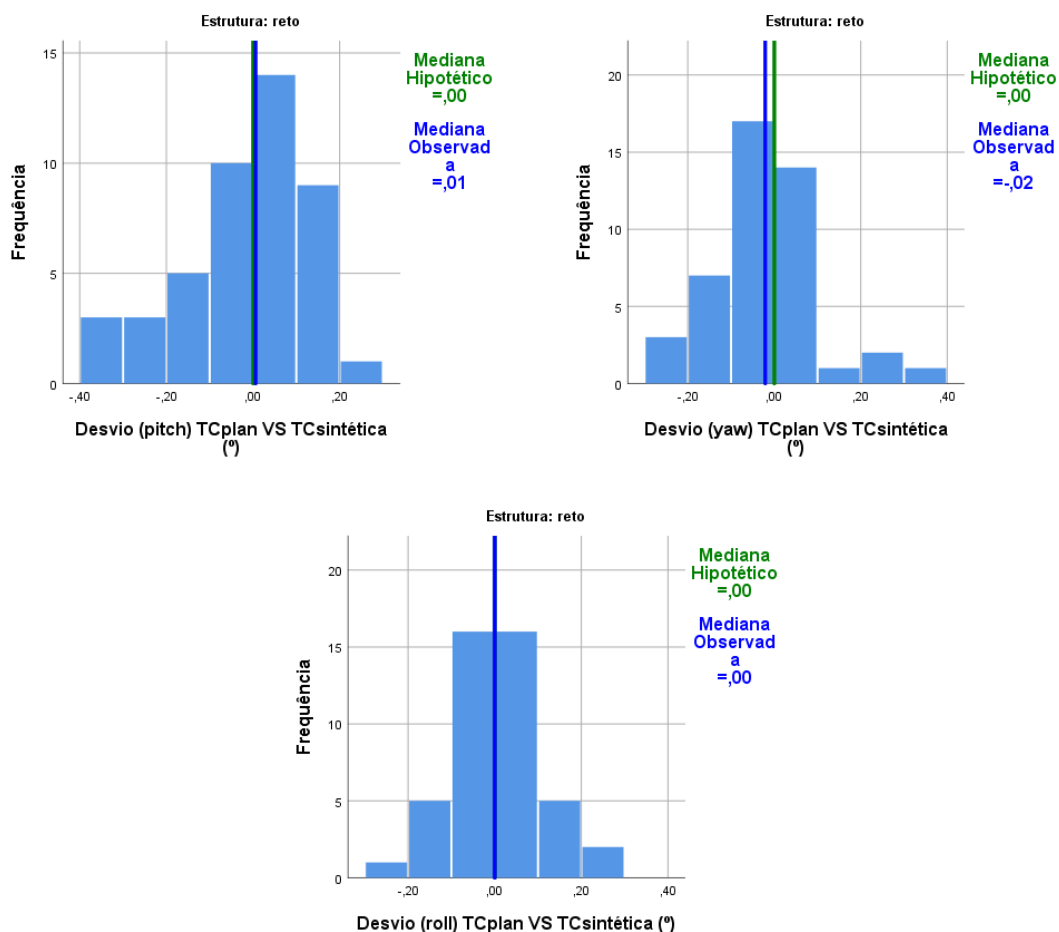


Gráfico 5.4 Frequência e mediana dos desvios rotacionais obtidos, no reto (X, Y, Z). X= pitch, Y= yaw e Z= roll

Os resultados obtidos na estrutura não rígida do reto indicam que a diferença entre o registo das imagens da TC de planeamento e da TC sintética é mínima, sendo sempre inferior a 1,36mm na translação longitudinal e a 1mm nas restantes translações. A variação verificada foi de  $-0,18 \pm 0,33$ mm lateral,  $-0,30 \pm 0,36$ mm vertical e de  $-0,39 \pm 0,65$ mm longitudinal. Nas rotações, obteve-se uma rotação máxima de  $0,37^\circ$ , sendo a variação verificada  $-0,02 \pm 0,15^\circ$  pitch,  $-0,02 \pm 0,13^\circ$  yaw e de  $0,01 \pm 0,10^\circ$  roll. É de verificar que todas as médias e medianas translacionais deram negativo, indicando uma tendência que pode ter sido provocada pelo método ou algoritmo de registo utilizado.

## 5.2 Cérebro

Os resultados observados através da estrutura rígida de cérebro (gráfico 5.5 e 5.6) foram obtidos ao longo de 35 registos efetuados. Os desvios obtidos foram translacionais e rotacionais.

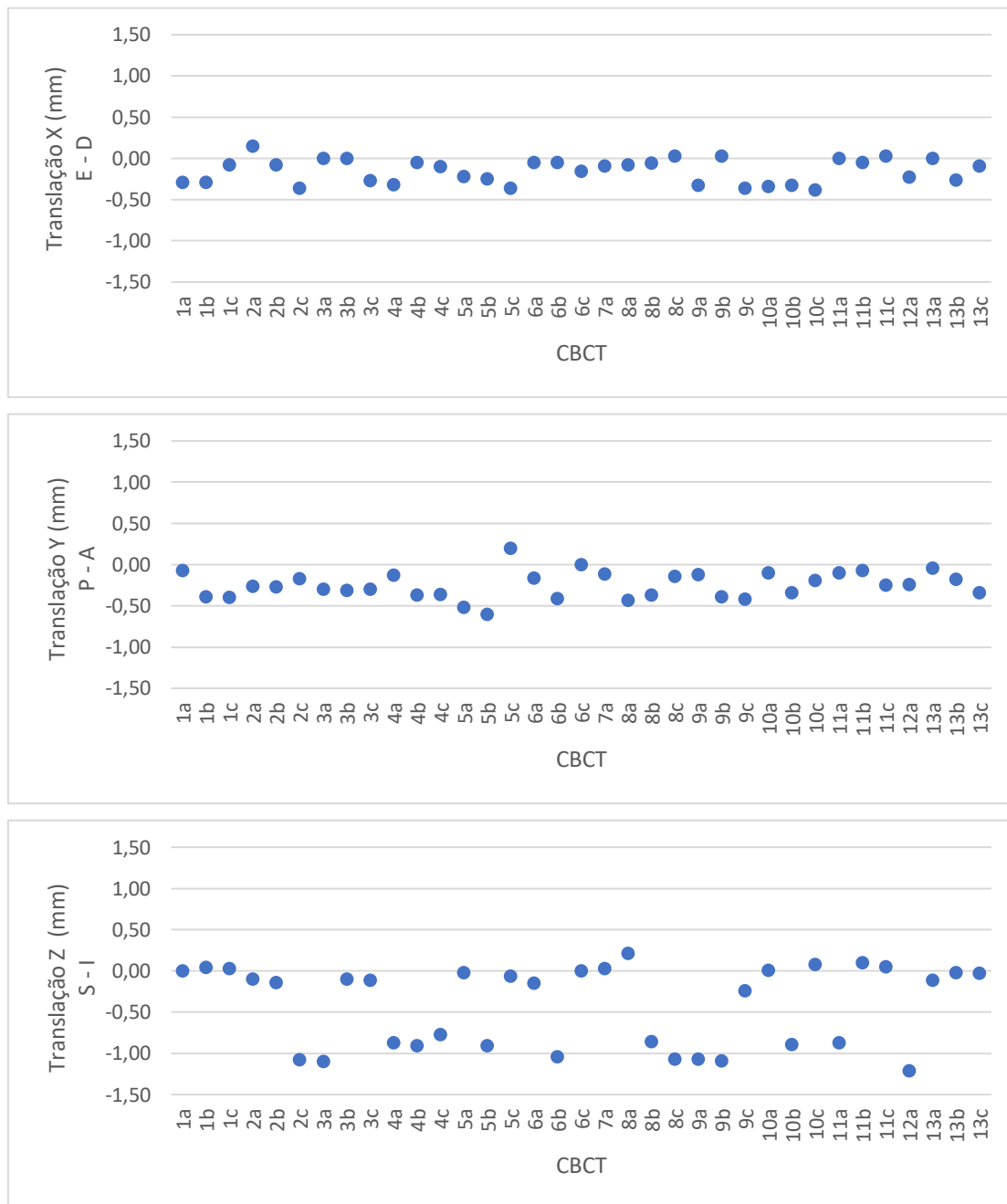


Gráfico 5.5 Variação translacional (X, Y e Z), da diferença entre a TC de planeamento e a TC sintética para 13 doentes diferentes com tumor no cérebro (1 ou 3 sessões), utilizando 35 registos. X= lateral (sentido Esq. -Dta.), Y= vertical (sentido Post. – Ant.) e Z= longitudinal (sentido Sup. – Inf.).

