



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

VERIFICAÇÃO DOS DESVIOS DE *SETUP* E CÁLCULO DE MARGEM DE PTV EM TUMORES DE PRÓSTATA COM 3DCRT

Mestrando: Eliana Gomes

Orientador: Professor Doutor Luís Prudêncio

Coorientador: Assistente Carina Marques Coelho

Mestrado em Radioterapia

Lisboa, 2013

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

**VERIFICAÇÃO DOS DESVIOS DE *SETUP* E
CÁLCULO DE MARGEM DE PTV EM TUMORES
DE PRÓSTATA COM 3DCRT**

Mestrando: Eliana Gomes

Orientador: Professor Doutor Luís Prudêncio

Coorientador: Assistente Carina Marques Coelho

Mestrado em Radioterapia
(esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2013

Dedicatória

Ao Bruno Lima

Agradecimentos

Finalizada uma etapa particularmente importante da minha vida, não poderia deixar de expressar o mais profundo agradecimento a todos aqueles que me apoiaram nesta longa caminhada e contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao professor Doutor **Luís Prudêncio**, meu orientador, pela aceitação da orientação deste trabalho, pela compreensão, atenção e paciência no decorrer da realização deste trabalho.

À Professora **Elizabete Carolino** pelos conhecimentos em estatística que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

À Professora **Carina Marques Coelho**, minha coorientadora, pela ajuda e amizade que me dispensou, cuja atitude aberta, cujos conhecimentos transmitidos e total disponibilidade, foram notáveis. A sua disponibilidade irrestrita, a sua forma exigente, crítica e criativa de arguir as ideias apresentadas, facilitaram o alcance dos objetivos propostos neste trabalho.

À Diretora do Curso de Mestrado em Radioterapia, **Professora Coordenadora Fátima Monsanto**, pela sua dedicação, total disponibilidade e simpatia com que sempre me recebeu, pelas suas sugestões sempre pertinentes, pelos seus ensinamentos e pelo seu incondicional apoio durante estes anos.

À Dra. **Rosário Vicente** pela oportunidade que me deu para desenvolver este estudo na Unidade de Radioterapia de Santarém, e pela afabilidade e gentileza que me dispensou sempre que a procurei.

A todos os **professores do Curso de Mestrado em Radioterapia** agradeço pelo apoio incondicional, disponibilidade e pelo conhecimento transmitido ao longo do curso.

Ao meu **Pai** e à minha **Mãe**, pela sólida formação dada até à minha juventude, que me proporcionou a continuidade nos estudos, os meus eternos agradecimentos.

E por último, mas com um reconhecimento especial, ao **Bruno Lima**, por todo o seu amor, carinho, admiração, pela presença incansável, por toda a paciência demonstrada e por todo o seu apoio sempre manifestado ao longo destes anos.

Resumo

O presente estudo tem como objetivos principais avaliar e analisar a reprodutibilidade do posicionamento dos doentes com carcinoma de próstata tratados com radioterapia conformacional, e posteriormente calcular a margem mais adequada para a criação do PTV.

A partir de uma amostra retrospectiva de 65 doentes com carcinoma da próstata submetidos a 3DCRT, foram analisadas 1712 imagens, num total de 5136 observações nos três eixos de coordenadas (x, y, z – lateral, longitudinal e vertical, respetivamente).

Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal e realizaram a TC de planeamento e o tratamento com um protocolo de enchimento de bexiga e sem qualquer protocolo em relação ao reto.

Foram realizadas imagens portais dos campos anterior, lateral direito e lateral esquerdo, no primeiro dia de tratamento e posteriormente de cinco em cinco frações. Estas imagens foram comparadas com as respetivas DRR's e foram calculados os desvios de *setup*. Posteriormente procedeu-se ao cálculo da margem a adicionar ao CTV para criar o PTV, garantindo que um volume superior a 99% do CTV seja irradiado com pelo menos 95% da dose total prescrita. O cálculo desta margem foi efetuado a partir da fórmula proposta em 2002 por Stroom e Heijmen.

Neste estudo encontrou-se uma alta reprodutibilidade no posicionamento do doente com este método para a correção da posição do isocentro em relação à anatomia óssea utilizando a imagem portal. Contudo, não se poderá concluir nada sobre a margem a utilizar, uma vez que não se teve em conta a variabilidade do movimento interno dos órgãos.

Palavras-chave: carcinoma da próstata, desvios de *setup*, margem de PTV, radioterapia conformacional, imagem portal.

Abstract

This study aims to evaluate and analyze the reproducibility of the positioning of patients with prostate carcinoma treated with conformal radiotherapy, and subsequently calculate the most appropriate margin for the creation of the PTV.

From a sample of 65 patients with prostate cancer who were treated with 3DCRT, 1712 images were analyzed, in a total of 5136 observations in the three coordinate axes (x, y, z - lateral, longitudinal and vertical, respectively).

Patients were positioned supine and underwent CT planning and treatment with a protocol of bladder filling and without any protocol in relation to the rectum.

Portal images were taken of the anterior, right lateral and left lateral fields, on the first day of treatment and subsequently every five fractions. These images were compared with the respective DRR's and setup deviations were calculated. Subsequently it was calculated proceeded calculating the margin to be added to CTV to create the PTV, ensuring that a volume greater than 99% of the CTV is irradiated with at least 95% of the total prescribed dose. The calculation of this margin was made from the formula proposed in 2002 by Stroom and Heijmen.

In conclusion, this study found a high reproducibility in the positioning of the patient with this method for the correction of the isocenter position relative to bone anatomy using image portal. However, we cannot conclude anything about the margin to be used, since it was not take into account the variability of the movement of the internal organs.

Keywords: prostate cancer, setup deviation, PTV margin, conformal radiotherapy, portal image.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos.....	iv
Resumo	vi
Abstract	vii
Índice.....	viii
Índice de figuras	x
Índice de tabelas.....	xi
Siglas e Abreviaturas	xii
1. Introdução.....	1
1.1. Motivação	3
1.2. Objetivos	3
1.3. Organização da dissertação	4
2. Radioterapia no Cancro da Próstata	5
2.1. Cancro da próstata	5
2.2. Simulação do tratamento.....	9
2.3. Definição dos alvos e estruturas de interesse.....	12
2.4. Métodos de imagem para localização e verificação	13
2.5. Erros de <i>setup</i>	14
2.5.1. Erros sistemáticos	14
2.5.2. Erros aleatórios	15
2.6. Movimento do alvo e órgãos.....	15
2.6.1. Erros de delimitação	16
2.6.2. Erros de posicionamento e imobilização do doente	17
2.6.3. Movimento inter e intrafração da próstata.....	19
2.6.3.1. Movimento interfração da próstata.....	19
2.6.3.2. Movimento intrafração da próstata.....	20
3. Materiais e métodos	23
3.1 Características dos doentes	23
3.2. TC de planeamento	24
3.3. Tratamento Diário.....	25
3.4. Cálculo da margem de PTV.....	26
3.5. Estatística.....	27
4. Resultados.....	29

4.1	Análise dos desvios de Setup	29
4.2	Análise dos desvios Aleatórios e Sistemáticos	34
4.3	Análise da margem de PTV	37
5.	Discussão dos resultados	39
5.1.	Cálculo de margens de PTV	41
6.	Conclusões.....	48
7.	Bibliografia.....	50
	Anexo I – Ficha de recolha de dados.....	70

Índice de figuras

Figura 2.1 - Localização da glândula prostática ²²	5
Figura 2.2 - Drenagem Linfática da Próstata ²⁰	6
Figura 4.1- Histograma da distribuição dos desvios observados nas direções (a) - X (b) - Y e (c) – Z (mm).	30
Figura 4.2 - Histogramas com as percentagens cumulativas da distribuição dos desvios observados nas direções (a) – Lateral, (b) – Longitudinal e (c) – vertical.	31
Figura 4.3 - Histograma da distribuição dos desvios observados no conjunto das três direções (lateral, longitudinal e vertical)	32
Figura 4.4 - Diagrama de dispersão, direções Lat vs. Lat(a) e direções Long vs. Vrt (b).	33
Figura 4.5 - Histogramas da distribuição dos desvios sistemáticos para as direções X, Y e Z.....	35
Figura 4.6 - Histogramas da distribuição dos desvios aleatórios para as direções X, Y e Z.	36

Índice de tabelas

Tabela 2.1 - Resumo do posicionamento e aquisição da TC de planeamento em doente com carcinoma da próstata.....	11
Tabela 3.1 – Características dos doentes.....	23
Tabela 3.2 – Características do tratamento	24
Tabela 3.3 – Equação para determinar a margem para formar o PTV.....	26
Tabela 4.1 - Média, desvio padrão, mínimo e máximo dos deslocamentos observados em cada uma das três direções estudadas.....	29
Tabela 4.2 - Percentis da distribuição dos desvios de setup observados.....	31
Tabela 4.3 - Média, Desvio padrão, Mínimo e Máximo dos desvios observados no conjunto das três direções.....	32
Tabela 4.4 - Percentis da distribuição dos desvios observados no conjunto das três direções.....	33
Tabela 4.5 - Média, Desvio padrão, Mínimo e Máximo para os desvios sistemáticos em cada uma das direções.....	34
Tabela 4.6 - Desvio padrão, Mínimo e Máximo para os desvios aleatórios em cada uma das direções	36
Tabela 4.7 - Cálculo das margens para delimitação do PTV (mm), segundo Stroom et al. ¹⁰⁵	37
Tabela 5.1 - Recomendações de margens CTV para PTV, sem imagem guiada.....	44
Tabela 5.2 - Recomendações de margens CTV para PTV, com imagem guiada.....	45

Siglas e Abreviaturas

3DCRT	<i>Three-dimensional conformal radiotherapy</i> (Radioterapia conformacional tridimensional)
A-Si	Silício amorfo
Ant	Anterior
Ap	Ântero-posterior
Ctv	<i>Clinical target volume</i> (volume alvo clínico)
Dd	Decúbito dorsal
DRR	<i>Digitally reconstructed radiography</i> (reconstrução radiográfica digital)
Drt	Direita
Dv	Decúbito ventral
EPID	<i>Electronic Portal Imaging Device</i> (Dispositivo de imagem portal eletrónica)
Esq	Esquerda
GTV	<i>Gross tumour volume</i> (volume tumoral)
Gy	Gray
ICRU	International Commission on Radiation Units And Measurements (Comissão internacional de unidade e medição de radiação)
IGRT	<i>Image guided radiation therapy</i> (Radioterapia guiada por imagem)
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> (Radioterapia de intensidade modulada)
Inf	Inferior
IV	<i>Irradiated volume</i> (volume irradiado)
Lat	Lateral
Long	Longitudinal
MLC	<i>Multileaf Collimator</i> (Colimador multilâminas)
OAR	Órgãos de risco
PET	Tomografia por emissão de positrões
Post	Posterior
PRV	<i>Planning organs at risk volume</i> (Volume de planeamento dos órgãos de risco)
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i> (Antigénio específico da próstata)
PTV	<i>Planning target volume</i> (volume alvo de planeamento)

RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
Si	Superior-inferior
Sup	Superior
TC	Tomografia computadorizada
TPS	<i>Treatment Plannning System</i> (Sistema de planeamento computadorizado)
TV	<i>Treated volume</i> (Volume tratado)
Vrt	Sentido vertical

1. Introdução

O tratamento do carcinoma da próstata envolve várias modalidades terapêuticas como a radioterapia, a cirurgia, a hormonoterapia e a espera vigilante, podendo estas estarem associadas entre si. A escolha da terapêutica mais adequada depende da correlação entre o grau, o estadió clínico, a esperança média de vida, o intervalo livre de doença conseguido por cada terapêutica, a morbilidade associada e a preferência individual do doente e médico.

O objetivo primordial da radioterapia é administrar radiação ionizante, numa determinada quantidade, a dose prescrita, de forma mais homoganeamente possível ao volume alvo minimizando a dose nos tecidos normais adjacentes¹⁻². Em virtude da radioterapia convencional obter resultados abaixo do ideal e de apresentar uma elevada toxicidade, a técnica conformacional, com ou sem modulação da intensidade do feixe, ganhou aos poucos um papel extremamente importante no tratamento destes tumores, podendo considerar-se mesmo o tratamento de radioterapia padrão para tumores de próstata localizados³⁻⁵. Esta técnica, em comparação com a técnica convencional, permite administrar uma maior dose ao volume alvo e possibilita a redução da dose nos órgãos normais adjacentes, bem como uma redução do volume de tecido normal irradiado. Porém, é necessário garantir a exatidão do posicionamento do doente e a sua reprodutibilidade é imprescindível, pois qualquer alteração geométrica poderá comprometer a eficácia do tratamento e aumentar a incidência de efeitos secundários⁶⁻⁷. Geralmente é adicionada uma margem ao volume tumoral para inclusão da doença subclínica, constituindo assim o CTV⁸. Além disso são adicionadas margens para as incertezas geométricas, incluindo os erros de posicionamento (vulgo *setup*) e os movimentos internos dos órgãos, criando o PTV⁸. A problemática da redução das margens tornou-se um assunto fulcral em radioterapia uma vez que as margens estão diretamente associadas ao excesso de toxicidade e leva a constrangimentos no escalonamento de dose para atingir o controlo tumoral local⁹.

A dimensão das margens depende da magnitude das incertezas. A capacidade de adição do CTV para o PTV está relacionada com a diminuição dos erros de *setup*, o que é feito pela correção do posicionamento baseando-se em referências ósseas das imagens radiológicas obtidas no decorrer do tratamento¹⁰.

Reduzir os erros associados ao posicionamento e imobilização dos doentes, e às incertezas geométricas, é um dos pontos essenciais para se poder diminuir as margens terapêuticas de segurança e aumentar as taxas de sucesso. É essencial que

diariamente haja a correta replicação da posição da anatomia do doente para que esta seja igual à posição planeada. Assim desenvolveram-se técnicas de verificação das incertezas geométricas imediatamente antes do tratamento, bem como no decorrer do mesmo¹¹⁻¹². Para esta verificação são realizadas imagens de verificação durante o tratamento, que são comparadas com as DRR. No entanto existe grande controvérsia sobre a precisão, adequação e o método a seguir na técnica de aquisição das imagens. O uso de marcadores fiduciais implantados na próstata está cada vez mais indicado e aceite, especialmente para IGRT⁴⁻⁵. Assim, consegue-se uma maior redução das margens do PTV, bem como da dose administrada no reto e na bexiga, e ainda corrigir o posicionamento do doente durante o tratamento (vulgo *online*)⁴⁻⁵.