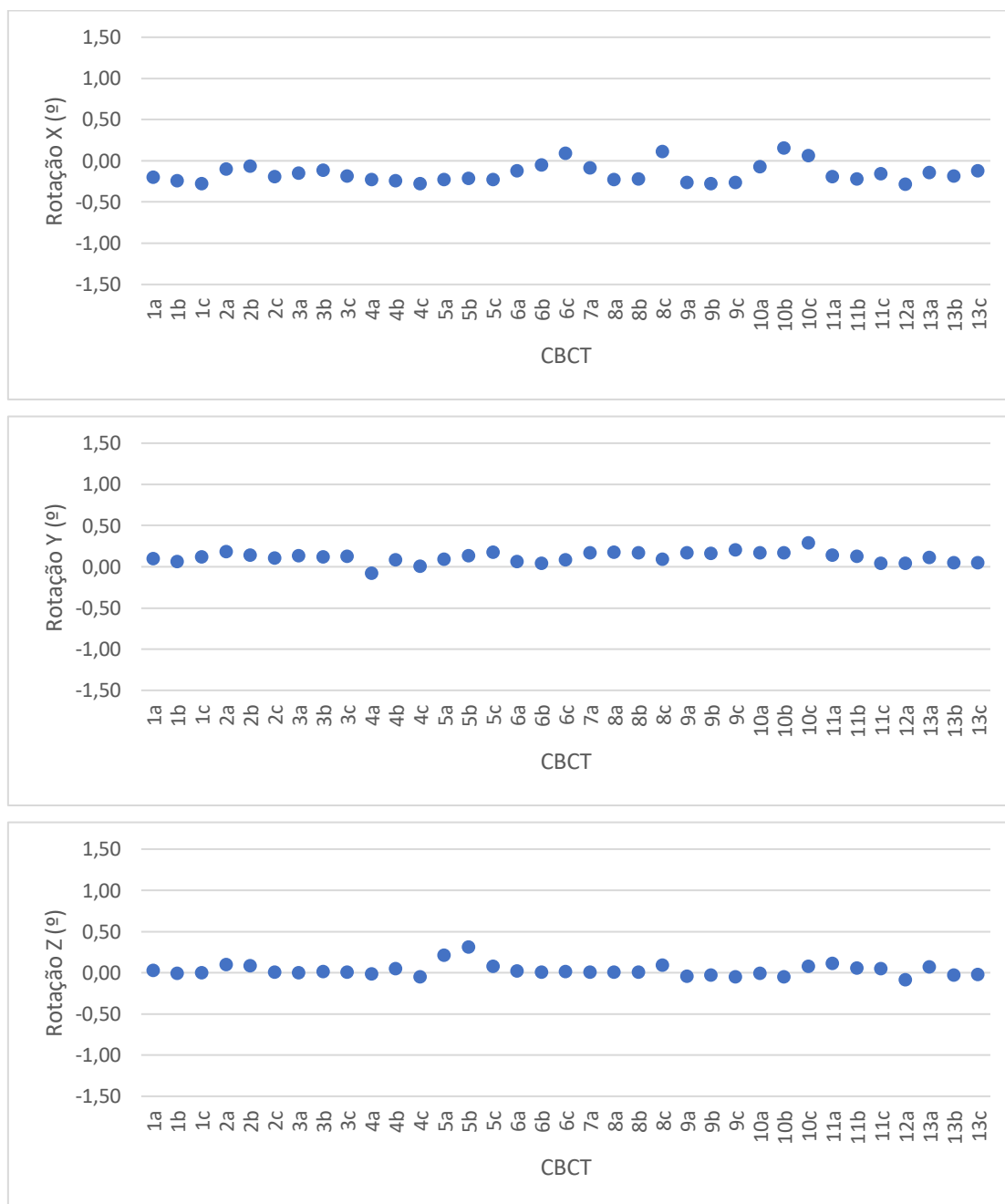


Gráfico 5.6 Variação rotacional (X, Y e Z), da diferença entre a TC de planeamento e a TC sintética para 13 doentes diferentes com tumor no cérebro (1 ou 3 sessões), utilizando 35 registos. X= pitch, Y= yaw e Z= roll

Como forma de poder comparar o impacto do registo em estruturas anatómicas rígidas como o crânio, da TC sintética com a TC de planeamento, foi realizado a mesma análise que a anterior. A tabela (ver anexo VII) resume os valores obtidos, para todos os eixos translacionais e rotacionais, em três ou num único momento de comparação com o CBCT, para cada doente com tumor cerebral.

Dos 35 registos efetuados em doentes com tumor cerebral verificaram-se os seguintes resultados na tabela 5.2:

Tabela 5.2 Análise descritiva dos resultados obtidos nos doentes com tumor no cérebro

Análise	Translação (mm)			Rotação (°)		
	X	Y	Z	X	Y	Z
Parâmetro						
Mínimo	-0,38	-0,60	-1,21	-0,28	-0,08	-0,09
1º Quartil	-0,29	-0,37	-0,91	-0,23	0,06	-0,02
Mediana	-0,09	-0,26	-0,11	-0,19	0,12	0,01
3º Quartil	-0,05	-0,12	0	-0,09	0,17	0,07
Máximo	0,15	0,20	0,21	0,16	0,29	0,31
Média	-0,15	-0,25	-0,41	-0,15	0,11	0,03
Desvio-Padrão	0,15	0,16	0,48	0,11	0,07	0,08

A amplitude da variação translacional entre as duas imagens é maior ao longo do eixo do Z, no sentido longitudinal (-1,21mm a 0,21mm), do que nos restantes eixos X, sentido lateral (-0,38mm a 0,15mm) e Y, sentido vertical (-0,60mm a 0,20mm). Estatisticamente a mediana dos desvios translacionais em X, Y e Z é diferente de 0, com *p-value* <0,001 para todos os eixos (gráfico 5.7). Apesar de ser estatisticamente diferente de 0, a mediana dos valores obtidos é relativamente baixa e próxima de zero, sendo aceitável clinicamente.

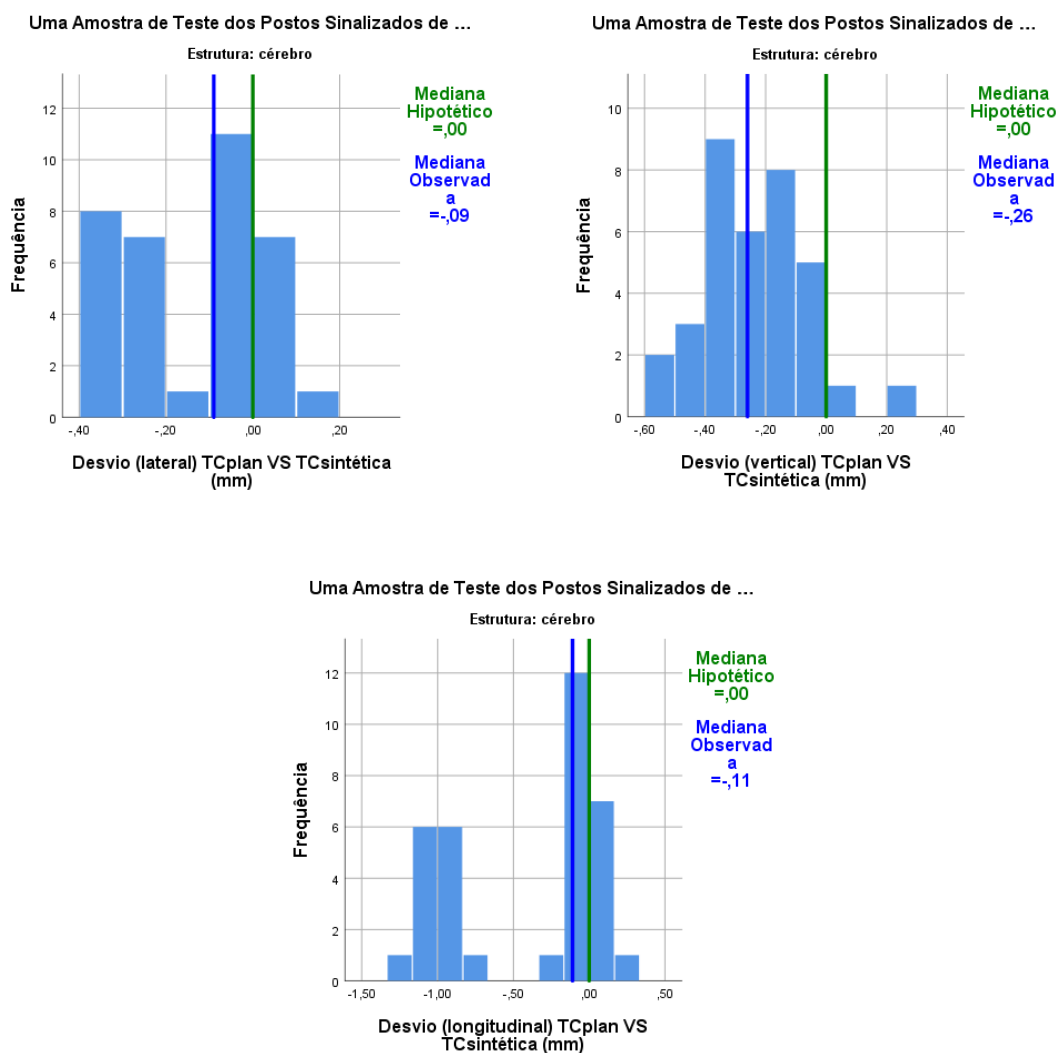


Gráfico 5.7 Frequência e mediana dos desvios translacionais obtidos, no cérebro (X, Y, Z). X= sentido lateral, Y= sentido longitudinal e Z= sentido vertical.

Quanto à amplitude rotacional todos os eixos não apresentam uma grande variação. No eixo X ( $-0,28^\circ$  a  $0,16^\circ$ ), no eixo Y ( $-0,08^\circ$  a  $0,29^\circ$ ) e no eixo Z ( $-0,09^\circ$  a  $0,31^\circ$ ). Estatisticamente a mediana dos desvios rotacionais em X e Y é diferente de 0, com  $p\text{-value} < 0,001$ . Em Z, não há evidência para concluir que a mediana da população é significativamente diferente de 0, com  $p\text{-value} 0,096$  (gráfico 5.8).

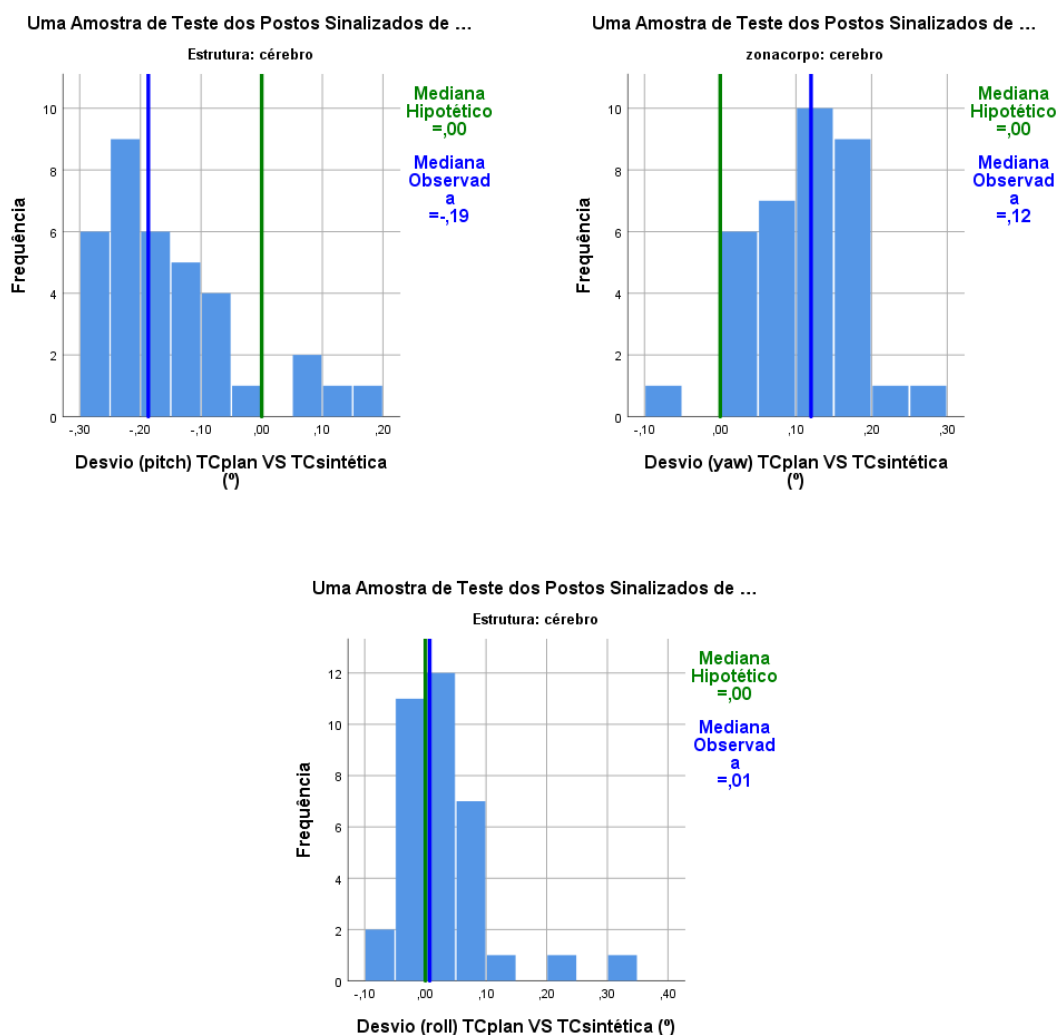


Gráfico 5.8 Frequência e mediana dos desvios rotacionais obtidos, no cérebro (X, Y, Z). X= pitch, Y= yaw e Z= roll

Os resultados obtidos na estrutura rígida do cérebro indicam que a diferença entre o registo das imagens da TC de planeamento com a TC sintética é mínima, sendo sempre inferior a 1,21mm na translação longitudinal, a 0,6mm na translação vertical e a 0,38 mm na translação lateral. A variação verificada foi de  $-0,15 \pm 0,15$ mm lateral,  $-0,25 \pm 0,16$ mm vertical e de  $-0,41 \pm 0,48$ mm longitudinal. Nas rotações, obteve-se uma rotação máxima de  $0,31^\circ$ , sendo a variação verificada  $-0,15 \pm 0,11^\circ$  pitch,  $0,11 \pm 0,07^\circ$  yaw e de  $0,03 \pm 0,08^\circ$  roll.

Tal como no reto, é de verificar que todas as médias e medianas translacionais deram negativo, indicando uma tendência que pode ter sido provocada pelo método ou algoritmo de registo utilizado.

### 5.3 Diferença entre o reto e cérebro

Como seria esperado no geral, através das medidas de tendência central e de dispersão, verificou-se que a variação dos desvios em estruturas rígidas como a cabeça são menores do que em estruturas não rígidas, como a pélvis para desvios translacionais (gráfico 5.9 e 5.10). Verificou-se que na variação translacional dos desvios em X, ( $p\text{-value} < 0,001$ ) e em Z ( $p\text{-value} 0,016$ ) existe uma diferença significativa entre as distribuições, sendo os desvios obtidos no reto de uma forma geral superiores aos desvios obtidos no cérebro. Enquanto que na variação translacional dos desvios em Y ( $p\text{-value} 0,054$ ), não existe evidência suficiente para concluir que a diferença entre as medianas da população é estatisticamente significativa.

Relativamente à variação rotacional dos desvios em X ( $p\text{-value} 0,001$ ) existe na população uma diferença significativa nas distribuições, sendo os desvios obtidos no cérebro de uma forma geral superiores aos desvios obtidos no reto. Contudo na variação rotacional em Y ( $p\text{-value} 0,051$ ) e em Z ( $p\text{-value} 0,059$ ), não existe evidência suficiente para concluir que a diferença entre as medianas da população é estatisticamente significativa.

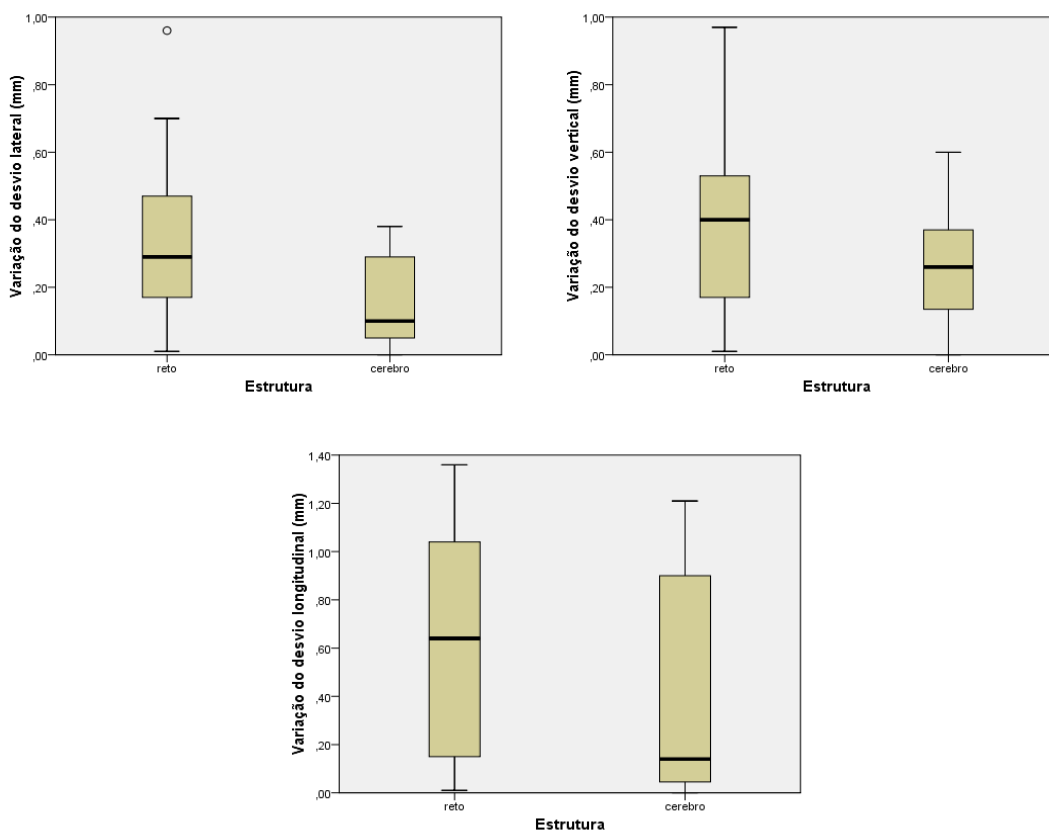


Gráfico 5.9 Variação e mediana dos desvios translacionais (X, Y, Z), para ambas as estruturas. X= sentido lateral, Y= sentido longitudinal e Z= sentido vertical. ° = outlier