A frequência com que as imagens devem ser adquiridas ao longo do curso do tratamento de radioterapia e o método de processamento dos dados obtidos são questões de discussão^{13,14}. No entanto, deve-se procurar equilibrar a precisão da localização com o custo associado com a imagem, quer em termos de tempo despendido por tratamento ou de dose por imagem para cada doente, ou ambos^{15,16}.

Ao longo do processo de tratamento existem vários passos e em todos eles é necessário minimizar os erros e incertezas associados a fim de garantir que a exatidão final do tratamento seja a aceitável.

Em radioterapia os erros podem ser sistemáticos ou aleatórios, segundo a sua procedência, e são sempre difíceis de determinar porque requerem o conhecimento do seu “valor verdadeiro”¹⁷. Os erros podem-se originar por diversas razões entre as quais: (i) erros humanos; (ii) erros instrumentais, causados por falhas mecânicas, elétricas ou de código de computação (vulgo *software*); (iii) erros aleatórios devido a causas desconhecidas ou condições experimentais incontroláveis nos processos de planeamento e execução do tratamento; (iv) erros sistemáticos no processo, entre outros¹⁷. Os erros aleatórios afetam a precisão da medida enquanto os erros sistemáticos a exatidão da mesma¹⁷.

Em relação aos erros, os mais significativos são os sistemáticos, pois levam à administração de doses inadequadas no volume alvo e nos órgãos normais⁴, uma vez que influenciam todas as frações de tratamento de uma forma idêntica (afetam a exatidão). Os erros aleatórios apresentam menor impacto nas doses administradas às estruturas mencionadas, uma vez que variam de dia para dia (afetam a precisão). Para a redução de tais erros, vários estudos têm sugerido a verificação diária da reprodutibilidade do tratamento^{2,6,11,12}. Este processo combina duas etapas: a

identificação dos desvios de posicionamentos e a decisão de intervenção, caso estes forem significativos.

Mesmo com todos os recursos e métodos disponíveis atualmente, ainda é extremamente difícil eliminar todas as incertezas, e para reduzi-las de modo significativo é necessário criar protocolos de verificação e correção das mesmas, assim como margens de PTV adequadas.

1.1. Motivação

Com o presente estudo pretende-se realizar a verificação da adequação da margem do PTV utilizada em doentes com carcinoma de próstata tratados com radioterapia conformacional na Unidade de Radioterapia de Santarém, tendo em conta a reprodutibilidade do posicionamento para este Serviço. A realização deste estudo deveu-se fundamentalmente ao (ainda) pouco tempo de funcionamento que a Unidade de Radioterapia de Santarém detém (desde Janeiro de 2011 a Julho de 2012), e por sua vez, à necessidade de verificação da adequação da margem dada para criar o PTV, pois esta foi adotada com base na literatura.

A escolha desta patologia deveu-se fundamentalmente à existência de uma taxa elevada de tratamentos e à importância da implementação de estratégias para permitir o escalonamento de dose, uma vez que este permite aumentar a taxa de sobrevivência livre de recidivas¹⁸. Este escalonamento de dose só é factível se em simultâneo forem aplicadas técnicas de verificação das incertezas geométricas. Para inclusão das incertezas geométricas são adicionadas margens, sendo estas uma problemática e ao mesmo tempo um assunto fulcral em radioterapia.

As margens calculadas e adicionadas estão diretamente relacionadas com a toxicidade e escalonamento de dose, daí a importância de calcular as margens tendo em conta os procedimentos da unidade.

1.2. Objetivos

O presente estudo tem como objetivos principais avaliar e analisar a reprodutibilidade do posicionamento dos doentes com carcinoma de próstata tratados com radioterapia conformacional, e posteriormente calcular a margem mais adequada para o PTV. Desta forma pretende-se verificar e analisar os desvios de *setup* da sobreposição de imagens (vulgo *matching*) *online*, os desvios do *matching* depois do tratamento (vulgo

offline) e os desvios totais do *matching*, de forma a verificar se existe alguma diferença estatisticamente significativa entre eles. Posteriormente, pretende-se verificar se a margem utilizada para a criação do PTV é adequada para a administração precisa do tratamento e, caso se verifique que não, fazer o cálculo de uma margem adequada para o PTV tendo em conta os desvios do isocentro estudados.

1.3. Organização da dissertação

O presente trabalho tem, para além desta introdução, mais seis capítulos.

No capítulo 2 é apresentada uma breve revisão sobre os conceitos teóricos para o enquadramento de toda a atividade desenvolvida. Conceitos estes baseados em trabalhos científicos publicados na literatura.

No capítulo 3 são descritos os materiais e métodos empregues no desenvolvimento dos vários procedimentos executados para a realização deste estudo. Descreve o percurso de um doente com carcinoma da próstata que realiza radioterapia conformacional, de modo a compreender a que tipo de erros o seu tratamento pode estar sujeito, condicionando a qualidade da terapêutica.

No capítulo 4 são apresentados os resultados obtidos relativamente à correção do posicionamento em cada tratamento em forma de tabelas e gráficos.

No capítulo 5 são analisados e discutidos os resultados obtidos.

No capítulo 6 tecem-se as considerações finais, fazem-se algumas recomendações, principais limitações e deixam-se pistas para trabalhos futuros.

Por último, consta ainda neste trabalho a sua respetiva bibliografia.

2. Radioterapia no Cancro da Próstata

2.1. Cancro da próstata

A próstata é uma glândula impar, que faz parte do aparelho genital masculino. Localiza-se na região pélvica masculina entre a sínfise púbica e a parede anterior do reto, e está adjacente à parte inferior da bexiga, a circundar a primeira porção da uretra (ver figura 2.1) ¹⁹⁻²¹. A próstata é constituída por duas partes principais bem diferenciadas: a parte central e a próstata periférica²¹. A parte central localiza-se na sua zona mais interna, circunda completamente a uretra e todos os seus ácidos glandulares drenam sobre o colículo seminal²¹. Desenvolve-se ao receber a influência dos estrógenos maternos²¹. A próstata periférica, também denominada por lóbulo infero-lateral, localiza-se na parte mais externa da glândula, tem a forma de uma taça que contém no seu interior a próstata central e todos os ácidos glandulares drenam abaixo do colículo seminal²¹. Desenvolve-se sob a influência dos andrógenos produzidos pelo testículo fetal. A sua principal função é a produção de alguns compostos do sémen. Outras das suas secreções entram na corrente sanguínea ou são diretamente depositadas na uretra para a composição urinária¹⁹.

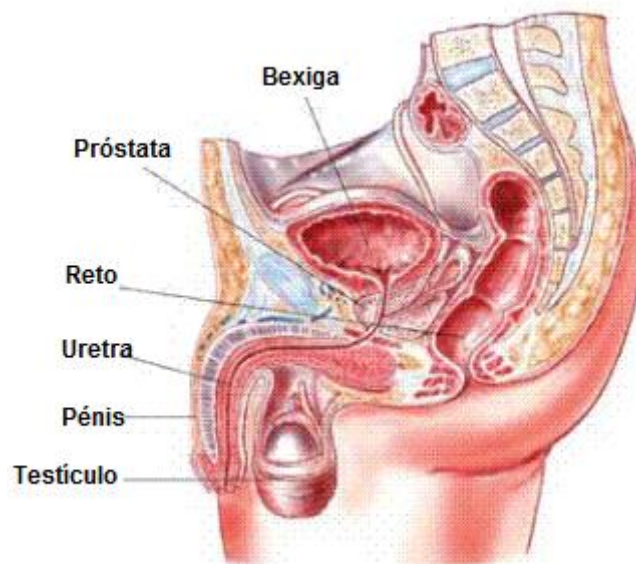


Figura 2.1 - Localização da glândula prostática²².

Histologicamente, a próstata é constituída por uma matriz extracelular e uma ampla variedade de tipos celulares, que podem ser agrupados em dois componentes fundamentais: o componente glandular, formado por células secretoras endoluminais,

células secretoras basais e células neuroendócrinas; e o componente estromal, constituído por músculo liso, colagénio e tecido fibroso²¹. Todos esses elementos, em conjunto, formam uma rede tridimensional complexa de ductos e ácinos prostáticos envoltos em matriz estromal²¹. Além disso, a próstata tem vasos sanguíneos e linfáticos abundantes, assim como nervos do sistema autónomo simpático²¹. A drenagem linfática da próstata está ilustrada na figura 2.2

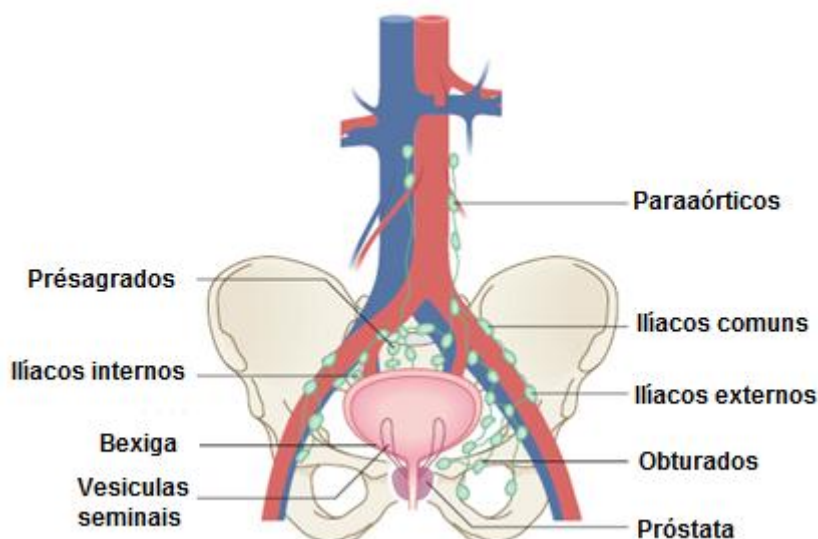


Figura 2.2 - Drenagem Linfática da Próstata²⁰.

O cancro da próstata é o cancro mais comum que afeta a população masculina nos países desenvolvidos. A nível mundial, é o segundo tumor maligno mais frequente e a quinta causa de morte por cancro no sexo masculino²³. Em Portugal, o cancro da próstata é o tipo de cancro mais comum no sexo masculino²⁴. Atualmente, o cancro da próstata é a terceira causa de morte por cancro em Portugal, logo depois da neoplasia do pulmão e da neoplasia colo-retal²⁵. Segundo os dados do GLOBOCAN 2008, em Portugal, morrem 2021 doentes com cancro da próstata, tendo-se verificado neste tipo de tumores uma incidência de 50,1/100000²⁵.

A taxa de crescimento destes tumores varia de muito lento a moderadamente rápido, sendo classificados habitualmente como bem, moderadamente e mal diferenciados, e estando descritos como sendo uma doença predominante em idades entre os 60 e 70 anos²⁶. A incidência do cancro da próstata aumenta com a idade, ou seja, não é uma doença característica de homens jovens. A idade é um dos principais fatores de risco, uma vez que idades mais avançadas estão associadas a um aumento do risco de desenvolver cancro da próstata, sendo uma preocupação em países desenvolvidos

nos quais se verifica uma maior porção de homens idosos. A probabilidade de um indivíduo com menos de 40 anos desenvolver cancro na próstata é de 1 em 10.000, dos 40 aos 59 anos é de 1 em 103 e dos 60 aos 79 é de 1 em cada 8¹⁸. A maioria das *guidelines* aconselha um rastreio anual a partir dos 50 anos, ou dos 40 anos no caso de grupo de risco elevado, como indivíduos de raça negra ou aqueles com familiares de primeiro grau com história de cancro da próstata²⁷.

As causas deste tipo de cancro continuam a ser desconhecidas, sendo incompleto o conhecimento existente relativamente aos fatores de risco. Na verdade o risco de desenvolver cancro da próstata parece variar de população para população, sendo mais frequente em países ocidentais como os Estados Unidos da América, Canadá e Europa do que nos países Asiáticos²⁸. Embora ainda não estejam totalmente conhecidos e estudados os fatores de risco, não se podem excluir as causas associadas como hábitos alimentares, estilo de vida e meio ambiental²⁸.

Geralmente o cancro da próstata desenvolve-se sem qualquer sintoma associado e os sintomas usualmente só se manifesta numa fase avançada. Quando existem sintomas, as manifestações clínicas características de cancro da próstata são as perturbações miccionais, os sintomas obstrutivos (esvaziamento) ou irritativos (armazenamento), nomeadamente: dificuldade em iniciar a micção, micção interrompida e/ou prolongada, micção com esforço abdominal, jacto urinário fraco, gotejamento pós-urinário, micções mais frequentes especialmente durante a noite (noctúria), sensação de urgência miccional com pequenas perdas involuntárias de urina, hematúria e disúria^{18, 29}.

O diagnóstico de cancro da próstata é realizado, com base na informação clínica pelo médico de família e confirmado pelo urologista, assentando este, fundamentalmente, nos seguintes aspetos: história clínica, exames físicos (com toque retal), ecografia prostática transrectal, fluxometria e análises de sangue e urina³⁰. Atualmente, a análise do PSA e o toque retal são fundamentais para diagnosticar o carcinoma da próstata, ajudando os médicos a decidir que casos devem ou não realizar biopsia prostática²⁷.

A escolha da terapêutica a utilizar em doentes com cancro da próstata depende de vários fatores, nomeadamente: esperança média de vida, valores de PSA, *Gleason Score*, estadió da doença, comorbilidades, efeitos secundários (precoces e tardios), gravidade dos sintomas e *performance status* do doente. Consoante a possibilidade de cura, os doentes são estratificados em grupos de risco. As modalidades de tratamento

do cancro da próstata localizado são a Espera Vigilante, a Cirurgia (prostatectomia radical), a Hormonoterapia e a Radioterapia (externa e/ou braquiterapia)³¹.

Uma das opções terapêuticas mais comuns para o tratamento de carcinoma da próstata é a radioterapia externa. Estudos a longo prazo demonstraram que a radioterapia externa é uma técnica eficaz e eficiente para o controlo de neoplasia localizada³²⁻³³. Outros estudos também mostraram que a dose de radiação total administrada durante a radioterapia externa está correlacionada com o controlo local do cancro da próstata³⁴⁻³⁵. Hanks et al. concluíram que existem significativamente menos recidivas locais quando são administradas doses iguais ou superiores 70Gy em comparação com doses menores ou iguais 60Gy³⁶. Contudo, a dose prescrita a administrar durante o tratamento também está relacionada com a ocorrência de efeitos secundários adversos. Pilepich et al. demonstraram um aumento da morbilidade relacionada com o tratamento quando são excedidas doses de 70Gy³⁷. Com base nestas descobertas, deve-se ter um cuidado especial na delimitação dos volumes alvos, de modo a minimizar a dose nos órgãos são adjacentes e maximizar a dose ao volume alvo³⁷.