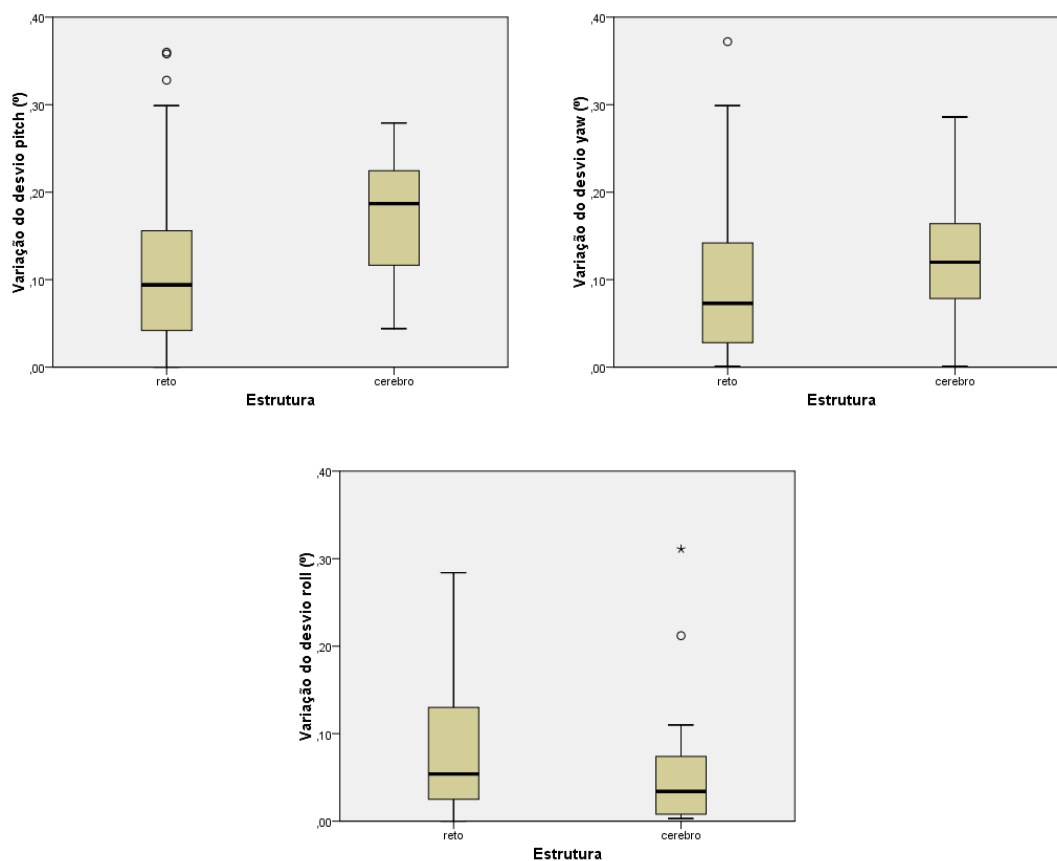


Gráfico 5.10 Variação e mediana dos desvios rotacionais (X, Y, Z), para ambas as estruturas. X= pitch, Y= yaw e Z= rol. ° = outlier e \* = outlier externo

#### 5.4 Validação dos resultados

De forma a avaliar o erro do método, entre os resultados obtidos através do registo das imagens da TC de planeamento reamostrada com a TC sintética reamostrada, foi realizada a média dos desvios por cada doente, obtendo-se os resultados para 15 registos de doentes com tumor de reto e 13 de doentes com tumor do cérebro.

Verificou-se que em todos os parâmetros, os desvios de registo de imagem são muito menores havendo uma diminuição do desvio padrão. No cérebro o desvio padrão para as diferenças translacionais foi em X: 0,10 mm, em Y: 0,07mm e em Z: 0,35mm, e para rotações de X: 0,10°, Y: 0,06° e Z: 0,06°. No reto o desvio padrão para as diferenças translacionais foi em X: 0,22mm, Y: 0,16mm e Z: 0,46mm, sendo para as rotações de X: 0,11°, Y: 0,10° e 0,06°. Os resultados finais obtidos são importantes porque apresentam menos erros de registo provocados pelo método e são mais indicativos das diferenças entre as imagens.

## 6 - DISCUSSÃO

À luz da pesquisa da literatura científica efetuada, ao nosso conhecimento, nenhum estudo reportou a precisão da verificação da posição baseada na RM, num fluxo de trabalho clínico normal.<sup>6</sup> O foco das publicações sobre o *MR-Only* tem sido sobre a precisão dosimétrica,<sup>50</sup> tendo sido validado todo o processo dosimétrico, utilizando a técnica *MR-Only* em que, todos os planos dosimétricos cumpriram os objetivos e completaram o tratamento com sucesso, demonstrando similaridades nas distribuições de dose nos órgãos em risco e no PTV, entre as imagens de TC de planeamento e TC sintética.<sup>2,7,51,52</sup>

Para validação final da técnica *MR-Only* seria importante examinar a fiabilidade de usar imagens de referência baseadas em RM para IGRT com tecnologia de ponta, tal como registo automático entre as imagens de planeamento e imagens de localização CBCT.<sup>6</sup> O uso de imagens volumétricas de verificação do posicionamento (CBCT) tem-se tornado mais comum dado permitir a visualização das variações diárias da anatomia. Houve assim necessidade de investigar, se o registo de CBCT – TC sintética é igual ao registo CBCT – TC de planeamento usado normalmente.

Pela análise dos resultados obtidos neste estudo, verificou-se não existirem diferenças significativas do ponto de vista técnico e clínico, na utilização da imagem TC sintética face à TC de planeamento original quando são comparadas com as imagens de verificação pré-tratamento CBCT.

Nenhum estudo encontrado na literatura utilizou um método de registo de imagem igual ao utilizado neste estudo, sendo que muito deles não utilizaram como imagem de verificação pré-tratamento o CBCT ou a TC sintética como imagem de referência. Apesar disso poderemos extrair os dados referentes às incertezas geométricas.

No registo das imagens no reto, a variação que se obteve foi inferior a 1,4mm no sentido longitudinal, 1 mm no sentido lateral e vertical, e inferior a 0,4° de rotação. Considera-se que as incertezas relatadas relativas à imagem em Radioterapia são principalmente de natureza geométrica.<sup>53</sup> Estes resultados parecem indicar, que o uso da técnica *MR-Only* tem uma precisão geométrica total que permite o seu uso na prática clínica. Na literatura, foram relatadas incertezas similares ou superiores às obtidas no estudo para estruturas pélvicas.<sup>54-57</sup>

A variação no registo das imagens do cérebro foi inferior a 1,3mm no sentido longitudinal, a 0,6mm no sentido vertical e a 0,4 no sentido lateral. A variação rotacional máxima que se obteve foi de 0,3° de rotação. Vários estudos indicam variações no

registo das imagens inferiores a 1mm translacional e 1º rotacional.<sup>58-60</sup> Estes resultados são similares aos resultados obtidos nesta investigação, com exceção do sentido longitudinal que é superior em 0,3mm.

Na interpretação dos gráficos, é possível observar que, de um modo geral, existe uma menor variação nos desvios translacionais no cérebro (estrutura rígida) do que no reto (estrutura não rígida). As medianas dos desvios translacionais para ambas as estruturas têm uma tendência sistemática negativa e são estatisticamente diferentes de 0. A obtenção destes resultados pode ter sido provocada pelo método de registo utilizado. Apesar dos resultados serem estatisticamente diferentes de 0, os valores obtidos relativos à variação do desvio entre a TC sintética e a TC de planeamento são inferiores a 1,4mm no reto e a 1,3mm no cérebro, sendo tecnicamente e clinicamente aceitáveis. É essencial reconhecer que as variações obtidas nos registos relatados, sobretudo, no sentido longitudinal, incluem incertezas decorrentes do uso de imagens de RM com voxels de 1mm, e imagens de referência da cabeça e do reto, com espessuras de cortes de 1 a 2mm respetivamente, erros residuais no método de registo das imagens e alterações fisiológicas de órgãos. Estes fatores poderão influenciar os resultados obtidos.<sup>6,50,57,61</sup>

A reprodução da posição do doente, durante todas as sessões de aquisição de imagem, reduz a rotação e a deformação dos órgãos nas duas imagens. Isso, por sua vez, melhora a similaridade de registos iniciais e resulta num registo de imagem preciso.<sup>62</sup>

Uma vantagem deste estudo foi termos conseguido adquirir a TC e a RM num curto espaço de tempo e com a mesma reprodutibilidade utilizando os mesmos acessórios. Os doentes de cérebro esperam entre 15 a 30 minutos entre os exames de planeamento. Enquanto que, nos doentes de reto a diferença de tempo, entre os dois exames, varia entre os 30 a 120 minutos. No entanto alguns doentes de reto apresentaram diferenças, no enchimento do reto e da bexiga podendo ter criado uma fonte de incerteza adicional. Na implementação clínica da técnica *MR-Only*, esta fonte pode ser anulada. Alguns doentes de reto apresentaram bolsas de gás no volume retal o que, tendo em conta a região de interesse escolhida pode ter causado algumas incertezas no registo das imagens. Isto porque, as bolsas de gás no reto são apresentadas como tecido na TC sintética.

Em suma, a TC sintética gerada, teve precisão comparável à TC de planeamento usada como referência do doente, para o posicionamento com o CBCT adquirido pré-tratamento em estruturas rígidas (cérebro) e não rígidas (reto). A TC sintética poderia potencialmente substituir a TC de planeamento num fluxo de trabalho com a técnica

*MR-Only*, evitando-se assim as incertezas sistemáticas introduzidas pelo registo da RM com a TC de planeamento, que afetam todo o tratamento, mas que poderiam potencialmente ser evitadas com o fluxo de trabalho baseado apenas na RM.

O estudo cumpriu o seu principal objetivo que foi avaliar e demonstrar a fiabilidade da aplicação de imagens de referência baseadas em RM para IGRT.

A exclusão da TC de planeamento poupa recursos à clínica, melhora a precisão do tratamento e reduz a exposição do tecido saudável à exposição da radiação.<sup>6</sup>

Contudo, serão necessários mais estudos, com amostras mais alargadas, que validem esta técnica para outros órgãos (p.ex. fígado) e que comparem com registo manual inter-observador. É importante também avaliar a diferença das unidades de Hounsfield, entre a TC sintética e a TC original relativamente aos tecidos moles, e qual a influência no registo das imagens. Após o registo das imagens deve-se verificar internamente se existem diferenças entre as estruturas (osso e órgãos).

É importante reconhecer que as imagens sintéticas e o registo das imagens foram obtidos através de equipamentos e métodos específicos, não podendo assim estes resultados serem extrapolados para todos os métodos e equipamentos atualmente existentes. Antes de colocar esta técnica em uso, é importante construir e validar protocolos internos.



## 7 - CONCLUSÃO

Foi validado e demonstrado, que do ponto de vista da incerteza no registo espacial das imagens da TC sintética com a imagem de verificação pré-tratamento CBCT, o fluxo de trabalho com a técnica *MR-Only*, com recurso aos métodos e equipamentos usados, poderá ser implementada com segurança na prática clínica. A TC sintética gerada fornece precisão clínica aceitável para o posicionamento de doentes para tratamento de Radioterapia do reto e do cérebro.

A aplicação da técnica *MR-Only* para imagem guiada e verificação da posição dos doentes durante o tratamento demonstrou ser uma alternativa viável à prática comum usada em Radioterapia.



## 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chandarana, H., Wang, H., Tijssen, R. H. N., Das, I. J. Emerging Role of MRI in Radiation Therapy. *J. Magn. Reson. Imaging* [internet]. 2018 [cited 2019 May 31]; 48:1468–1478. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmri.26271> .
2. Wang, H., Du, K., Qu, J., Chandarana, H., Das, I. J. Dosimetric evaluation of magnetic resonance- generated synthetic CT for radiation treatment of rectal cancer. *Plos One* [internet]. 2018 [cited 2019 May 31]; 13(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190883> .
3. Tan, J., Joon, D. L., Fitt, G., Wada, M., Joon, M. L., Khoo, V, et al. The utility of multimodality imaging with CT and MRI in defining rectal tumour volumes for radiotherapy treatment planning: a pilot study. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* [internet]. 2010 [cited 2019 May 31]; 54, 562–568. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2010.02212.x> .
4. Stanescu, T., Hans-sonke, J., Stavrev, P., Fallone, B. G. 3T MR-based treatment planning for radiotherapy of brain lesions. *Radiol Oncol* [internet]. 2006 [cited 2019 May 9]; 40(2), 125–132. Available from: <https://www.radioloncol.com/index.php/ro/article/view/1269/1028> .
5. Liu, F., Yadav, P., Baschnagel, A. M., Mcmillan, A. B. MR - based treatment planning in radiation therapy using a deep learning approach. *J Appl Clin Med Phys* [internet]. 2019 [cited 2019 May 31]; 20:3: 105–114. Available from: <https://doi.org/10.1002/acm2.12554> .
6. Korhonen, J., Kapanen, M., Sonke, J., Wee, L., Salli, E., Tenhunen, M., et al. Feasibility of MRI-based reference images for image-guided radiotherapy of the pelvis with either cone-beam computed tomography or planar localization images. *Acta Oncologica*, 2015; 54: 889–895 [internet]. 2015 [cited 2020 May 29]; 54: 889–895. Available from: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.958197> .
7. Tyagi, N., Fontenla, S., Zelefsky, M., Chong-ton, M., Ostergren, K., Hunt, M., et al. Clinical workflow for MR-only simulation and planning in prostate. *Radiation Oncology* [internet]. 2017 [cited 2019 May 31]; 119: 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0854-4> .
8. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Kułach N. Tumor microenvironment as a “game changer” in cancer radiotherapy. *Int J Mol Sci* [internet]. 2019 [cited 2021 Mar 28]; 20(3212):1–19. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20133212> .
9. Beyzadeoglu M., Ozyigit G., Ebruli C. *Basic Radiation Oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p. 147 – 148.
10. Schlegel W., Bortfeld T., Grosu A.-L. *New technologies in radiation oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006. p. 41-52.
11. The International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* [internet]. 2010 [cited 2020 Jun 1]; 10: 1. Available from: <https://doi.org/10.1093/jicru/ndq001> .
12. Bortfeld T., Schimdt-Ullrich R., De Neve W., Wazer D., editors. *Image-Guided IMRT*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006. p. 19-23; 97-98; 177; 217-221.

13. Meyer J., editor. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Vol. 40. IMRT-IGRT-SBRT - Advances in the treatment planning and delivery of Radiotherapy. Karger; 2007. p. 73-83; 94-106; 116-119.
14. Hoskin P., Goh V. *Radiotherapy in practice imaging*. 1<sup>st</sup> ed. Oxford University Press; 2010. p. 8-10; 16-19; 129.
15. Barret A., Dobbs J., Morris S., Roques T. *Practical Radiotherapy Planning*. 4<sup>th</sup> ed. Hodder Arnold; 2009. p. 15; 207.
16. Yan, D., Lockman, D., Martinez, A., Wong, J., Brabbins, D., Kestin, L., et al. Computed Tomography Guided Management of Interfractional Patient Variation. *Semin Radiat Oncol* [internet]. 2005 [cited 2020 Apr 18]; 15: 168–179. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2005.01.007> .
17. Battista J., Rider W., Van Dyk J. Computed tomography for radiotherapy planning. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* [internet]. 1980 [cited 2020 Apr 18]; 6: 99-107. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301680902114> .
18. Aird E. G. A., Conway J. CT simulation for radiotherapy treatment planning. *The British Journal of Radiology* [Internet]. 2002 [cited 2020 Apr 19]; 75: 937–949. Available from: <https://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr.75.900.750937> .
19. Chen G., Pelizzari C., Rietzel E. Imaging in Radiotherapy. In: Khan F., editor. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 10-26.
20. Mazzola A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional Magnetic resonance: principles of image formation and applications in functional imaging. *Rev Bras Física Médica* [internet]. 2009 [cited 2020 May 11]; 3(1):117–29. Available from: <http://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/51> .
21. Chavhan G. *MRI Made Easy (For Beginners)*. 1<sup>st</sup> ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2006. p. 13-20.
22. Devic S. MRI simulation for radiotherapy treatment planning. *Med. Phys* [internet]. 2012 [cited 2020 Apr 19]; 39(11): 6701–6711. Available from: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4758068> .
23. Paulson E. S., Crijns S. P. M., Keller B. M., Wang J., Schmidt M. A., Van Der Heide U. et al. Consensus opinion on MRI simulation for external beam radiation treatment planning. *Radiotherapy and Oncology* [internet]. 2016 [cited 2019 May 31]; 121(2): 187–192. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.09.018> .
24. Schmidt M. A., Payne G. S. Radiotherapy planning using MRI Radiotherapy planning using MRI. *Phys. Med. Biol* [internet]. 2015 [cited 2019 May 31]; 60: 323–361. Available from: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/22/R323> .
25. Liney G. P., Moerland M. A. Magnetic Resonance Imaging Acquisition Techniques for Radiotherapy Planning. *Seminars in Radiation Oncology* [internet]. 2014 [cited 2020 May 9]; 24(3): 160–168. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.02.014> .
26. Dirix P., Haustermans K. The Value of Magnetic Resonance Imaging for Radiotherapy Planning. *Seminars in Radiation Oncology* [internet]. 2014 [cited 2019

- May 31]; 24(3): 151–159. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.02.003> .
27. Hansen E., Roach III M., editors. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2<sup>nd</sup> ed. Springer; 2010. p. 31-32
28. Bp D., Roelofs E., Postma A., Alapetite C., Burnet N. G., Troost E., et al. The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in. Radiotherapy and Oncology [internet]. 2018 [cited 2019 Dec 23]; 128, 37–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.12.013> .
29. Ulin K., Urie M., Cherlow J. Results of a multi-institucional benchmark test for cranial CT/MR image registration. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. [internet]. 2010 [cited 2020 Feb 23]; 77(5): 1584–1589. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.017> .
30. Cao Y., Tseng C-L., Balter J., Teng F., Parmar H., Sahgal A. MR-guided radiation therapy: transformative technology and its role in the central nervous system. Neuro-Oncology [internet]. 2017 [cited 2019 Dec 23]; 19: 16–29. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox006> .
31. O'Neill B., Salerno G., Thomas K., Tait D., Brown G. MR vs CT imaging : low rectal cancer tumour delineation for three-dimensional conformal radiotherapy. The British Journal of Radiology [internet]. 2009 [cited 2020 Apr 20]; 82: 509–513. Available from: <https://doi.org/10.1259/bjr/60198873> .
32. White IM., Scurr E., Wetscherek A., Brown G., Sohaib A., Nill S., et al. Realizing the potential of magnetic resonance image guided radiotherapy in gynaecological and rectal cancer. Br J Radiol [internet]. 2019 [cited 2020 Apr 21]; 92: 20180670. Available from: <https://doi.org/10.1259/bjr.20180670> .
33. Juresic E., Liney G. P., Rai R., Descalar J., Lee M., Veera, J., et al. An assessment of set up position for MRI scanning for the purposes of rectal cancer radiotherapy treatment planning. J Med Radiat Sci [internet]. 2018 [cited 2020 Apr 21]; 65: 22–30. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmrs.266> .
34. Dean C. J., Sykes J. R., Cooper R. A., Hatfield P. An evaluation of four CT – MRI co-registration techniques for radiotherapy treatment planning of prone rectal cancer patients. The British Journal of Radiology [internet]. 2012 [cited 2020 Apr 24]; 85: 61–68. Available from: <https://doi.org/10.1259/bjr/11855927> .
35. Maspero M., Savenije M. H. F., Dinkla A. M., Seevinck P. R., Intven, M. P. W. Dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy. Phys. Med. Biol [internet]. 2018 [cited 2019 May 31]; 63: 185001. Available from: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aada6d>
36. Korsholm M. E., Waring L. W., Edmund, J. M. A criterion for the reliable use of MRI-only radiotherapy. Radiation Oncology [internet]. 2014 [cited 2019 May 31] 9(16): 1–7. Available from: <http://www.ro-journal.com/content/9/1/16> .
37. Largent A., Marage L., Gicquiau I., Nunes J., Reynaert N., Crevoisier R. De., et al. Head-and-Neck MRI-only radiotherapy treatment planning: From acquisition in treatment position to pseudo-CT generation. Cancer Radiother [internet]. 2020 [cited 2020 Apr 18]; 1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.01.008> .