Nos últimos anos, o planeamento dosimétrico tridimensional facilitou a introdução da radioterapia conformada. Em radioterapia conformacional, a forma do feixe de radiação é definida em conformidade com a forma do volume alvo usando um MLC. Ao moldar o feixe, o campo de tratamento é mais restrito ao volume alvo, minimizando assim a dose administrada ao tecido são adjacente. Por conseguinte, é possível aos radioterapeutas prescrever doses mais elevadas, tendo assim um efeito maior sobre o tumor³⁰.

Embora a radioterapia conformacional tenha o potencial de melhorar o controlo tumoral com menos complicações no tecido são, a diminuição do volume alvo, com o decorrer do tratamento e devido ao mesmo, torna esta técnica particularmente suscetível às incertezas de tratamento, tais como a inadequação da posição do feixe de radiação, como resultado do movimento interno dos órgãos e/ou do posicionamento impreciso do doente³⁰. Embora muitos centros de radioterapia façam uso de dispositivos de imobilização rígidos em conjunto com o alinhamento do dente através do sistema de lasers com tatuagens na pele do doente, para reduzir essas incertezas³⁸⁻³⁹, estas técnicas são sensíveis a alterações, tais como a perda de peso do doente durante o curso da radioterapia. Além disso, o movimento significativo da próstata em relação às estruturas ósseas tem sido mostrado como ocorrendo com variações do enchimento da bexiga e/ou recheios retais⁴⁰⁻⁴⁹.

2.2. Simulação do tratamento

A simulação do tratamento foi desenvolvida para assegurar que os feixes de radiação selecionados são os mais adequados para englobar todo o volume alvo. Na simulação determina-se a posição de tratamento, adquirem-se imagens TC da anatomia do doente para planeamento do tratamento, identificam-se e delimitam-se os volumes alvos e os órgãos de risco, determina-se e verifica-se a geometria dos campos de tratamento e geram-se radiografias de simulação para cada feixe de tratamento para posterior comparação com as imagens portais⁵⁰⁻⁵¹.

O primeiro passo da simulação é a escolha do posicionamento e imobilização do doente e a aquisição dos seus dados anatómicos. As informações anatómicas dos doentes são obtidas através da aquisição de uma TC de planeamento. Esta modalidade pode ser usada individualmente ou combinadas com outro tipo de imagem proveniente de imagens de radiografia, de TC com contraste, de RM e de PET, de forma a se obter a melhor visualização e localização do tecido neoplásico do doente.

Na realização da TC de planeamento é escolhido o posicionamento do doente na mesa de TC, que vai ser igual ao adotado em todas as etapas do tratamento, podendo os doentes ser posicionados em decúbito dorsal ou decúbito ventral. Zelefsky et al. compararam o posicionamento em doentes com carcinoma da próstata tratados em decúbito dorsal e decúbito ventral, e verificaram que o decúbito dorsal é mais adequado para a maioria dos doentes com carcinoma da próstata submetidos a 3DCRT ou IMRT^{49, 52-56}. Também se verificou que o posicionamento em decúbito dorsal é tecnicamente mais reprodutível e mais bem tolerado pela maioria dos doentes estudados^{49, 53-56}. Outros autores, no entanto, não chegaram às mesmas conclusões em relação à superioridade da posição em decúbito dorsal^{49, 53-56}. Stroom et al. compararam o movimento da próstata e das vesículas seminais em decúbito dorsal e ventral, concluem que a variabilidade global do volume alvo é um pouco menor em doentes posicionados em decúbito ventral, e que o movimento sistemático do órgão é maior quando os doentes são posicionados em decúbito dorsal⁵⁶. Considerando que a margem necessária para compensar os erros sistemáticos é maior do que para os erros aleatórios, os autores concluíram que as margens necessárias para ter em conta os movimentos dos órgãos são semelhantes para os dois posicionamentos⁵⁶. No entanto, Malone et al. observaram que o movimento da próstata era maior em doentes posicionados em decúbito ventral, devido aos movimentos respiratórios⁵⁵.

A escolha do posicionamento do doente tem duas características fundamentais: uma é a imobilização do doente durante o tratamento; e outra é a reprodutibilidade da

posição do doente desde a simulação até ao fim do tratamento. Os sistemas de imobilização que podem ser usados são variados, entre alpha cradle®, máscara pélvica, e combifix™. Geralmente é usada uma almofada sob a cabeça combinada com um apoio de pernas e apoio de pés (combifix™), que permite um alto grau de precisão, sem necessidade de outro acessório de imobilização pélvico.

Um protocolo de enchimento da bexiga deve ser usado para manter a bexiga confortavelmente cheia. Deve ser dada a indicação aos doentes para esvaziar a bexiga e beber uma quantidade de água durante um período de tempo antes da realização da TC de planeamento e antes do tratamento diário. Com a bexiga confortavelmente cheia foi demonstrado o afastamento do intestino delgado do volume de tratamento, mas também leva a uma maior variação da posição da próstata²⁰. É de salientar que a quantidade de água e o tempo de espera devem estar protocolados em cada serviço, podendo estes variar de serviço para serviço, e devem também ser adequadas à capacidade do próprio doente.

O reto deve estar vazio durante a aquisição da TC de planeamento e durante os tratamentos diários, uma vez que o reto cheio também leva a uma maior variação da posição da próstata²⁹. Os doentes devem ser aconselhados a fazer uma dieta, e se têm o reto cheio no momento de realizar a TC de planeamento devem receber mais conselhos dietéticos e cumpri-los antes de repetir o exame. O uso de laxantes, supositórios, enemas e balões endoretais durante a realização da TC e do tratamento diário continua a ser uma questão problemática ainda em investigação⁵⁷⁻⁵⁸.

Com a posição do doente escolhida e após a realização dos protocolos de bexiga e reto, o doente é submetido à TC para a simulação do tratamento. São colocadas tatuagens de referenciação definitiva na pele do doente, anteriormente na linha média e lateralmente no alinhamento dos lasers de modo a evitar a rotação, estas três marcações definem o corte zero. Nestas tatuagens, sobre a pele, são colocadas referências rádio-opacas para localizar as tatuagens na TC de planeamento.

Para ajudar na identificação do ápex da próstata, pode ser sugerida a implementação de marcadores fiduciais. A colocação dos marcadores fiduciais deve ser guiada por ultrassom transretal, e feita pelo menos duas semanas antes da realização da TC.

A TC de planeamento deve ser efetuada com cortes de aquisição de no máximo 3,0 mm, desde a articulação sacroilíaca até 10,0 mm abaixo do ânus/ísquion, de forma a incluir a próstata, vesículas seminais, reto e bexiga. O limite superior pode-se estender para a terceira vertebra lombar se os gânglios linfáticos forem irradiados²⁰.

Não devem ser usados contraste oral ou retal, mas a administração de contraste intravenoso pode ser útil para ajudar na delimitação dos gânglios linfáticos pélvicos.

Após a aquisição da TC de planeamento devem ser avaliados alguns parâmetros, tais como, o volume da bexiga, o volume do reto (não devendo este ter um diâmetro maior que 40,0 mm ao nível da base da próstata), verificar o alinhamento das referências do corte zero, e verificar a forma externa do corpo do doente, que deve ser delimitada na imagem de TC em todos cortes onde os feixes de tratamento podem entrar ou sair. A TC de planeamento deve ser repetida se estes parâmetros não forem cumpridos. Volumes rectais inapropriadamente grandes impõem uma redução das taxas de controlo locais, uma vez que movem a próstata para fora do PTV.

As imagens adquiridas na TC são transferidas para o sistema de planeamento de radioterapia para delimitar e definir os volumes. As imagens de TC contêm todas as informações necessárias para um planeamento de tratamento complexo, sendo consideradas as imagens de base de uma simulação.

Através de um procedimento chamado fusão de imagem, disponível no sistema de planeamento computadorizado, é possível sobrepor imagens de TC com outras modalidades de imagens como a TC com contraste, a ressonância magnética e nuclear, ultrassom, angiografia e PET, que podem ser um grande auxílio na delimitação dos alvos, uma vez que permitem uma melhor diferenciação dos vários tecidos e/ou órgãos^{20, 59-64}.

A tabela 2.1 apresenta um resumo das condições de posicionamento e aquisição da TC de planeamento em doentes com carcinoma da próstata.

Tabela 2.1 - Resumo do posicionamento e aquisição da TC de planeamento em doente com carcinoma da próstata

Aspetos	Detalhes
Preparação do doente	<ul style="list-style-type: none">- Reto vazio e bexiga confortavelmente cheia- Decúbito dorsal ou ventral (com ou sem balão retal) num acessório de imobilização adequado.
Imagem de planeamento	<ul style="list-style-type: none">- Espessura de corte da TC menor ou igual 3,0 mm- Uretrograma ou fusão de imagem com RM para delimitar o ápex da próstata.

2.3. Definição dos alvos e estruturas de interesse

Como referido anteriormente, todos os volumes alvos e estruturas de interesse devem ser delimitadas nas imagens provenientes da TC, ou de outros métodos de aquisição de imagem, que foram transferidas para o TPS.

Os volumes de tratamento são geralmente definidos de acordo com os relatórios da ICRU números 50⁶⁵ e 62⁶⁶. De acordo com o ICRU *report50*, o volume de tumor visível, conhecido como GTV, é definido como a massa palpável ou extensão visível do crescimento tumoral⁶⁵. O volume contendo o GTV e a doença microscópica maligna possível é denominado por CTV⁶⁵. É muito importante que este volume seja tratado adequadamente a fim de alcançar o objetivo terapêutico, seja curativo ou paliativo. O PTV é uma definição de volume que leva em conta o efeito de todas as variações geométricas tais como: movimento de órgãos ou incertezas de *setup* com a finalidade de assegurar que a dose prescrita seja realmente absorvida no CTV⁶⁶. Os OAR podem ser delimitados e incluídos no planeamento do tratamento numa tentativa de diminuir as complicações em tecido normal através da verificação de que a dose nos tecidos não ultrapasse as suas doses de tolerância. Assim como para o CTV, também foi definido para os OAR um volume de planeamento, denominado PRV, que leva em conta a sua movimentação e a sua posição interna no doente⁶⁶. O ICRU *report50* ainda descreve mais dois volumes que podem ser usados para definir o volume planeado que recebe efetivamente a dose prescrita, o TV e o IV que pode ser descrito como o volume irradiado com uma dose que seja importante ser reportada para o caso em questão, não havendo uma dose mínima para se relatar, pois dependerá da situação⁶⁶. O CTV é definido clinicamente e o PTV deve ser o CTV mais a margem que leva em conta variações devidas ao posicionamento do doente (*setup*), movimentação interna do volume alvo, erros associados ao equipamento (como incertezas na posição da *gantry*, mesa, colimador, entre outros), mudança na geometria do doente (ganho ou perda de peso, por exemplo) e outros erros associados ao tratamento⁶⁶.

A finalidade da margem de PTV é compensar as incertezas geométricas que, se não forem corrigidas, causam diferenças de distribuição entre a dose real administrada e a dose prescrita ao CTV. As incertezas podem ser divididas em duas partes, o erro interfração e o erro intrafração. O erro interfração resulta o deslocamento de *setup* entre frações de tratamento enquanto o erro intrafração resulta do deslocamento durante a administração de uma fração de tratamento, na maior parte dominada pelo movimento internos dos órgãos. Os deslocamentos de *setup* traduzem a diferença

entre o posicionamento no tratamento real e o posicionamento assumido para efeitos de planificação do tratamento. Os deslocamentos têm uma componente de erro aleatório e uma componente de erro sistemático¹⁵.

2.4. Métodos de imagem para localização e verificação

As imagens adquiridas na simulação, antes do doente iniciar o tratamento, são as imagens que irão fornecer os dados anatómicos do doente para serem usados no planeamento do tratamento e que fornecem dados sobre o posicionamento do doente relativamente a um isocentro escolhido para o planeamento. As imagens provenientes da TC de planeamento são as habitualmente utilizadas, possibilitam a reconstrução tridimensional da anatomia do doente no sistema de planeamento computadorizado.

A tomografia computadorizada contém todas as informações necessárias para um planeamento de tratamento complexo e deve ser tomada como a imagem base na simulação em que podem ser utilizadas outras modalidades de imagens, por exemplo, ressonância magnética e nuclear⁶⁷.

Durante o tratamento de radioterapia alguns equipamentos possibilitam a aquisição de imagens no decurso da administração de dose (feixe de radiação). Os EPID são os equipamentos mais conhecidos para a aquisição de imagens durante o tratamento, tendo sido o utilizado neste estudo.

Um sistema de imagem portal eletrónico consiste num conjunto de detetores de radiação, geralmente montados num braço manual ou semirrobótico do acelerador linear. A informação de cada um dos detetores é transferida para um computador, onde é processada e do seu conjunto resulta uma imagem bidimensional. Os sistemas atuais existem vários tipos: detetores fluoroscópicos; detetores com câmaras de ionização e detetores de silício amorfo (a-Si)⁶⁸.

A imagem portal fornece uma informação anatómica importante do posicionamento do doente no momento do tratamento, mas não possibilita a visualização dos volumes alvos. Esta é uma das razões pela qual a colocação dos marcadores fiduciais no volume alvo do tratamento tem sido cada vez mais utilizado e recomendado na radioterapia conformacional, em que a precisão da localização do volume alvo é muito importante para que as margens de tratamento possam ser cada vez mais reduzidas. Os marcadores fiduciais mais utilizados em doentes com carcinoma da próstata são as sementes de ouro. As sementes de ouro são colocadas na próstata, e quando a imagem portal é realizada, pode-se visualizar as sementes e, assim, corrigir a posição

do volume alvo no momento de tratamento comparando-a com a respetiva DRR⁵¹.

As imagens portais são comparadas com imagens de referência que podem ser imagens de simulador (ortogonais), DRR fornecidas pelo TPS ou a primeira imagem portal adquirida durante um curso de tratamentos.

Uma série de imagens portais, adquiridas em várias frações no decorrer do tratamento de um mesmo doente, pode fornecer dados sobre as variações diárias do posicionamento (desvios de *setup*) do doente, bem como informações sobre mudanças ocorridas no decorrer do tratamento. Quando a imagem for adquirida no início de cada fração do tratamento pode-se verificar se existe ou não mudanças no posicionamento relativamente à imagem usada para planeamento e, assim, fazer um ajuste do posicionamento para que o doente seja tratado numa posição semelhante ao planeado.