38. Siversson C., Nilsson T., Olsson, L. E., et al. Technical Note: MRI only prostate radiotherapy planning using the statistical decomposition algorithm. *Am. Assoc. Phys. Med* [internet]. 2015[cited 2019 May 31] 42(10): 6090–6097. Available from: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4931417> .
39. Farjam R., Tyagi N., Deasy J. O., Hunt M. A. Dosimetric evaluation of an atlas - based synthetic CT generation approach for MR - only radiotherapy of pelvis anatomy. *J Appl Clin Med Phys* [internet]. 2019 [cited 2019 May 31]; 20(1): 101–109. Available from: <https://doi.org/10.1002/acm2.12501> .
40. Ilamurugu A., Radha A., Anantharaman C. Feasibility of MR - only radiation planning for hypofractionated stereotactic radiotherapy of schwannomas using non - coplanar volumetric modulated arc therapy. *La Radiologia Medica* [internet]. 2019 [cited 2019 May 31]; 124(5): 400–407. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0981-5> .
41. Johnstone E., Wyatt J. J., Henry A. M., Short S. C., Sebag-montefiore D., Speight R., et al. Systematic Review of Synthetic Computed Tomography Generation Methodologies for Use in Magnetic Resonance Imaging e Only Radiation Therapy. *Radiation Oncology Biology* [internet]. 2018 [cited 2019 May 31]; 100(1): 199–217. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.08.043> .
42. Dawson L. A., Sharpe M. B. Image-guided radiotherapy : rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* [internet]. 2006 [cited 2020 Feb 17] 7: 848–858. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70904-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70904-4) .
43. Herk M. Van. Different Styles of Image-Guided Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* [internet]. 2007 [cited 2020 Feb 2]; 17: 258–267. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2007.07.003> .
44. Verellen D., Ridder M. De, Storme G. A (short) history of image-guided radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* [internet]. 2008 [cited 2020 Feb 17]; 86: 4–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.11.023> .
45. Alaei P., Spezi E. Imaging dose from cone beam computed tomography in radiation therapy. *Physica Medica* [internet]. 2015 [cited 2020 Apr 06]; 31(7): 647–658. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.06.003> .
46. Pouliot J., Bani-Hashemi A., Chen J., Svatos M., Ghelmansarai F., Verhey L., et al. Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* [internet]. 2005 [cited 2020 Apr 06]; 61(2): 552–560. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.10.011> .
47. Foskey M., Davis B., Goyal L., Chang S., Chaney E., Joshi S., et al. Large deformation three-dimensional image registration in image-guided radiation therapy. *Phys. Med. Biol* [internet]. 2005 [cited 2020 May 03], 50: 5869–5892. Available from: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/24/008> .
48. Andreasen D., Leemput K. Van, Hansen R., Andersen J., Edmund, J. Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiotherapy of the brain. *Med. Phys* [internet]. 2005 [cited 2019 Dec 12]; 42(4): 1596–1605. Available from: <https://doi.org/10.1118/1.4914158> .
49. Brunt, J. Computed Tomography e Magnetic Resonance Image Registration in Radiotherapy Treatment Planning Statement of Search Strategies Used and Sources of Information. *Clinical Oncology* [internet]. 2010 [cited 2020 Apr 24]; 22(8): 688–697. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.06.016> .

50. Kemppainen R., Vaara T., Joensuu T., Kiljunen T. Accuracy and precision of patient positioning for pelvic MR-only radiation therapy using digitally reconstructed radiographs. *Phys. Med. Biol* [internet]. 2018 [cited 2020 May 29]; 63: 1–10. Available from: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaad21> .
51. Persson E., Gustafsson C., Gunnlaugsson A., Petruson K., Blomqvist L. MR-OPERA: A Multicenter / Multivendor Validation of Magnetic Resonance Imaging e Only Prostate Treatment Planning Using Synthetic Computed Tomography Images. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* [internet]. 2017 [cited 2020 May 29]; 99(3): 692–700. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.006> .
52. Vieira S., Pares O., Loução N., Stroom J., Santiago I., Matos C. et al. Dosimetric and volumetric evaluation of MR-Only planning for radiotherapy of rectal cancer. [Poster na ESTRO 38; 2019 26-30Abril; Milão, Itália].
53. Merwe D. Van Der, Dyk J. Van, Healy B., Zubizarreta E., Izewska J., Meghzifene A., et al. Accuracy requirements and uncertainties in radiotherapy: a report of the International Atomic Energy Agency. *ACTA ONCOLOGICA* [internet]. 2017 [cited 2020 May 29]; 56(1): 1–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1246801> .
54. Maspero M., Tyyger M., Tijssen R., Seevinck P., Intven M., Van den Berg, C. Feasibility of magnetic resonance imaging-only rectum radiotherapy with a commercial synthetic computed tomography generation solution. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* [internet]. 2018 [2020 May 29]; 7: 58–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phro.2018.09.002> .
55. Nyholm T., Nyberg M., Karlsson M., Karlsson M. Systematisation of spatial uncertainties for comparison between a MR and a CT-based radiotherapy workflow for prostate treatments. *Radiation Oncology* [internet]. 2009 [cited 2019 May 31]; 4(54): 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-54> .
56. Roberson P., Troyer S., Hixson G., Kessler M. Use and uncertainties of mutual information for computed tomography / magnetic resonance (CT / MR) registration post permanent implant of the prostate. *Med. Phys* [internet]. 2005 [cited 2020 Jun 23]; 32(2): 473–482. Available from: <https://doi.org/10.1118/1.1851920> .
57. Doemer A., Chetty I., Glide-hurst C., Nurushev T., Hearshen D., Movsas B., et al. Evaluating organ delineation, dose calculation and daily localization in an open-MRI simulation workflow for prostate cancer patients. *Radiation Oncology* [internet]. 2015 [cited 2020 May 29]; 10(37): 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13014-014-0309-0> .
58. Aouadi S., Vasic A., Paloor S., Torfeh T., Mcgarry M., Al-Hammadi N., et al. Generation of synthetic CT using multi-scale and dual-contrast patches for brain MRI-only external beam radiotherapy. *Physica Medica* [internet]. 2017 [cited 2020 Jun 23]; 42: 174–184. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.09.132> .
59. Edmund J., Andreasen D., Mahmood F., Leemput K. Van. Cone beam computed tomography guided treatment delivery and planning verification for magnetic resonance imaging only radiotherapy of the brain. *Acta Oncologica* [internet]. 2015 [cited 2020 Jun 29]; 54: 1496–1500. Available from: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1062546> .
60. Price R., Kim J., Zheng W., Chetty I., Glide-Hurst C. Image Guided Radiation Therapy Using Synthetic Computed Tomography Images in Brain Cancer. *Radiation*

- Oncology Biology [internet]. 2016 [cited 2020 Jun 23]; 95(4): 1281–1289. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.002>.
61. Létourneau D., Martinez A., Lockman D., Yan Di, Vargas C., Wong J., et al. Assessment of residual error for online cone-beam CT-Guided treatment of prostate cancer patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* [internet]. 2005 [cited 2020 Jun 25]; 62(4): 1239–1246. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.035>.
62. Brock K., Dawson L. Point: Principles of Magnetic Resonance Imaging Integration in a Computed Tomography – Based Radiotherapy Workflow. *Seminars in Radiation Oncology* [internet]. 2014 [cited 2020 May 9]; 24(3): 169–174. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.02.006>.

## 9 - ANEXOS

### Anexo I – Consentimento informado

## **Formulário de Consentimento Informado (FC)**

Este formulário de consentimento informado é dirigido a doentes com tumores cerebrais e tumores do reto, selecionados para tratamento com radioterapia, seguidos na Fundação Champalimaud.

O título do nosso projeto de investigação é “Validação da técnica *MR-Only* como imagem de referência no posicionamento em Radioterapia”.

Este projeto foi desenvolvido por:

- Fundação Champalimaud
- Philips Healthcare

#### **Investigador principal:**

João Marques

Telefone: (+351) 917335111

### **PARTE I: Informação**

#### **Introdução e propósito do estudo**

Os estudos de imagem tal como a Ressonância Magnética (RM), a Tomografia Computorizada (TC) e/ou a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) podem ser usados na fase de diagnóstico de uma doença oncológica para obter informação sobre o estadio da doença, mas também podem ser usados na fase de planeamento do tratamento de radioterapia, para fazer os cálculos dosimétricos de distribuição da radiação (cálculos físicos de distribuição da dose de radioterapia a administrar) em relação à anatomia individualizada de cada doente.

Nos tumores cerebrais, o método de imagem mais importante na fase do diagnóstico é a RM. No entanto, nos tumores localizados na região anatómica da cabeça e do pescoço, a RM é frequentemente utilizada para avaliar aspetos em que a TC não é conclusiva. A RM é, pois, o método de imagem que melhor contraste oferece na hora de avaliar a extensão e o potencial envolvimento das estruturas à volta do tumor.

Na fase de planeamento do tratamento da radioterapia, a imagem básica habitualmente usada para fazer os cálculos dosimétricos é a imagem de TC. Porém, a TC oferece propriedades imagiológicas inferiores à RM. É por isso que, sempre que possível, o planeamento do tratamento RT é realizado com aquisição de ambas as metodologias imagiológicas: TC + RM. Atualmente, ainda não é possível utilizar como imagem de planeamento apenas a imagem de RM porque a RM não fornece a informação das densidades eletrónicas dos tecidos, imprescindíveis para os cálculos dosimétricos.

Este estudo tem por objetivo avaliar a potencialidade e a vantagem da utilização de uma sequência específica de Ressonância Magnética (RM) como único exame de planeamento do tratamento de radioterapia (RT). Os benefícios potenciais no caso de

validação desta nova metodologia residem na qualidade imagiológica e na possível futura poupança de radiação ionizante em relação à TC.

Após a informação sobre o processo lhe ter sido transmitida, apresenta-se em seguida um resumo escrito das características deste estudo. Por favor leia com atenção a informação constante neste documento. Se

tiver dúvidas, por favor coloque-as ao médico radioncologista que lhe está a apresentar este estudo para que possam ser esclarecidas.