Por causa da utilização crescente de múltiplas modalidades de imagens na delimitação dos volumes de interesse, há necessidade que os TPS correlacionem e registem estas imagens de tal forma que elas possam ser comparadas rotineiramente. A maioria dos *softwares* de simulação virtual já possui esta modalidade, eles permitem a importação de imagens provenientes de diferentes fontes para comparação direta usando técnicas de fusão de imagem. Além disso pode-se também usar esta técnica para combinar imagens de verificação do tratamento de radioterapia. Para este fim é necessário o registro da imagem comparando a imagem do posicionamento (*setup*) do doente no dia do tratamento com a do planeamento. Neste trabalho foi realizada a fusão das imagens obtidas por DRR com as imagens provenientes do EPID obtidas diariamente no acelerador linear para verificação de posicionamento (*setup*) do doente.

2.5. Erros de *setup*

2.5.1. Erros sistemáticos

Os erros sistemáticos descrevem um desvio constante do posicionamento do doente em cada uma das direções (x, y, z - lateral, longitudinal e vertical, respetivamente), durante todo o tratamento devido a erros de posicionamento que irão causar uma mudança constante na distribuição da dose^{15, 69}. O movimento do volume alvo inclui variações que ocorrem no posicionamento e durante o tratamento, e que podem ser causadas pela variação do volume da bexiga, pela perda de peso e pela regressão do

tumor. O erro de posicionamento inclui todos os erros que são introduzidos durante as etapas preparatórias do tratamento. A delimitação do volume alvo refere-se aos erros causados por pouco conhecimento sobre a real extensão da margem de CTV necessária para dar conta da disseminação microscópica. Os erros de transferência de imagem descrevem os desvios que podem surgir quando a transferência de imagens entre diferentes sistemas, tais como o sistema de planeamento do tratamento e do acelerador linear¹⁴⁻¹⁵.

2.5.2. Erros aleatórios

Os erros aleatórios descrevem os desvios entre frações de tratamento que podem ocorrer em qualquer direção durante o curso do tratamento e irão dar origem a uma alteração na distribuição de dose¹⁵.

Os erros aleatórios têm em conta o movimento aleatório do volume alvo, alteração da forma e possíveis erros aleatórios de posicionamento¹⁴. Erros aleatórios ocorrem durante o tratamento e são, portanto, considerados erros de execução. Protocolos *offline* não podem corrigir os erros aleatórios e a margem utilizada deve ter isso em conta⁶⁹.

2.6. Movimento do alvo e órgãos

Várias estratégias podem ser utilizadas para minimizar as incertezas inerentes ao planeamento e administração do tratamento. Técnicas de imagens alternativas podem ser introduzidas no processo de planeamento para ajudar a delimitar o volume alvo. Protocolos de enchimento da bexiga e preparação intestinal podem ser introduzidos para reduzir os movimentos inter e intrafração, sistemas de imobilização pélvica podem ser utilizados para reduzir o movimento intrafração dos doentes, também se pode imobilizar a próstata com balão intraretal^{42-47, 54-55, 57-58, 70-72}.

A imagem guiada é uma importante estratégia concebida para otimizar a precisão do tratamento e minimizar incertezas relacionadas com o tratamento. A radioterapia guiada por imagem pode ser tão clássica quanto uma simples imagem portal eletrónica diária da anatomia óssea para identificar e corrigir erros de posicionamento sistemáticos, e tão complexa como imagens *online* diárias de tecidos moles e correção que pode identificar e corrigir erros de *setup* sistemáticos ou aleatórios, e erros decorrentes da deformação do volume alvo e tecido normal.

A otimização do PTV requer uma compreensão das principais fontes de erro de planeamento e administração do tratamento. Identificar erros corrigíveis e incertezas com uma modificação adequada, e ajustar a técnica de planeamento do tratamento e administração da dose irá manter o PTV tão reduzido quanto possível, e minimizar a toxicidade relacionada com o tratamento.

As principais fontes de incertezas geométricas em carcinoma da próstata no planeamento e administração do tratamento estão no erro do interobservador, na delimitação do volume alvo, nos movimentos interfração e intrafração da próstata e na sua deformação⁷³.

2.6.1. Erros de delimitação

As incertezas que resultam da difícil diferenciação, nas imagens de TC sobretudo, entre o alvo e os tecidos moles adjacentes. Como todas as fontes de erros têm tanto uma componente aleatória, como uma componente sistemática, embora a delimitação seja geralmente considerada uma incerteza sistemática, uma vez que a delimitação do volume alvo pode não representar o volume tumoral real. A magnitude desta incerteza depende do nível de contraste entre o alvo e os tecidos são adjacentes nas imagens fornecidas⁷³. A magnitude da incerteza sistemática de delimitação para próstata, entre observadores especialistas, medida em imagens de TC é da ordem de 3,0 a 3,6 mm no vértice da próstata^{64,74} e 3,5 mm para as vesículas seminais⁷⁷. Modalidades de imagem alternativas, como a RM, proporcionam maior contraste entre a próstata e os tecidos são adjacentes, esta tem sido proposta para delimitação da próstata, podendo reduzir o erro de delimitação interobservador⁷⁵⁻⁷⁸.

Estudos que comparam TC com RM para a delimitação do volume alvo têm mostrado variabilidade reduzida com RM em termos de identificação da posição do ápex da próstata⁷⁸ e na identificação da próstata na interface rectal⁷⁴. A tendência é para uma delimitação maior da próstata nas imagens tomográficas do que nas imagens de ressonância magnética. Rasch et al. demonstraram que a delimitação da base da próstata é 8,0 mm maior com imagens de TC em comparação com RM e 6,0 mm maior no ápex⁶⁴. Kagawa et al. relataram o volume da próstata médio delimitado em TC é de 63,0 ml comparando com o volume da próstata médio delimitado em RM é de 50,9 ml⁷⁷. As discrepâncias foram geralmente na base e no ápex da próstata.

2.6.2. Erros de posicionamento e imobilização do doente

A imobilização tem uma história bem estabelecida na radioterapia e destina-se a melhorar a reprodutibilidade diária do posicionamento por tratamento. A taxa de reposicionamento do doente foi reduzida de 23,1% para 17,4% com o uso de imobilização hemicorpo num estudo de irradiação prostática⁷⁹. Outro estudo de irradiação prostática demonstrou que a taxa de variabilidade do tratamento de 5,0 mm ou mais era significativamente reduzida, de 66% por 43%³⁸, este estudo mostrou também que a variabilidade média do tratamento foi de 4,0 mm com imobilização e 6,0 mm sem imobilização³⁸. Soffen et al., relataram que a utilização de um alpha cradle® reduz o erro de posicionamento médio total diário, para todos os campos de tratamento, de 3,0 mm (sem imobilização) para 1,0 mm em comparação sem imobilização³⁹. Do mesmo modo, Catton et al. relataram que a imobilização da perna comparado com o posicionamento livre reduziu o erro de posicionamento global em campos laterais de 3,9 para 2,6 mm⁸⁰.

Kneebone et al. relataram estudos com doentes tratados com carcinoma da bexiga e próstata, posicionados em decúbito ventral com ou sem imobilização, e demonstraram que o desvio médio do tratamento foi significativamente reduzido, de 8,5 mm, sem imobilização, para 6,0 mm, com imobilização⁸¹. Desvios de posicionamento de 10,0 mm ou mais foram reduzidos de 30,9% para 10,6%, com imobilização, e o maior benefício da imobilização é reduzir a variabilidade das direções ântero-posterior e superior-inferior⁸¹.

Ratray et al. mostraram que um colchão pélvico reduziu o desvio lateral médio e o desvio superior-inferior médio para 2,0 e 2,5 mm, respetivamente, em comparação com 3,8 e 3,9 mm sem imobilização⁸².

Fiorino et al. compararam imobilização pélvica com imobilização pélvica e da perna e descobriram que a imobilização pélvica e da perna diminuem significativamente a variabilidade global de tratamento em todas as direções, e melhora tanto a precisão do tratamento como a reprodutibilidade do posicionamento⁸³. A diferença para a imobilização pélvica e da perna na direção lateral foi de 2,4 mm versus 3,6 mm para imobilização pélvica, na direção ântero-posterior foi 2,6 mm vs 4,4 mm, e na direção superior-inferior foi 2,7 mm vs 3,3 mm⁸³.

Nutting et al. avaliaram mais de 1.600 imagens portais e não encontraram qualquer melhoria significativa na variabilidade do posicionamento no tratamento de doentes com carcinoma da próstata, eles foram tratados em decúbito dorsal só com apoio perna, ou em decúbito dorsal com colchão de vácuo⁸⁴. Para cada exemplo, a

variabilidade do posicionamento era menor ou igual a 2,0 mm, em todas as direções⁸⁴. Para todos os doentes avaliados, neste estudo, o erro de posicionamento foi muito pequeno, quer com ou sem imobilização, em comparando com outros estudos que sugerem outros fatores que podem afetar a variabilidade do tratamento tanto ou mais que o uso de imobilização pélvica⁸⁴. Esses fatores podem incluir protocolos de posicionamento do tratamento, o tempo gasto em posicionamentos individuais, e a experiência da equipa de tratamento. Implica também que o benefício de um protocolo de imobilização pode variar de instituição para instituição, a aquisição de conhecimento relativamente à magnitude e às fontes de variabilidade no posicionamento para o tratamento dentro de cada centro é uma mais-valia no estabelecimento do posicionamento de tratamento e das políticas de imobilização para o tratamento do carcinoma da próstata⁷³.

A imobilização pélvica é amplamente utilizado em carcinoma da próstata, mas é limitada pelo facto de o órgão alvo poder mover-se independentemente das estruturas ósseas pélvicas. Para certos tipos de imobilização foi, na verdade, demonstrado um aumento do movimento interno da próstata⁸⁵, presumivelmente, devido ao aumento da amplitude do movimento respiratório, em função do aumento da pressão intra-abdominal em decúbito ventral⁸⁶⁻⁸⁷.

Os balões intrarretais têm sido administrados na tentativa de imobilizar a próstata diretamente. Gerstner et al. relataram que um balão retal de 40 ml cheio de ar reduz os movimentos da próstata em 4,0 mm ou mais na direção AP em 6 dos 10 doentes com balão intrarretal, e em 1 dos 10 doentes sem o balão, medidos em exames de TC⁸⁸. Ciernik et al. relataram nove doentes tratados com carcinoma da próstata com um balão intrarretal de 40 ml⁸⁹, neste estudo foram adquiridas imagens de TC ao longo do curso da radioterapia, que demonstraram uma variação do movimento da próstata de 1,8 a 7,6 mm na direção lateral, de 2,2 a 16,8 mm na direção ântero-posterior, e de 5,8 a 29,9 mm na direção superior inferior⁸⁹. Em contraste, Teh et al. relataram que submeteram 10 doentes duas vezes por semana à uma aquisição de TC ao longo do curso de cinco semanas de radioterapia em doentes com carcinoma da próstata usando um balão intrarretal de 100 ml⁵⁸. O movimento da próstata não era superior a 1,0 mm na direção ântero-posterior, e o desvio padrão do movimento da próstata na direção superior-inferior foi de 1,8 mm⁵⁸.

2.6.3. Movimento inter e intrafração da próstata

A glândula prostática tem sido desde à muito reconhecida como um órgão móvel⁴⁰ cuja variabilidade da posição no interior na região pélvica deve-se ter em conta para a exatidão do volume alvo durante o tratamento de radioterapia⁹⁰. Os estudos iniciais demonstraram que a variabilidade da posição da próstata é grandemente influenciada pelas alterações do enchimento da bexiga e do rectal^{40, 91}.

Além disso, as vesículas seminais podem mover-se independentemente da próstata. Estudos mais detalhados demonstraram que as mudanças do volume retal têm um maior impacto sobre o movimento da próstata do que alterações do volume da bexiga⁹²⁻⁹⁴, e que o movimento respiratório^{71, 85, 87}. Estudos com imagens de RM demonstraram também que a glândula prostática tem a capacidade para deformar a sua forma significativamente^{71, 94}. Todas estas alterações na próstata, da forma e de posição, podem ter lugar ao longo de um curso de tratamento ou durante qualquer fração do tratamento, e devem ser adequadamente contabilizadas no PTV para minimizar o risco de subdosagem no volume alvo.

2.6.3.1. Movimento interfração da próstata

Vários estudos que analisam o movimento interfração da próstata demonstraram que o movimento da próstata ocorre em todas as direções, mas tende a ser maior na direção ântero-posterior e superior-inferior, e menor na direção lateral, onde o movimento é confinado pelas paredes laterais da pelve. O potencial para o movimento na direção ântero-posterior e superior-inferior é grande, com intervalos para todos os estudos entre -17,9 mm e +16,3 mm para AP e -16,3 mm e +10,8 mm para SI, respetivamente. O erro sistemático tem um maior impacto sobre os requisitos de margem adequada e geralmente não é relatado⁷³. Dois estudos relataram este componente de erro separadamente, e relatam um desvio padrão sistemático de 3,5-4,8 mm para a direção AP, 2,3-3,5 mm para a direção SI, e 2,0-3,3 mm para a direção lateral^{71, 95}. Estes dois estudos não usaram imobilização pélvica, o que pode explicar o movimento na direção lateral involuntariamente grande^{71, 95}.

2.6.3.2. Movimento intrafração da próstata

Os movimentos intrafração ocorrem entre a conclusão dos procedimentos de posicionamento e a conclusão da administração da fração de tratamento pretendido. Este intervalo é tipicamente de 5 a 15 minutos para radioterapia próstata normal, mas pode ser mais longo com protocolos de tratamento mais complexos⁹⁶. Claramente, quanto mais tempo o doente é mantido na posição de tratamento, maior a probabilidade de ocorrer um desvio em qualquer fração administrada.

Movimento pélvico intrafração é normalmente dirigido por imobilização óssea pélvica⁹⁷. Além disso, o movimento intrafração da próstata independente tem sido observado com RM^{47,71, 98}, fluoroscopia com marcadores fudiciais implantados^{67, 99-101}, ou ultrassom⁷⁰. Estes movimentos de próstata podem incluir movimentações rítmicas ligadas aos movimentos respiratórios, movimentações graduais relacionadas com o enchimento da bexiga, e uma movimentação abrupta e deformada da glândula devido ao rápido trânsito de gases intestinais através da parte inferior do reto. Como descrito anteriormente a magnitude da movimentação respiratória transferida para a próstata é pequena, e está relacionada com o tipo de imobilização e de posicionamento do doente. A importância das alterações do volume da bexiga como um contribuinte significativo para o movimento de próstata intra e interfração foi variavelmente descrita, mas pode não ser tão significativa como inicialmente se acreditava^{40, 91, 94}.

A incerteza intrafração causada pelo trânsito de gases intestinais na passagem pelo reto inferior é mais significativa, uma vez que é mais imprevisível e tem maiores magnitudes de desvio^{71, 94}. Os balões intrarretais são um método invasivo, mas eficaz para limitar este tipo de movimento intrafração, desde que seja utilizado um balão de 100 ml e corretamente posicionado^{71, 94}.