## **Tipo de intervenção**

O estudo não altera o plano clínico e terapêutico previamente estabelecido. A sua participação consistirá apenas na realização de uma sequência adicional: RM para Cálculo da Atenuação (MRCAT), na altura de aquisição da RM de planeamento (que já iria realizar, como parte da preparação do seu tratamento). Esta RM de planeamento será realizada no equipamento de RM da Fundação Champalimaud, no agendamento previsto para o planeamento do seu tratamento. A sequência de RM deste estudo implica entre 4 a 5 minutos adicionais de aquisição de imagens durante a RM, em comparação com o procedimento habitual. A sequência adicional de estudo não envolve radiação adicional para si. As imagens da sequência adicional, devidamente codificadas, serão enviadas para a Philips Healthcare (na Finlândia) para efeitos de reconstrução informática, para obtenção das imagens definitivas do MRCAT e serão devolvidas ao Centro de origem (Centro Clínico Champalimaud) para a realização dos cálculos de distribuição da dose de radioterapia (cálculos dosimétricos), com base nas imagens reconstruídas.

## **Seleção de participantes**

Estamos a propor-lhe a participação neste estudo, por ser um doente com tumor cerebral ou do reto, selecionado em Reunião Multidisciplinar do Centro Clínico Champalimaud para tratamento com radioterapia. O número de amostra pretendido será de 15 doentes com tumor cerebral e 15 doentes com tumor retal, num total de 30 doentes.

## **Participação voluntária**

A participação neste estudo é totalmente voluntária. A escolha de participar ou não neste estudo é totalmente sua. O facto de escolher ou não participar neste estudo não vai alterar a qualidade dos serviços e tratamentos que recebe. Caso escolha participar, poderá desistir a qualquer momento, bastando para isso informar o seu médico radioncologista.

## **Procedimentos**

Não serão realizados exames adicionais como resultado da participação no estudo. O seu seguimento enquadrar-se-á no seguimento habitual de doentes oncológicos realizado pela Instituição onde é seguido.

Neste estudo, é proposta a aquisição de uma sequência de RM adicional de intuito investigacional (MRCAT), que se traduz no aumento do tempo de realização da RM. Caso aceite participar, esta sequência adicional será utilizada para avaliar as potenciais diferenças do seu posicionamento na unidade de tratamento comparativamente com o uso das imagens *standard*

TC usadas na clínica habitual. Posteriormente, esses desvios irão ser comparados com os desvios obtidos com as imagens adquiridas no planeamento do tratamento de radioterapia por RM.

## Utilização de dados

As diferenças serão posteriormente analisadas, no fim do tratamento de um modo *offline*. Os dados relativamente às diferenças obtidas com o registo das diferentes modalidades de imagem serão analisados para avaliar o quão potenciais serão essas diferenças ou limitações da técnica experimental (MRCAT). No caso de existirem diferenças, será determinado se serão ou não significativas, a nível clínico. Se não forem detetadas diferenças significativas, no futuro, poderiam ser usadas unicamente imagens de RM para efeitos de planeamento da radioterapia, poupando assim, a realização de TC de planeamento. Desta forma poupar-se-iam recursos, radiação ionizante procedente da realização da TC e potenciais erros resultantes da fusão da TC com a RM.

Os dados serão guardados no sistema de rede do serviço de radioncologia do centro clínico com acesso apenas do investigador principal, num prazo de 1 ano após a obtenção de resultados.

## Riscos associados

Não se definem riscos adicionais de participação neste estudo. Como em qualquer ressonância, poderá sentir os seguintes desconfortos:

- Desconforto pela necessidade de permanecer imóvel durante o exame
- Barulho emitido pelo aparelho
- A forma tubular do aparelho pode causar claustrofobia e, conseqüentemente, ansiedade
- Dor provocada pela doença, associada à imobilidade corporal durante o exame

## Benefícios

Este estudo não trará benefícios imediatos para si, mas poderá beneficiar o planeamento do tratamento RT de outros doentes com tumores cerebrais ou tumores retais, no futuro.

## Custos e compensações

A sua participação neste estudo não terá quaisquer custos adicionais para si. Não lhe será dada nenhuma compensação, monetária ou outra, pela sua participação neste estudo.

## Confidencialidade

Todos os dados recolhidos durante este estudo são mantidos estritamente confidenciais. Se decidir participar neste estudo, ser-lhe-á atribuído um número de identificação único. Após a codificação dos seus dados, apenas um membro da equipa envolvida neste estudo saberá que esse número único corresponde a si. Será garantida a confidencialidade das informações e a preservação da sua identidade.

Para qualquer questão relacionada, poderá contactar o nosso Encarregado da Proteção de Dados([dpo@fundacaochampalimaud.pt](mailto:dpo@fundacaochampalimaud.pt)).

A protecção de dados estará em conformidade com o quadro legal aplicável, nomeadamente Lei 21/2014 de 16 de abril e Lei 80/2018 de 15 de outubro, bem como Regulamento Geral de Protecção de dados (Regulamento UE 2016/679).

## Partilha de resultados

Os resultados do estudo serão partilhados em reuniões científicas e publicados em revistas científicas. Prevê-se um período de 6 meses para obter a recolha dos dados necessários para análise dos resultados dos cálculos dosimétricos em RM (MRCAT) e a realização de estudo comparativo dosimétrico TC versus RM por parte da equipa de física médica e dosimetria da Fundação Champalimaud. Prevê-se obter resultados para apresentação em Reunião Científica e publicação no decorrer de 1 ano. Poderá solicitar os resultados do estudo ao seu médico radioncologista ou ao Investigador Principal do estudo.

## Contactos

Caso tenha alguma dúvida sobre este estudo, seja antes ou durante a sua participação, ou mesmo após este ter terminado, contacte o seu médico radioncologista ou o Investigador Principal.

## Declaração da pessoa responsável por obter o consentimento

Declaro ter explicado integralmente o estudo clínico ao participante ou ao seu Representante Legal Autorizado (RLA). Com base na minha avaliação e na avaliação do participante ou do seu Representante Legal Autorizado, o mesmo teve acesso a toda a informação, conhecimento dos riscos e benefícios, bem como das várias alternativas de planeamento do seu tratamento de Radioterapia e foi-lhe permitida a possibilidade de colocar questões, tendo sido devidamente clarificado, de forma a permitir uma decisão informada. A discussão conducente ao consentimento será documentada no registo clínico eletrónico do participante, sendo-lhe entregue uma cópia deste documento.

A Assinar e datar pelo médico responsável da obtenção do consentimento:

Nome (letras maiúsculas):

\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Contato: \_\_\_\_\_ Data (dia/mês/ano): \_\_\_\_\_

## Declaração do Participante (ou do seu Representante Legal Autorizado, RLA)

Li este formulário com a descrição do estudo. A pessoa responsável por obter este consentimento explicou-me o estudo e respondeu às minhas perguntas de forma clara e satisfatória. Ao assinar este formulário de consentimento, concordo com o seguinte:

1. Participar voluntariamente neste estudo de investigação

2. Autorizar a utilização e divulgação da minha informação de saúde protegida e codificada aos membros da equipa de investigação deste estudo.
3. Receber uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

A assinar e datar pelo participante do estudo ou representante legal autorizado (RLA):

Nome do participante (letra maiúscula):

---

Nome do RLA (se aplicável):

---

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data(dia/mês/ano): \_\_\_\_\_

Parentesco do RLA com o participante (se aplicável):

---



## Fundação Champalimaud

### Comissão de Ética

Prof. Doutor José Manuel Cardoso da Costa (Presidente)  
Prof. Doutor Adelino Cardoso  
Prof. Doutor António Jacinto  
Prof. Doutor José Cunha Vaz  
Prof. Doutora Leonor Pereira  
Prof. Doutor Mário Miguel Rosa  
Dra. Paula Martinho da Silva

Lisboa, 10 de dezembro de 2019

### Aprovação – Approval

**Projeto: Validação MR – Dr. João Marques.** "Validação da técnica MR-Only como imagem de referência no posicionamento em Radioterapia."

Após análise dos documentos que servem de base à candidatura, a Comissão de Ética aprovou este projeto, devendo ser tidas em atenção as recomendações sobre o Consentimento Informado constantes do parecer do Professor Doutor Mário Miguel Rosa, assim como a possível exclusão no recrutamento de doentes incapazes de manifestar compreensão do Consentimento Informado.

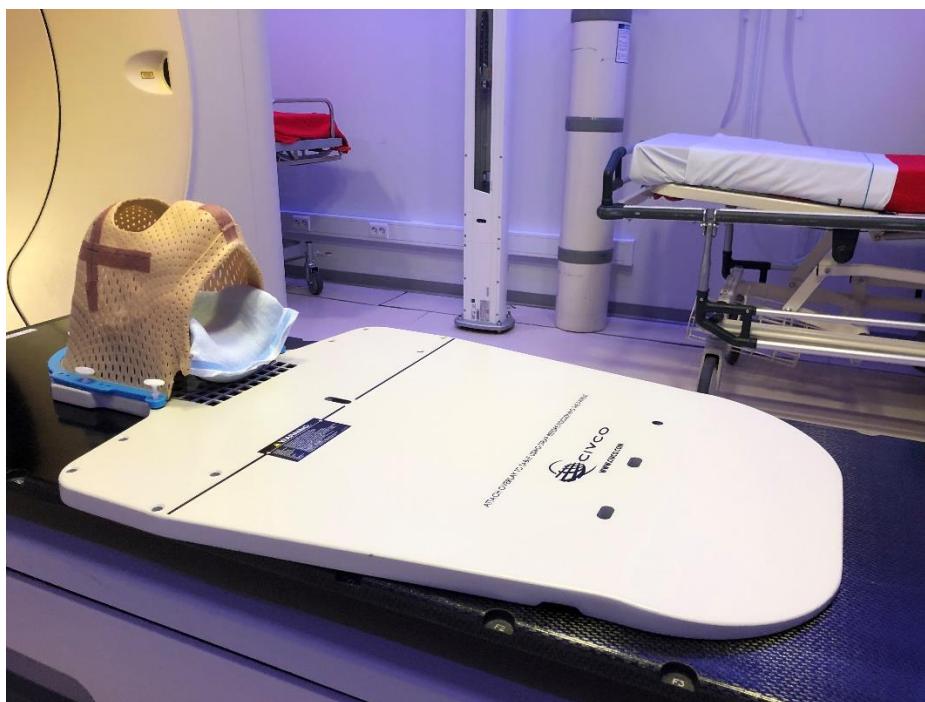
O Presidente da Comissão de Ética,  
*The President of the Ethics Committee,*

Prof. Dr. José Manuel M. Cardoso da Costa, J.D.