Estudos com doentes com o reto vazio⁹⁴ ou com o uso de inibidores de movimentos peristálticos⁹⁸ têm demonstrado reduzir o movimento intrafração da próstata. Instruir os doentes sobre um protocolo diário de preparação intestinal para garantir que eles se apresentam diariamente para o tratamento com um reto vazio, pode limitar o movimento intrafração da próstata¹⁰². No entanto, o estudo não foi suficientemente desenvolvido para mostrar uma vantagem estatisticamente significativa para o protocolo¹⁰².

O número de estudos que investigam o movimento intrafração é menor do que para o movimento interfração, porém, as tendências observadas são surpreendentemente similares. Estes estudos indicam que a probabilidade de identificar desvios significativos da próstata está relacionada com a duração do tempo de tratamento do

doente, e que foram registados desvios até 13,9 mm¹⁰³. A direção dos movimentos é semelhante à que foi observada na situação interfração, e é predominantemente nas direções ântero-posterior e superior-inferior. Estudos indicam que a probabilidade de movimento da próstata maior do que 3,0 mm durante uma fração é entre 8% e 41%^{101-102, 104}, e dois estudos indicam que os desvios são mais frequentemente observados¹⁰² ou têm uma maior magnitude⁹⁴ em doentes tratados com o reto cheio em comparação com o reto vazio.

3. Materiais e métodos

3.1 Características dos doentes

No presente estudo foram incluídos 65 doentes com diagnóstico de carcinoma da próstata encaminhados para realizar radioterapia externa como terapêutica única ou como terapêutica adjuvante, entre Janeiro de 2011 e Maio de 2012.

A ficha clínica de cada um dos doentes serviu para a obtenção de informações e características dos tratamentos, em particular, a idade e o diagnóstico do doente. Estes doentes foram tratados na Unidade de Radioterapia de Santarém no acelerador linear Varian® 2300CD. As doses administradas variaram entre 4600-7500cGy em 23-40 frações.

As características clínicas dos doentes estão resumidas na tabela 3.1 e as características do tratamento estão resumidas na tabela 3.2.

Tabela 3.1 – Características dos doentes

Número de doentes	65
Idade (anos)	
Média	66
Amplitude	[50-77]
PSA (ng/ml)	
Média	11
Amplitude	[1 – 46,7]
Gleason score (%)	
4	1,5
5	3,1
6	43,1
7	35,4
8	4,6
9	10,8
Desconhecido	1,5

Tabela 3.2 – Características do tratamento

Dose (cGy)	
Média	7000
Amplitude	[6600 – 7500]
Dose por fração (cGy)	
Amplitude	[1800 – 2000]
Número de frações	
Média	37
Amplitude	[33-40]

3.2. TC de planeamento

A primeira fase da preparação do tratamento consistiu na aquisição de imagem para planeamento. Todos os doentes realizaram TC de planeamento (TC *Siemens Somatom®*) onde foi definido o posicionamento e explicado o protocolo de enchimento da bexiga, a nível do reto não se fez qualquer preparação. O enchimento da bexiga era realizado segundo o protocolo pela primeira vez na TC e repetido durante todos os tratamentos de radioterapia externa. No dia de realização da TC os doentes eram elucidados sobre a importância de seguirem o protocolo de enchimento da bexiga.

O protocolo de enchimento da bexiga tem como finalidade, como o próprio nome diz, o enchimento da bexiga. Para esse efeito os doentes foram instruídos, no dia da TC de planeamento a esvaziar a bexiga e beber cerca de 400-500 ml de água e esperar cerca de 45 minutos, ou seja, até sentir a bexiga confortavelmente cheia. É de salientar que o tempo de enchimento da bexiga e a quantidade de água varia de doente para doente, por isso no dia da realização da TC o técnico de Radioterapia tem que ter em atenção o tempo que o doente demora a encher a bexiga, e ir perguntando como o doente sente a sua bexiga, e caso o tempo de enchimento da bexiga seja maior ou menor, registar essa informação na ficha clinica do doente.

Todos os doentes foram posicionados em decúbito dorsal, com almofada sob a cabeça, braços sobre o tórax e com combifix™, ou seja, apoio de pernas e apoio de pés.

Durante a realização da TC não foi administrado qualquer contraste. Foi utilizada uma janela de aquisição definida no topograma desde a quarta vértebra lombar até ao primeiro terço superior do fémur e lateralmente a englobar todos os tecidos moles da

zona pélvica, de modo a obter uma margem razoável relativamente à região anatómica a irradiar. O espaçamento entre os cortes de aquisição de imagens foi de 3,0 mm.

Em todos os doentes foram realizadas cinco tatuagens, três para marcar o corte zero a nível da pelve numa zona estável (sensivelmente abaixo das cristas ilíacas, duas laterais mais uma na linha média), e duas em cada perna para marcar o início do apoio de pernas. A altura das tatuagens para o corte zero e para as tatuagens de localização nas pernas foi a mesma, o que modifica é o desvio longitudinal.

As imagens foram transferidas para o sistema de planeamento para delimitação do volume alvo e órgãos de risco.

3.3. Tratamento Diário

Após o planeamento e a validação dosimétrica, procedeu-se ao tratamento propriamente dito. Os doentes realizaram o tratamento no acelerador linear Varian® 2300CD com campos de feixes de fotões com energias de 18 MV. Durante o tratamento diário os doentes foram posicionados de acordo com o posicionamento descrito na TC de planeamento. O tratamento foi planeado para 3DCRT.

No primeiro dia de tratamento e no início das reduções, os doentes foram alinhados pelas tatuagens cutâneas do corte zero com o auxílio sistema de lasers da sala de tratamento e posteriormente realizaram-se os desvios para o isocentro do tratamento (definido aquando do planeamento).

Antes de iniciar o tratamento, e com o posicionamento concluído, adquiriram-se imagens portais dos campos de *setup*, uma AP e uma lateral (direita-270^o ou esquerda-90^o). Estas foram comparadas com as imagens de referência gerada no sistema de planeamento (DRR) para serem detetados possíveis erros de posicionamento e corrigidos, se necessário, antes do início do tratamento propriamente dito (correção *online*). Este procedimento permitiu minimizar tanto os erros sistemáticos como os erros aleatórios de posicionamento. Caso não existissem correções do posicionamento, ou depois de se fazer as correções necessárias procedeu-se à aquisição das imagens portais dos campos de tratamento (anterior ou posterior, lateral direita e lateral esquerda), para, depois de concluída a fração de tratamento se fazer o *match offline*. Foram aceites desvios nas direções (x, y, z) até 2,0 mm.

Os desvios diários obtidos do *match* em *offline* em relação à posição de referência (isocentro de tratamento) foram registados, em folha própria (ver anexo I), de forma a permitir a recolha de dados e a posterior análise dos mesmos.

As imagens portais foram adquiridas no primeiro dia de cada fase de tratamento, e posteriormente, de cinco em cinco frações. As imagens adquiridas foram sobrepostas às DRR's, sendo comparadas as estruturas ósseas, permitindo a deteção e quantificação dos erros de *setup*. Cada imagem foi adquirida com uma unidade monitor. Os deslocamentos relativos ao isocentro foram calculados sob a forma de coordenadas (x, y, z) em relação ao isocentro, ou seja, dimensão lateral (direita – esquerda), dimensão longitudinal (superior – inferior) e dimensão vertical (anterior - posterior), respetivamente. Quando foram verificados deslocamentos superiores a 2,0 mm foram efetuadas as devidas correções (aplica-se o desvio), e posteriormente feita uma nova aquisição das imagens para realizar o *match online* e posteriormente uma verificação *offline*.

3.4. Cálculo da margem de PTV

Vários autores sugerem uma equação para englobar os erros sistemáticos e os erros aleatórios obtidos das variações sofridas pelo alvo e órgãos sãos adjacentes durante o curso de radioterapia.

No presente trabalho, para o cálculo da margem de PTV recorreu-se a um modelo apresentado por Stroom et al., que calcula as margens necessárias a serem adicionadas ao CTV para criação do PTV, garantindo que um volume superior a 99% do CTV seja irradiado com pelo menos 95% da dose prescrita¹⁰⁵. Os autores anteriormente citados chegaram à conclusão de que o cálculo destas margens deve ser efetuado a partir da seguinte fórmula: $2\Sigma + 0,7\sigma$. Sendo Σ o desvio padrão da distribuição dos deslocamentos sistemáticos num grupo de doentes (erro sistemático) e σ o desvio padrão da distribuição dos desvios aleatórios nesse mesmo grupo (erro aleatório)¹⁰⁵. A tabela 3.3 apresenta a equação para determinar a margem para formar o PTV.

Tabela 3.3 – Equação para determinar a margem para formar o PTV.

Autor	Margem	Objetivo
Stroom et al. ¹⁰⁵	$2\Sigma + 0,7\sigma$	95% da dose englobe 99% do CTV

3.5. Estatística

O tratamento dos dados foi efetuado com recurso ao Software Statistical Package for Social Science 19 (SPSS) para Windows. Na análise dos dados foi utilizada a análise descritiva (cálculo de medidas de localização, posição e dispersão), análise exploratória (representações gráficas adequadas à natureza dos dados). Foram analisados os deslocamentos médios para o plano do isocentro.

4. Resultados

4.1 Análise dos desvios de Setup

A partir da amostra de 65 doentes foram analisadas 1712 imagens, num total de 5136 observações nos três eixos de coordenadas (X, Y, Z – Lat, Long e Vrt, respetivamente). Os valores positivos dos deslocamentos indicam movimentos lateral direito, inferior e anterior para as direções lateral, longitudinal e vertical, respetivamente. Os valores negativos representam os movimentos lateral esquerdo, superior e posterior para as direções lateral, longitudinal e vertical, respetivamente. Os desvios relativos à posição correta do isocentro encontram-se expressos em mm.

Através da análise dos dados descritos na tabela 4.1, podemos verificar que, em média, os desvios de *setup*, nas três direções analisadas, são 0,0 mm. De acordo com as médias dos deslocamentos ao isocentro, podemos referir que no eixo do x os desvios são nulos, no eixo dos y realizam-se mais desvios no sentido negativo e no eixo dos z realizam-se mais desvios no sentido negativo. Podemos também dizer que a amplitude dos desvios no eixo dos x é de [-13,0; 13,0] mm, no eixo dos y é de [-15,0; 12,0] mm, e no eixo dos z é de [-14,0; 11,0] mm.

Tabela 4.1 - Média, desvio padrão, mínimo e máximo dos deslocamentos observados em cada uma das três direções estudadas.

		Desvios de <i>setup</i> observados (mm)			
		Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Direção	X	0,0	2,1	-13,0	13,0
	Y	-0,3	1,7	-15,0	12,0
	Z	-0,3	1,9	-14,0	11,0

Da análise dos histogramas da figura 4.1 pode-se observar que em qualquer uma das direções há uma maior concentração dos desvios nulos e a percentagem de desvios que não pertence ao intervalo [-2,0; 2,0] mm é muito reduzida.

Através da análise dos histogramas pode-se observar que existe uma grande concentração de desvios à volta do zero em todas as direções, sendo a moda zero em qualquer uma das direções.

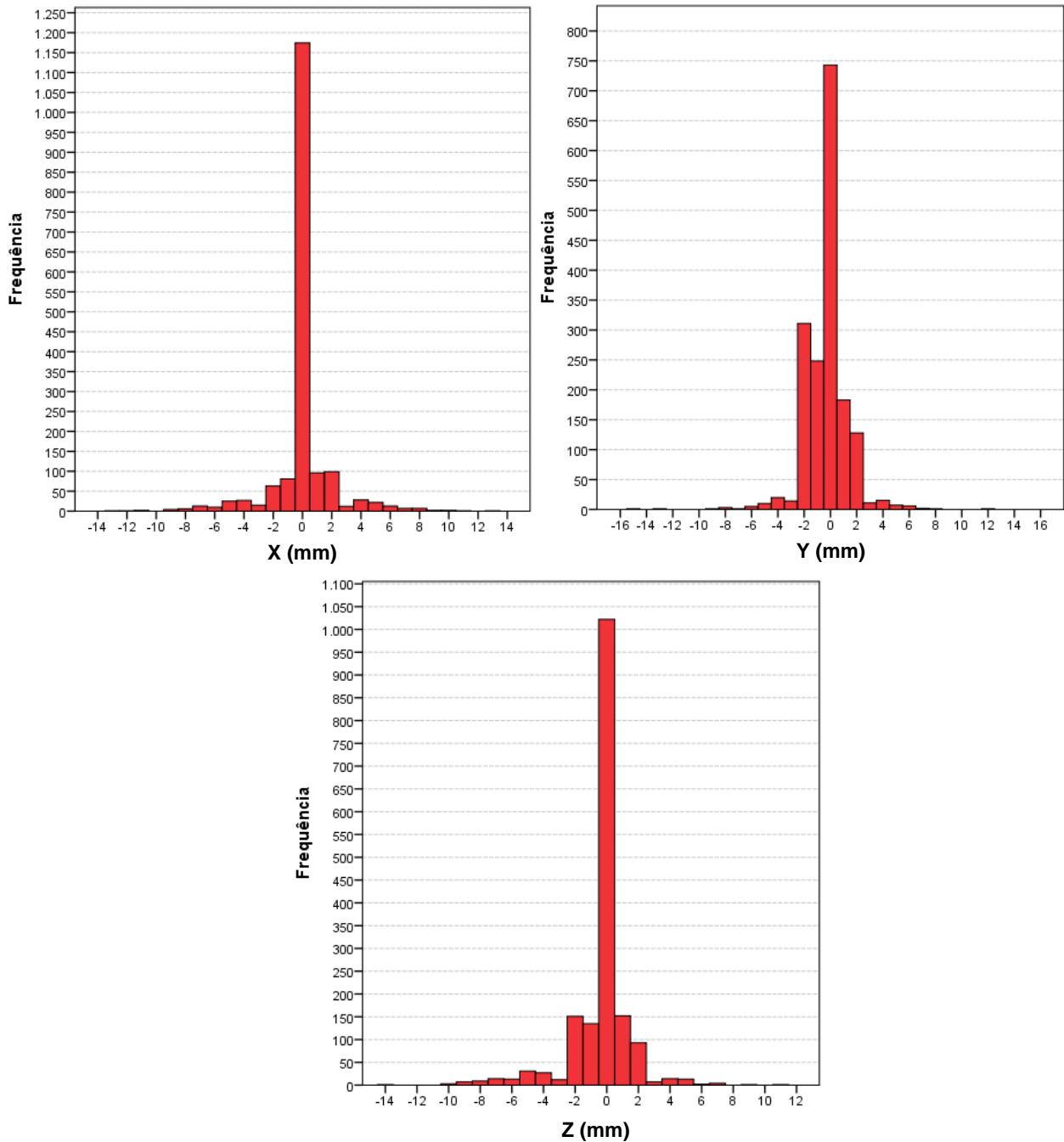


Figura 4.1- Histograma da distribuição dos desvios observados nas direções (a) - X (b) - Y e (c) - Z (mm).

Os resultados apresentados na tabela 4.2 mostram os desvios que se encontram dentro do intervalo $[-2,0; 2,0]$ mm nas direções Lat, Long e Vrt. Podendo-se afirmar que 80%, 90% e 85% dos desvios se encontram dentro do intervalo para as direções Lat, Long e Vrt, respectivamente.

Tabela 4.2 - Percentis da distribuição dos desvios de setup observados

		Percentis (método média ponderada)										
		1	2	5	10	25	50	75	90	95	98	99
Direção	X	-7,0	-6,0	-4,0	-1,0	0,0	0,0	0,0	2,0	3,0	5,0	7,0
	Y	-5,0	-4,0	-2,0	-2,0	-1,0	0,0	0,0	1,7	2,0	3,0	4,9
	Z	-8,0	-6,7	-4,0	-2,0	0,0	0,0	0,0	1,0	2,0	4,0	5,0

Os histogramas com as percentagens cumulativas da figura 4.2 mostram também a pequena percentagem de valores que não pertencem ao intervalo [-2,0; 2,0] mm.

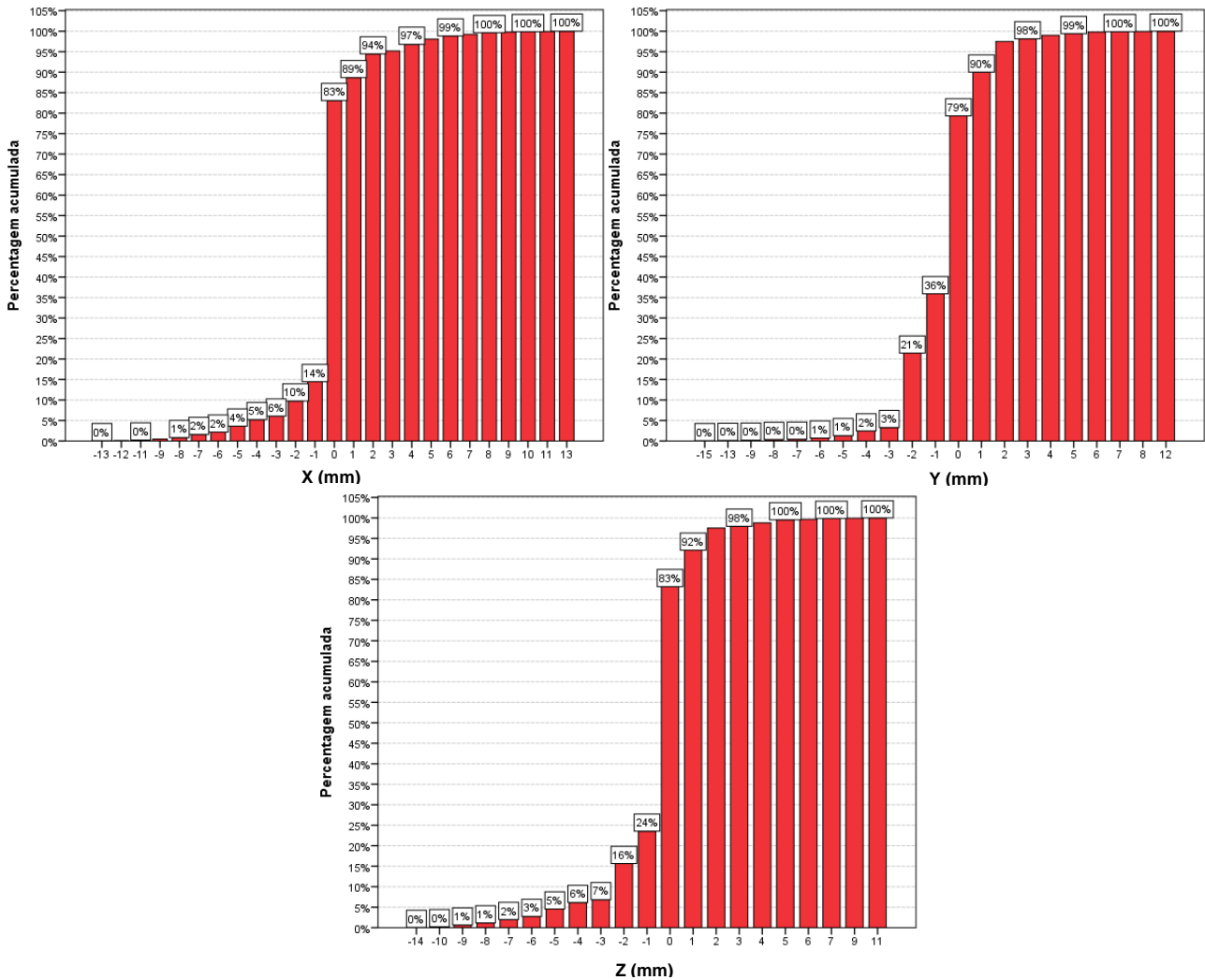


Figura 3.2 - Histogramas com as percentagens cumulativas da distribuição dos desvios observados nas direções (a) – Lateral, (b) – Longitudinal e (c) – vertical.

Na tabela 4.3 constam os valores da média, desvio padrão, mínimo e máximo dos desvios observados. Da análise dos resultados pode-se ver que há valores que saem dos limites do intervalo [-2,0; 2,0] mm, uma vez que o mínimo e o máximo dos desvios observados são -15,0 mm e 13,0 mm, respectivamente.

Tabela 4.3 - Média, Desvio padrão, Mínimo e Máximo dos desvios observados no conjunto das três direções.

	N	Mínimo (mm)	Máximo (mm)	Média (mm)	Desvio Padrão (mm)
Desvio Global	5136	-15,0	13,0	-0,2	1,9

O histograma da figura 4.3, mostra a distribuição dos desvios observados no conjunto das três direções (x, y, z) (Lateral, Longitudinal e Vertical). À semelhança do que se verificou anteriormente, também no conjunto das três direções se verifica uma

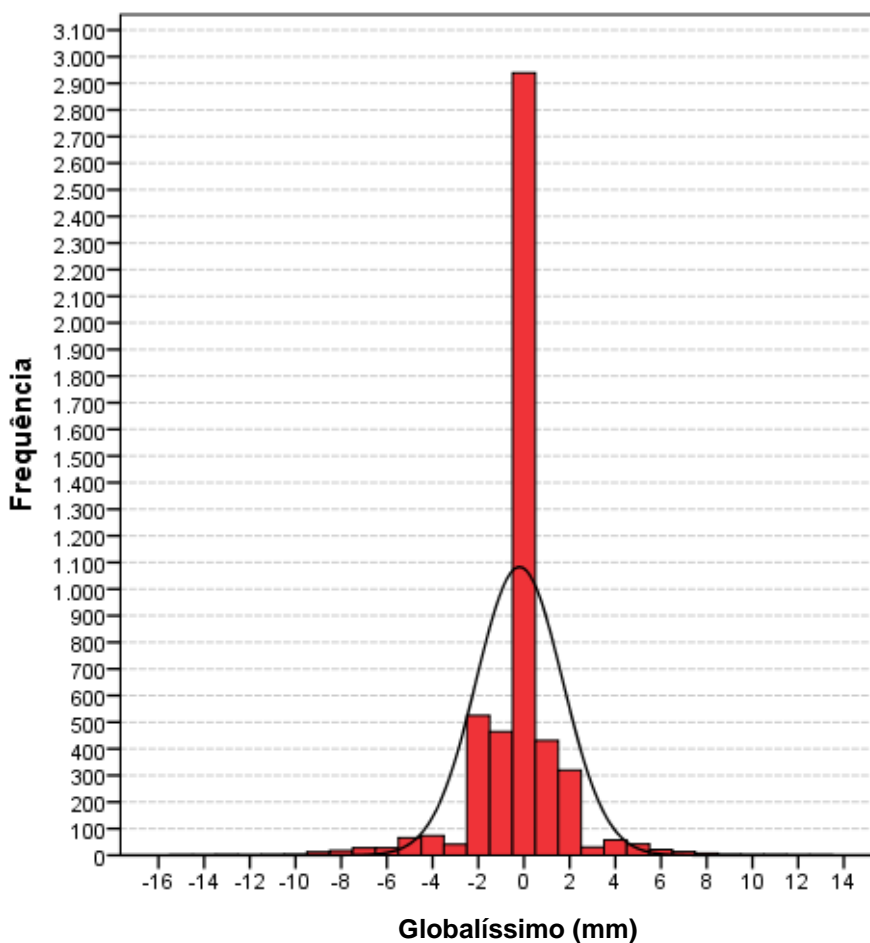


Figura 4.3 - Histograma da distribuição dos desvios observados no conjunto das três direções (lateral, longitudinal e vertical)

reduzida percentagem de desvios que saem dos limites do intervalo [-2,0; 2,0] mm.

Pode ver-se ainda que os desvios observados têm aproximadamente um comportamento de distribuição normal de média de -0,2 mm e desvio padrão de $\pm 1,9$ mm, o que é corroborado pelos resultados apresentados na tabela 4.3.

Podemos afirmar que o desvio médio associado ao posicionamento dos 65 doentes foi de -0,2 mm (tabela 4.3). O facto de a média dos desvios ter este valor é um excelente indicador da qualidade associada aos tratamentos.

Da análise dos resultados apresentados na tabela 4.4, pode-se verificar que pelo menos 85% dos desvios observados se encontram dentro dos limites do intervalo [-2,0; 2,0] mm.

Tabela 4.4 - Percentis da distribuição dos desvios observados no conjunto das três direções.

N=5136	Percentis										
	1	2	5	10	25	50	75	90	95	98	99
Desvio Global	-7,0	-5,0	-3,0	-2,0	0,0	0,0	0,0	1,0	2,0	4,0	5,6

Os diagramas de dispersão apresentados na figura 4.4, mostram a variabilidade conjunta dos desvios observados (mm) nas direções Lat vs. Long(a) e direções Long vs. Vrt (b). Da análise destes dois diagramas pode-se ver que a maioria dos desvios coincidentes (pontos mais carregados) apresentando valores baixos. Ocorrem, no entanto, alguns valores que saem fora do padrão normal.

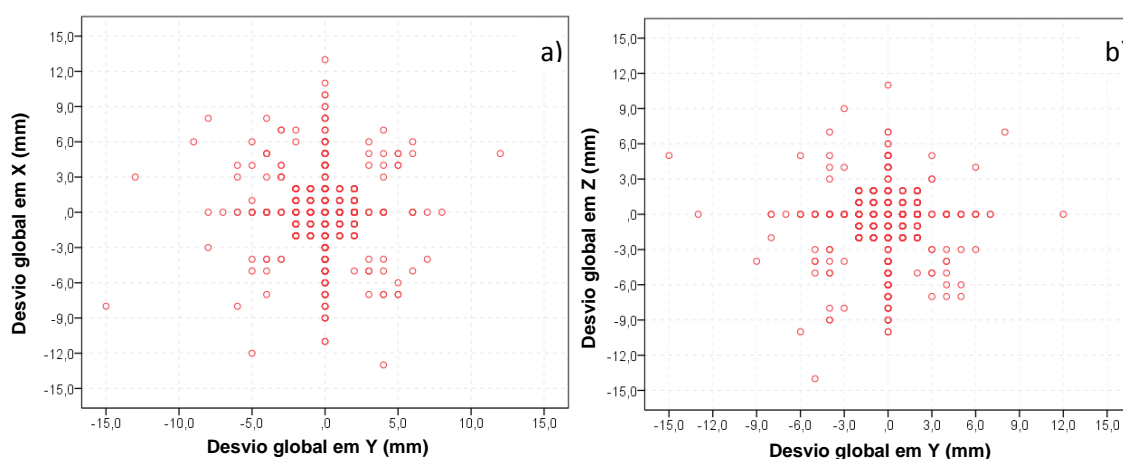


Figura 4.4 - Diagrama de dispersão, direções Lat vs. Lat(a) e direções Long vs. Vrt (b).

4.2. Análise dos desvios Aleatórios e Sistemáticos

Para cada direção e para cada doente, a medição do desvio entre a DRR e a imagem do tratamento adquirida representa o desvio (erro) total do tratamento do doente para a sessão de tratamento em causa. Este deslocamento é uma combinação dos erros sistemático e aleatório que ocorrem durante o tratamento.

O desvio (erro) sistemático de tratamento de cada doente é dado pelo valor médio dos deslocamentos ao longo do respetivo eixo. Os desvios (erros) aleatórios são representados pela dispersão dos dados individuais em torno da média. Para cada doente, os deslocamentos aleatórios são determinados pela subtração do deslocamento sistemático com o deslocamento observado.

Da observação dos resultados apresentados na tabela 4.5, pode ver-se que 100% dos desvios sistemáticos se encontram dentro do intervalo [-2,0; 2,0] mm, nas direções Vrt e Lat., na direção Long existe um doente que sai deste intervalo. Estes resultados são confirmados pelos dados dos gráficos da figura 4.5.