Fundação D. Anne de Soveral Champalimaud e  
Dr. Carlos Moniz Champalimaud  
Fundada por António Champalimaud

Avenida Brasília  
1400-035 Lisboa, Portugal  
T (+351) 210 480 200  
F (+351) 210 480 200  
[www.champalimaud.org](http://www.champalimaud.org)

**Anexo III - Máscara de imobilização (*Assure™ open view split U-frame*) da Q-fix® e um apoio cervical (*moldcare® cushion 20x35cm*) colocado sobre um suporte (*Silverman Q2 Head Support*).**



### Anexo IV - SofTouch™ Elite Bellyboard.



### Anexo V - Combifix™.



**Anexo VI – Resumo dos resultados obtidos nos doentes de reto**

Doente	CBCT	Desvios em X (mm)	Desvios em Y (mm)	Desvios em Z (mm)	Desvios em X (°)	Desvios em Y (°)	Desvios em Z (°)
Reto_1	1a	0,48	-0,42	-0,90	-0,20	-0,09	0,06
	1b	0,17	0,09	-0,68	0,04	-0,07	0,14
	1c	0,02	0,04	0,12	0	-0,14	0,09
Reto_2	2a	0,12	-0,23	-1,35	0,02	0,06	0,03
	2b	-0,10	-0,14	-0,62	0,15	0,07	-0,09
	2c	-0,18	-0,21	-0,74	0,23	0,08	-0,15
Reto_3	3a	0,18	-0,28	-0,36	0,05	-0,02	0,01
	3b	-0,39	-0,43	-1,20	-0,05	0,03	-0,02
	3c	0,38	-0,22	0,15	-0,03	0,03	-0,05
Reto_4	4a	-0,05	-0,78	-0,66	-0,11	-0,13	0,03
	4b	0,09	0,29	0,08	-0,08	-0,07	-0,03
	4c	-0,21	-0,20	0,43	-0,33	-0,05	-0,04
Reto_5	5a	0,19	-0,81	0,17	0,15	0,26	-0,01
	5b	-0,29	-0,77	0,33	0,12	-0,02	-0,09
	5c	0,25	-0,26	-0,06	0,17	0,37	-0,13
Reto_6	6a	-0,06	0,17	-0,93	-0,17	0,30	-0,28
	6b	-0,33	-0,35	-0,86	-0,36	0,09	0,03
	6c	0,01	0,05	-0,68	0,01	-0,15	0,28
Reto_7	7a	-0,43	-0,06	-0,01	0,13	-0,19	0,16
	7b	-0,05	-0,54	-0,30	0	-0,15	0,16
	7c	0,09	-0,18	-0,34	0,09	0,01	0,02
Reto_8	8a	-0,49	-0,70	-0,71	0,02	0,09	-0,01
	8b	-0,52	0,49	-1,27	-0,03	-0,02	-0,03
	8c	-0,96	-0,83	-1,12	-0,01	-0,06	0,03
Reto_9	9a	-0,70	0,13	-1,13	-0,19	-0,21	0,06
	9b	-0,37	-0,29	-0,64	0,13	-0,02	0,21
	9c	-0,52	-0,42	0,04	-0,36	-0,30	0,05
Reto_10	10a	-0,18	-0,40	-1,27	0,08	-0,25	-0,13
	10b	0,14	0,05	-0,39	-0,28	0,02	0
	10c	-0,48	-0,45	-1,14	-0,12	-0,09	0
Reto_11	11a	-0,59	-0,89	1,04	-0,06	0,03	-0,06
	11b	-0,67	-0,49	0,15	-0,08	-0,07	-0,11

	11c	0,47	-0,47	1	0,09	0,03	0,08
Reto_12	12a	-0,35	0,47	-0,94	-0,3	-0,07	0,16
	12b	-0,49	-0,81	1,16	-0,16	-0,15	-0,07
	12c	-0,28	-0,41	-1,08	-0,04	-0,20	0,05
Reto_13	13a	0,14	-0,93	0,13	0,14	0	0,04
	13b	-0,39	0,02	0,09	0,17	-0,01	-0,03
	13c	-0,18	0,02	-0,11	0,09	-0,09	0,19
Reto_14	14a	-0,27	0,03	0,27	0,05	-0,06	-0,02
	14b	-0,40	-0,97	-0,15	-0,05	-0,07	-0,01
	14c	-0,44	-0,53	-1,28	0,03	0,1	-0,01
Reto_15	15a	0,21	-0,49	-1,36	0,06	-0,01	0,08
	15b	-0,55	0,01	-0,17	0,04	0,09	-0,13
	15c	-0,30	-0,53	-0,11	0,13	0,08	-0,01
<b>Média</b>		<b>-0,18</b>	<b>-0,30</b>	<b>-0,39</b>	<b>-0,02</b>	<b>-0,02</b>	<b>0,01</b>
<b>Mediana</b>		<b>-0,21</b>	<b>-0,29</b>	<b>-0,36</b>	<b>0,01</b>	<b>-0,02</b>	<b>0</b>
<b>DesvPad</b>		<b>0,33</b>	<b>0,36</b>	<b>0,65</b>	<b>0,15</b>	<b>0,13</b>	<b>0,10</b>

**Anexo VII – Resumo dos resultados obtidos nos doentes de cérebro**

Doente	CBCT	Desvios em X (mm)	Desvios em Y (mm)	Desvios em Z (mm)	Desvios em X (°)	Desvios em Y (°)	Desvios em Z (°)
Cérebro_1	1a	-0,29	-0,07	0	-0,20	0,10	0,02
	1b	-0,29	-0,39	0,04	-0,24	0,06	-0,01
	1c	-0,08	-0,40	0,03	-0,28	0,12	0
Cérebro_2	2a	0,15	-0,26	-0,10	-0,09	0,18	0,09
	2b	-0,08	-0,27	-0,14	-0,06	0,14	0,08
	2c	-0,36	-0,17	-1,08	-0,19	0,10	0
Cérebro_3	3a	0	-0,30	-1,10	-0,15	0,13	-0,01
	3b	0	-0,31	-0,10	-0,11	0,11	0,01
	3c	-0,27	-0,30	-0,11	-0,18	0,12	0
Cérebro_4	4a	-0,32	-0,13	-0,87	-0,22	-0,08	-0,02
	4b	-0,05	-0,37	-0,91	-0,24	0,08	0,05
	4c	-0,10	-0,36	-0,77	-0,27	0	-0,06
Cérebro_5	5a	-0,22	-0,52	-0,02	-0,22	0,09	0,21
	5b	-0,25	-0,60	-0,91	-0,21	0,13	0,31
	5c	-0,36	0,20	-0,06	-0,22	0,17	0,08
Cérebro_6	6a	-0,05	-0,16	-0,15	-0,12	0,06	0,02
	6b	-0,05	-0,41	-1,04	-0,04	0,04	0,01
	6c	-0,16	0	0	0,10	0,08	0,01
Cérebro_7	7a	-0,09	-0,11	0,03	-0,08	0,17	0,01
Cérebro_8	8a	-0,08	-0,43	0,21	-0,23	0,17	0,01
	8b	-0,06	-0,37	-0,86	-0,22	0,17	0,01
	8c	0,03	-0,14	-1,07	0,12	0,09	0,09
Cérebro_9	9a	-0,33	-0,12	-1,07	-0,26	0,16	-0,04
	9b	0,03	-0,39	-1,09	-0,28	0,16	-0,03
	9c	-0,36	-0,42	-0,24	-0,26	0,20	-0,05
Cérebro_10	10a	-0,34	-0,10	0,01	-0,07	0,17	-0,01
	10b	-0,33	-0,34	-0,89	0,16	0,17	-0,05
	10c	-0,38	-0,19	0,08	0,07	0,29	0,08
Cérebro_11	11a	0	-0,10	-0,87	-0,19	0,14	0,11
	11b	-0,05	-0,07	0,10	-0,22	0,12	0,05
	11c	0,03	-0,25	0,05	-0,15	0,04	0,05
Cérebro_12	12a	-0,23	-0,24	-1,21	-0,28	0,04	-0,09

Cérebro_13	13a	0	-0,04	-0,11	-0,14	0,11	0,07
	13b	-0,26	-0,18	-0,02	-0,18	0,05	-0,03
	13c	-0,09	-0,34	-0,03	-0,12	0,04	-0,02
<b>Média</b>		<b>-0,15</b>	<b>-0,25</b>	<b>-0,41</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,11</b>	<b>0,03</b>
<b>Mediana</b>		<b>-0,09</b>	<b>-0,26</b>	<b>-0,11</b>	<b>-0,19</b>	<b>0,12</b>	<b>0,01</b>
<b>DesvPad</b>		<b>0,15</b>	<b>0,16</b>	<b>0,48</b>	<b>0,11</b>	<b>0,07</b>	<b>0,08</b>