Tabela 4.5 - Média, Desvio padrão, Mínimo e Máximo para os desvios sistemáticos em cada uma das direções

N=65	Média (mm)	Desvio Padrão (mm)	Mínimo (mm)	Máximo (mm)
Desvio Sistemático X	0,3	0,5	-0,9	1,2
Desvio Sistemático Y	-0,4	0,7	-4,0	1,0
Desvio Sistemático Z	-0,3	0,5	-1,9	0,7

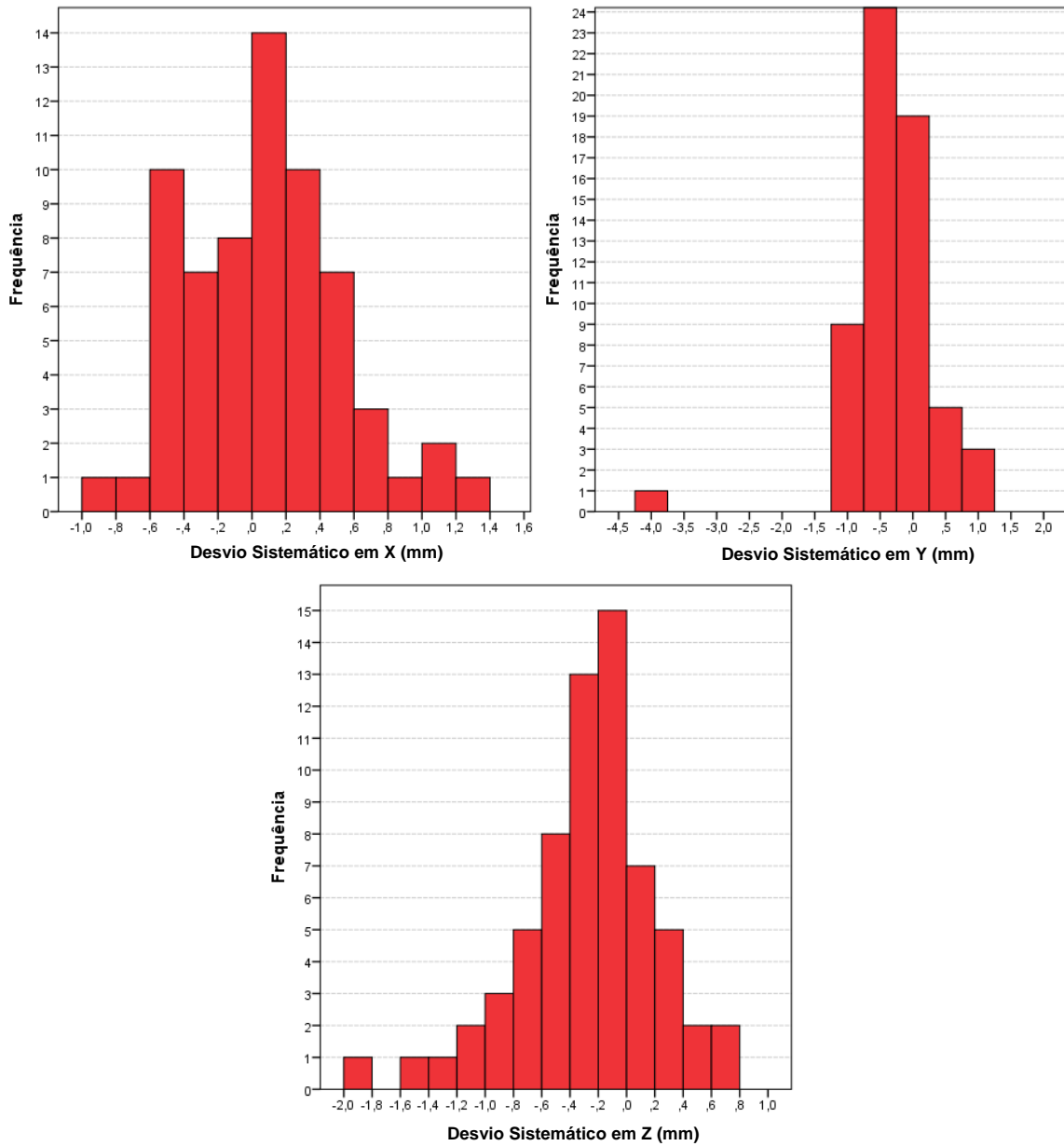


Figura 4.5 - Histogramas da distribuição dos desvios sistemáticos para as direções X, Y e Z.

Analisando os resultados da tabela 4.6, pode ver-se que há valores dos desvios aleatórios que não pertencem ao intervalo $[-2,0; 2,0]$ mm, em qualquer uma das direções. Estes resultados vêm de encontro ao que é apresentado nos gráficos da figura 4.6.

Tabela 4.6 - Desvio padrão, Mínimo e Máximo para os desvios aleatórios em cada uma das direções

N=65	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
	(mm)	(mm)	(mm)
Desvio Aleatório X	2,1	-13,7	13,0
Desvio Aleatório Y	1,7	-14,7	12,3
Desvio Aleatório Z	1,9	-13,7	11,3

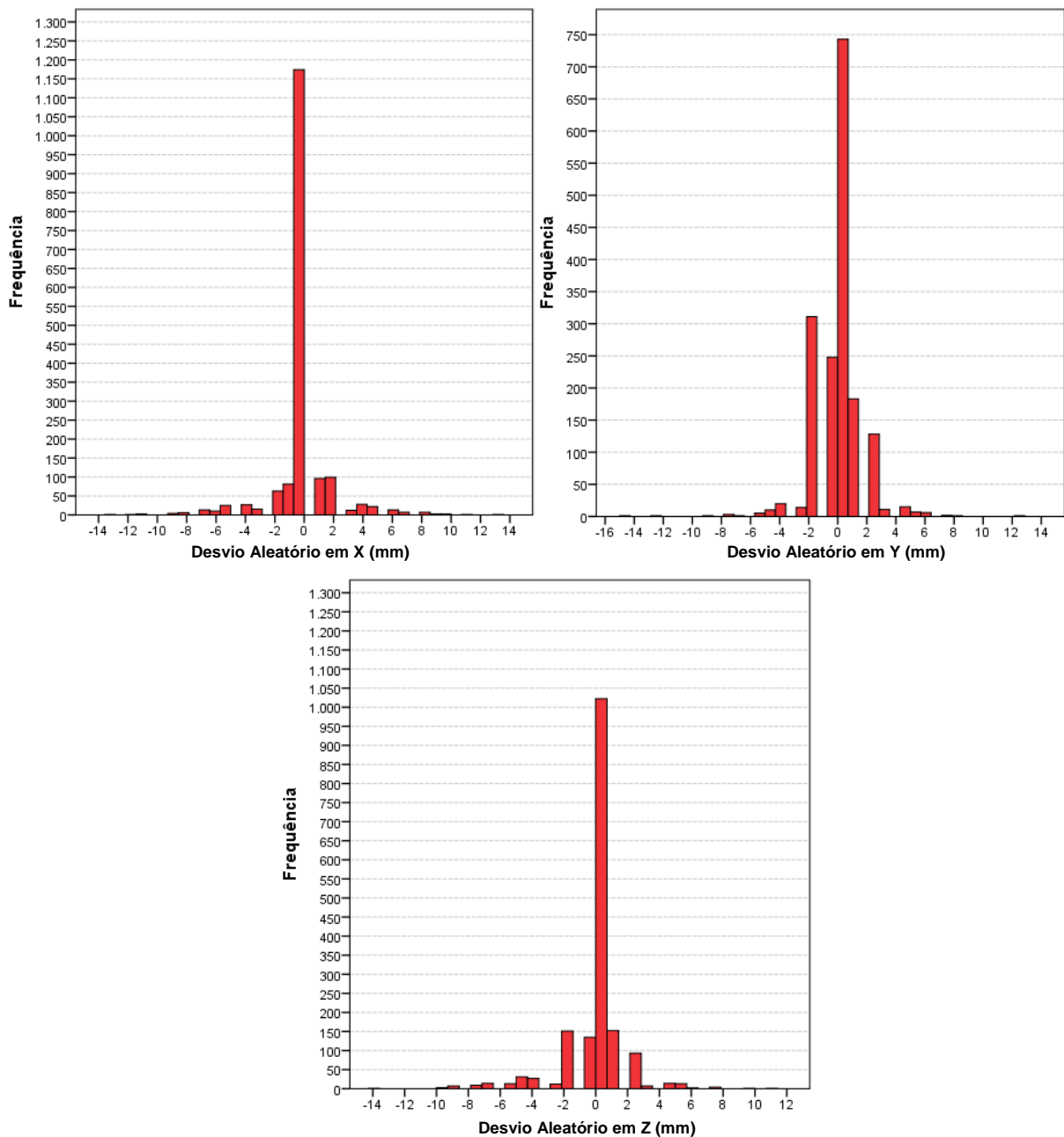


Figura 4.6 - Histogramas da distribuição dos desvios aleatórios para as direções X, Y e Z.

4.3. Análise da margem de PTV

O cálculo da margem de PTV foi realizado segundo Stroom et al. este cálculo foi realizado para cada uma das dimensões, vertical, longitudinal e lateral¹⁰⁵. A fórmula para o cálculo da margem de segurança é a seguinte: $2\Sigma+0.7\sigma$, onde Σ é o desvio padrão nos desvios sistemáticos analisados e σ o desvio padrão nos desvios aleatórios. Os resultados estão apresentados na tabela 4.7. De acordo com este autor o valor encontrado pela aplicação da sua fórmula assegura um mínimo 95% da dose em 99% do CTV.

Tabela 4.7 - Cálculo das margens para delimitação do PTV (mm), segundo Stroom et al.¹⁰⁵.

	Stroom et al. ¹⁰⁵		
	Σ (mm)	σ (mm)	$2\Sigma_{tot}+0,7\sigma_{tot}$ (mm)
Lateral (X)	0,5	2,1	2,5
Longitudinal (Y)	0,7	1,7	2,6
Vertical (Z)	0,5	1,9	2,3

5. Discussão dos resultados

Na radioterapia moderna múltiplas abordagens têm sido utilizadas para obter dados sobre o posicionamento dos doentes. Sistemas de imagem são usados diariamente para a verificação da reprodutibilidade desse posicionamento e nos últimos anos vários estudos, sobre o assunto, em doentes com carcinoma da próstata, têm sido publicados. No presente estudo, foi aplicado um sistema de registo de imagem com base na anatomia óssea para verificar o posicionamento de doentes com carcinoma da próstata durante o curso de radioterapia, não foi tido em conta o movimento da próstata. Esta técnica tem como objetivo verificar a posição do doente, antes da fração de tratamento ser administrada e não a posição da próstata no interior do corpo, que pode alterar em função do volume do reto e/ou do enchimento da bexiga. Neste sentido, um correto posicionamento do doente pode reduzir a chamada margem de *setup*, mas não pode reduzir a margem interna, tal como é documentado no ICRU 62⁶⁶.

A introdução da radioterapia conformacional 3D levantou várias questões sobre a precisão e reprodutibilidade dos tratamentos administrados, sendo a imobilização do doente uma potencial limitação na radioterapia conformacional para cancro da próstata¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Verhey reconheceu que a imobilização para volumes alvos localizados no abdómen e na região pélvica pode ser difícil¹⁰⁷, uma vez que os contornos externos dos doentes nestas regiões tendem a ser cilíndricos. A maioria das instituições posiciona os doentes em colchões que se moldam ao corpo, frequentemente utilizam o alpha cradle®, que imobiliza o corpo do doente desde o meio da coxa até à região torácica e o contorno posterior e lateral do doente³⁸⁻³⁹. Rosenthal mostrou que o uso de sistemas de imobilização reduz significativamente os erros de *setup* dos doentes, levando os autores a admitir que os dispositivos de imobilização devem ser incorporados no programa de qualidade de radioterapia conformacional para cancro da próstata³⁸.

Segundo Soffen et al. a maior parte dos benefícios do alpha cradle® é permitir uma menor movimentação nas direções vertical e longitudinal, embora na direção anterior este dispositivo seja pouco eficiente³⁹. Rosenthal et al., utilizaram um acessório de imobilização semelhante (colchão de vácuo), modelado ao longo das costas do doente, às coxas e entre as pernas³⁸. Este molde de meio corpo posterior, moldado desde o meio das coxas até a região torácica baixa, está em contato direto com a superfície posterior do doente, criando um suporte rígido. Nestes estudos o

deslocamento médio diário dos doentes imobilizados foi de 3,0 a 4,0 mm, enquanto para doentes que não estavam imobilizados, foi de 6,0 a 8,0 mm³⁸⁻³⁹.

Noutros dois estudos os erros de *setup* em doentes com tumores pélvicos sem imobilização confirmaram um deslocamento médio de 6,0 a 8,0 mm¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

Num estudo realizado por Hanley et al., foram relatados erros sistemáticos com média e desvio padrão de $-0,3 \pm 1,3$ mm no sentido AP e $0,4 \pm 1,4$ mm no sentido SI, sendo coerentes com os encontrados no presente estudo¹¹⁰. Outro estudo semelhante foi realizado por Tinger et al. usando um conjunto de imagens portais¹¹¹. Os erros sistemáticos calculados nesse estudo foram maiores que no presente estudo com $1,4 \pm 3,0$ mm no sentido AP e $-0,4 \pm 2,1$ mm no sentido SI. Erros sistemáticos maiores também foram relatados por Dawson et al. com $-1,1 \pm 5,5$ mm no sentido AP e $1,7 \pm 3,3$ mm no sentido SI e por Greer et al. com $-3,3 \pm 4,6$ mm no sentido AP e $-0,6 \pm 1,4$ mm no sentido SI^{11, 87}. Erros sistemáticos relativamente pequenos encontrados no nosso estudo, bem como no estudo de Hanley et al. provavelmente podem ser atribuídos à utilização de um protocolo de correção da posição após a determinação do deslocamento do doente. Nos últimos três estudos citados não foi empregue um protocolo de correção.

Nos dados estudados não existem tendências nos sentidos AP e SI, os deslocamentos no sentido anterior ocorrem aproximadamente com a mesma frequência que os deslocamentos no sentido posterior e os deslocamento no sentido superior ocorrem aproximadamente com a mesma frequência que os deslocamento no sentido inferior. Com isto, pode-se dizer que os erros de *setup* são simplesmente um fenómeno verdadeiramente aleatório, não têm qualquer tendência. Mas, segundo os estudos realizados por Hanley et al., Nederveen et al., Schiffner et al. e Alasti et al. existe um maior deslocamento na direção AP e menor na direção lateral^{6, 101, 110, 112}; no entanto os estudos realizados por Altholf et al. e Rudat et al. mostram um maior deslocamento na direção SI¹¹³⁻¹¹⁴. Estes deslocamentos podem ser oriundos das tatuagens utilizadas na pele dos doentes para marcar o corte zero. O movimento das tatuagens na pele para posicionar o doente pode resultar num erro de posicionamento, este movimento pode ser causado pela própria respiração do doente, a perda de peso ou um simples relaxamento do doente. Este movimento é menos provável nas direções SI e lateral e mais provável na direção AP. A próstata não está conectada com a anatomia óssea, logo o deslocamento da próstata difere da posição da anatomia óssea pélvica. Isto mostra que o movimento do volume alvo é dominante sobre os erros de *setup*^{6, 67, 101,}

115

Ambos os protocolos *online* e *offline* têm sido propostos e implementados para o registo da anatomia óssea^{40, 116}. Os protocolos *offline* têm como objetivo a redução e correção dos erros sistemáticos, e os protocolos *on-line* têm o potencial de reduzir ambos os erros, sistemáticos e aleatórios, mas com um aumento considerável do tempo de tratamento por fração. Os equipamentos e/ou o tempo necessário ainda não estão disponíveis na maioria dos centros para a realização de correções *online*. Na maioria dos centros, a atribuição de margem de precisão é a ferramenta principal para compensar as incertezas.

5.1. Cálculo de margens de PTV

Com a radioterapia conformacional o volume alvo tem que ser bem conhecido, e as variações na posição causadas pelas incertezas do tratamento e os erros de *setup* são compensados por uma margem de planeamento.

A margem adicionada ao CTV compensa a combinação dos erros sistemáticos e dos erros aleatórios. Os ICRU *reports* 50 e 62 definem volumes alvos para serem usados no planeamento do tratamento de radioterapia, o GTV, o CTV e o PTV. Embora o GTV e o CTV sejam conceitos anatómicos, o PTV é uma construção geométrica, contendo o CTV e uma margem suficientemente grande em torno dele para acomodar as incertezas de posicionamento durante o tratamento, assim como os movimentos dos órgãos inter e intrafração⁶⁶. O movimento dos órgãos em doentes com carcinoma da próstata, é particularmente preocupante porque a próstata é móvel e a sua posição varia entre as frações de tratamento¹¹⁷⁻¹¹⁸. Embora outros fatores, tais como os erros de *setup*, incertezas de tratamento, incertezas da geometria do doente que contribui para o PTV, é o movimento dos órgãos interfração que leva a uma maior incerteza na posição diária. As margens de PTV até 20,0 mm são comumente utilizadas na ausência de localização do tratamento diário para compensar este movimento, num esforço para assegurar a cobertura do volume alvo.

Com esta problemática em mente, tem-se realizado um esforço para reduzir as margens de PTV, vários sistemas de imagem pré-tratamento foram desenvolvidos para localizar a posição da próstata antes do tratamento. Estes sistemas não só permitem ao usuário uma localização minimamente precisa da próstata e de outros órgãos, como também fornecem informações de como deslocar a mesa de tratamento com vista a correção do posicionamento do doente e desta forma irradiar integralmente o alvo original. Existem vários tipos de sistemas disponíveis

comercialmente: sistemas baseados em ultrassom⁹²⁻¹¹⁹; marcadores fudiciais com dispositivo de imagem portal eletrônico^{105,116}; e mais recentemente o *Cone Beam CT*⁹². Estudos recentes têm mostrado que os sistemas baseados em ultrassom são menos precisos que os sistemas de imagem portal eletrônico com marcadores fudiciais, mas ainda assim podem ser úteis para a localização em radioterapia^{45,87,120}.

A magnitude da margem de tratamento tem, historicamente, sido dimensionada pelo médico de radioterapia usando uma regra de ouro que é baseada na experiência clínica para cada local e situação em particular. Por exemplo, tratamentos de carcinoma de próstata com feixes externos são normalmente planejados com margens de 7,0-15,0 mm, que pode variar ao longo de cada eixo de coordenadas. Esta magnitude, em alguns casos, é utilizada antes da medição da reprodutibilidade do posicionamento do doente e da mobilidade do órgão¹²¹.

Os erros de *setup* são estudados através da comparação da anatomia óssea com a DRR¹¹⁶. A dimensão da próstata é avaliada repetindo as TC's ao longo do curso de radioterapia^{40,45,87,92,120,121}, ou fazendo *Cone Beam CT*¹²³, ou através de imagens portais com marcadores fudiciais^{67,124}. De acordo com estes estudos, o deslocamento médio interfração da glândula prostática relatado varia entre 3,0 a 7,0 mm, com o maior movimento na direção ântero-posterior. A principal vantagem destas abordagens são a capacidade de personalizar as margens aos equipamentos específicos e às condições pessoais e, finalmente, perceber as limitações geométricas dessas condições. Margens geométricas irrealistas comprometem a probabilidade de controle tumoral ou o risco de toxicidades inesperadas.

Erros de *setup* e o movimento do órgão não são os únicos fatores que causam incerteza na posição do CTV. Um erro predominante é a delimitação do GTV. Isto é, o volume do tumor delimitado na imagem de planejamento pode variar consideravelmente dependendo dos médicos de radioterapia e dos métodos e modalidade de imagens utilizadas. Os limites da próstata não são bem definidos em imagens de TC. Neste estudo, a delimitação do GTV foi realizada por um único observador, minimizando o problema da variabilidade interobservador.

Outra lacuna importante e comum no cálculo das margens usadas é a falta de incorporação adequada dos erros rotacionais e morfológicos. No entanto, a maioria dos aceleradores lineares utilizados hoje em dia não são capazes de estimar e/ou compensar a rotação e deformação, deixando a correção do isocentro como o único meio para reduzir as margens.

Um dos principais objetivos deste estudo foi definir a margem para a construção do PTV usando apenas os dados os erros de *setup* do isocentro.

As tabelas 5.1 e 5.2 mostram estimativas de margens de PTV de uma serie de estudos sem imagem guiada e com imagem guiada, respetivamente. Uma variedade de técnicas têm sido utilizadas para estimar as margens de PTV e o nível de confiança de cobertura do volume alvo com a margem específica varia de estudo para estudo, tornando-se difícil fazer comparações. O que se pode concluir contudo, é que o uso de técnicas de imagem guiada permite utilizar margens mais estreitas do CTV para o PTV do que as técnicas que não utilizam imagem guiada.

Tabela 5.1 - Recomendações de margens CTV para PTV, sem imagem guiada.

Estudo (número de doentes)	Posicionamento do tratamento	Margem requerida CTV-PTV (mm)			Comentários
		Lat	Long	Vrt	
Skarsgard¹²⁵ (n=46)	DD, apoio de pernas, bexiga cheia e reto vazio	5,7	7,9	7,7	Marcadores fiduciais, sem correção dos desvios de <i>setup</i> .
Van der Heide¹²⁶ (n=453)	DD, apoio de pernas, bexiga vazia e sem instruções intestinais	3,6	4,8	7,9	Marcadores fiduciais. Imagens portais diárias.
Litzenberg¹²⁷ (n = 11)	DD, apoio de pernas e sem instruções da bexiga e do intestino	8,2	12,5	10,2	Marcadores Calypso®. Acompanhamento de 8 minutos.
Stroom⁵⁶ (n = 15)	DD, apoio de pernas, apoio de pés, supositório antes da TC e bexiga cheia.	4,0	8,2	8,3	TC repetida nas semanas de tratamento 2, 4 e 6.
Stroom⁵⁶ (n = 15)	Decúbito ventral, bellyboard	3,7	6,6	8,8	TC repetida nas semanas de tratamento 2, 4 e 6.
Poli⁴⁰ (n = 387)	DD, apoio de pernas, apoio de pés, bexiga cheia, sem instruções do intestino.	7,7 6,6 esq	11,1 sup 6,9 inf	2,7 ant 14,9 post	Localização diária da próstata com ultrassom em pelo menos 4 frações consecutivas.
Tinger¹¹¹ (n = 8)	DD, alpha cradle®, uretrografia, sonda retal, bexiga cheia e sem instruções intestinais.	5,3	7,3	6,6	TC semanal, EPID diárias
Meijer¹²⁸ (n = 30)	Instruções não especificadas	4,0	8,0 sup 11,0 inf	8,0 ant 11,0 post	Marcadores fiduciais. TC ao longo do curso de radioterapia. EPID diárias.
Beltran¹²⁹ (n = 40)	Instruções não especificadas	7,3	8,1	10,5	Marcadores fiduciais. EPID diárias.
Nairz¹³⁰ (n = 27)	DD	8,7	12,0	15,8	<i>Cone Beam TC</i>
Graf¹³¹ (n= 23)	DD. Bexiga cheia e sem instruções de intestino (nova TC se reto cheio).	7,0	9,5	9,5	Marcadores fiduciais. EPID diárias.

Tabela 5.2 - Recomendações de margens CTV para PTV, com imagem guiada

Estudo (número de doentes)	Posicionamento do tratamento	Margem requerida CTV-PTV (mm)			Comentários
		Lat	Long	Vrt	
Skarsgard ¹²⁵ (n=46)	DD, apoio de pernas, bexiga cheia e reto vazio	3,6	3,7	3,7	Marcadores fiduciais, com correção desvios de <i>setup</i> .
Van der Heid ¹²⁶ (n=453)	DD, apoio de pernas, bexiga vazia e sem instruções intestinais	1,8	3,0	4,0	Marcadores fiduciais. EPID diárias. Correção dos desvios <i>setup</i> antes do tratamento.
Cheung ¹³² (n = 33)	DD, colchão de vácuo. Bexiga e reto vazio.	3,0	5,3	4,0	Marcadores fiduciais. Correção <i>online</i> diária.
J Wu ¹¹⁵ (n = 13)	DD, alpha cradle®, apoio de pernas, reto vazio e bexiga cheia		7,0	6,0	Marcadores fiduciais. EPID pré-tratamento, e 3x por semana durante o tratamento.
Litzenberg ¹²⁶ (n = 11)	DD, apoio de pernas e sem instruções da bexiga e do intestino	1,8	4,0 sup 6,0 inf	5,8	Marcadores Calypso®. Acompanhamento de 8 minutos.
Meijer ¹²⁸ (n = 30)	Sem informação	2,0	4,9	4,8	Marcadores fiduciais. 8 TC ao longo do curso de radioterapia. EPID diárias com correção dos erros de <i>setup</i> .
Beltran ¹²⁹ (n = 40)	Sem informação	4,3	9,6	10,7	Marcadores fiduciais. EPID diárias, com correção diária.
Nairz ¹³⁰ (n = 27)	DD.	6,1	5,1	4,8	<i>Cone beam CT</i> , com correção de diária.
Graf ¹³¹ (n= 23)	DD, bexiga cheia e sem instruções de intestino (nova TC se reto cheio).	4,9	3,0	3,0	Marcadores fiduciais. EPID diárias, com correção diária.

As margens calculadas no presente estudo, recorrendo ao modelo apresentado por Stroom et al., não podem ser utilizadas, uma vez que apenas se teve em conta os erros de *setup* do isocentro, não tendo em conta o movimento da próstata. As margens do presente estudo são na direção AP de 2,5 mm, na direção SI de 2,6 mm e na direção lateral 2,3 mm.

Vários estudos confirmam que o movimento da próstata é a principal fonte de erro na administração do tratamento em carcinoma da próstata. Wu et al. confirmaram movimentos extremos de 7,2 mm posteriormente a 9,2 mm anteriormente, e 6,8 mm inferiormente a 12,9 mm superiormente¹¹⁵. Estes intervalos vão ao encontro dos intervalos estudados por outros autores^{67,87,134-137}. Crook et al. relatou uma taxa de

30% de deslocamentos posteriormente superiores ou iguais a 10,0 mm¹³⁵, Vigneault et al. observou que 16,6% dos movimentos foram superiores ou iguais a 5,0 mm na direção ântero-posterior, e que 17% foram superiores a 5,0 mm na direção superior-inferior⁶⁷. Lennernas et al. conclui a partir do seu estudo que uma margem de 10,0 mm para o PTV seria insuficiente para cobrir o GTV ¹³⁷.

Resumidamente, os aspetos mais importantes na determinação de margem para definir o PTV baseado nos estudos deste trabalho podem ser descritos como as variações fisiológicas (movimentos e variações dos órgãos internos) entre e durante as frações de tratamento, e as imprecisões e perda de reprodutibilidade no posicionamento do doente.

6. Conclusões

A atribuição de margens com base na literatura, e não com medições próprias nos serviços, é propenso a uma má avaliação de incertezas geométricas e impede a implementação de estratégias de escalonamento de dose. Para os serviços que não têm ferramentas para implementar protocolos de correção *online* sugere-se a utilização de dispositivos de imobilização do reto, instruções padrões estritas de enchimento da bexiga e implementação de protocolos *offline* para a correção sistemática dos erros de *setup*.

A utilização de marcadores fiduciais implantados na próstata com imagem portal pré-tratamento durante o curso de radioterapia torna possível estimar o grau de variabilidade da posição da próstata relativamente às marcações cutâneas externas, a partir de uma fração para a outra (movimento interfração) e durante uma única fração (movimento intrafração). A imagem guiada com marcadores fiduciais é um processo baseado na correção limiar permitindo uma redução substancial das margens. Mas o processo de imagem guiada pré-tratamento adiciona cerca de 5 minutos ao tempo diário do tratamento.

O uso de imagens portais diárias com marcadores fiduciais de sementes de ouro é um ótimo método para verificar e corrigir a posição dos volumes alvos antes da administração do tratamento. O seu uso diário só melhora a precisão do tratamento. O erro sistemático pode aumentar depois do uso de imagens portais na verificação do posicionamento baseada na anatomia óssea devido ao movimento da próstata ser independente da anatomia óssea pélvica, e, portanto, as margens são ainda necessárias para contabilizar o movimento do órgão. Reduções significativas dos erros sistemáticos e aleatórios em radioterapia de carcinoma da próstata podem ser conseguidas com protocolos de verificação *online* usando imagens de verificação com sementes de ouro ou, mais recentemente, *Cone Beam CT*.

Em suma, neste trabalho encontrou-se uma alta reprodutibilidade no posicionamento do doente com um método simples para a correção da posição do isocentro em relação à anatomia óssea utilizando a imagem portal. Mas não se poderá concluir nada sobre a margem a utilizar, uma vez que não se teve em conta um dos fatores mais importantes, a contabilização da variabilidade do movimento interno dos órgãos. Acredita-se que este é um primeiro importante passo em direção a um objetivo eventual de redução de margem do PTV e subsequentemente um escalonamento de dose seguro. Portanto pode-se dizer que a margem, com base neste estudo, não pode ser reduzida, uma vez que não se tem informação suficiente para tal.

Como qualquer estudo, este estudo também teve algumas limitações nomeadamente a nível do estudo dos desvios de *setup*. A primeira limitação é o fato de o *matching* das imagens depender da delimitação realizada na DRR pelos terapeutas, que pode alterar de terapeuta para terapeuta. Outra limitação do estudo é a contração muscular do glúteo no início do tratamento e o relaxamento com o decorrer do mesmo.

Como futuras linhas de investigação propõe-se o estudo das margens de PTV tendo em conta o movimento interno da próstata. Para tal propõe-se fazer um estudo dos deslocamentos da próstata com base na repetição de TC de 5 em 5 frações, comparando as TC com a TC de planeamento inicial, tendo em conta os equipamentos disponíveis do serviço. O procedimento ideal seria a implantação de sementes de ouro na próstata dos doentes, permitindo assim fazer o *matching* da imagem portal adquirida antes do tratamento com a respetiva DRR e assim calcular o desvio da próstata.

Qualquer uma das ideias é fidedigna para uma futura investigação, e também permitem estudar e verificar a adequabilidade da margem de PTV, conseguindo assim verificar a possibilidade da redução da margem de PTV.

7. Bibliografia

1. Stryker JA, Shafer J, Beatty RE. Assessment of accuracy of daily set-ups in prostate radiotherapy using electronic imaging. *Br J Radiol.* 1999 Jun; 72(858):579-83. [Cited 2012 Jul 8]. Available from: <http://bjr.birjournals.org/content/72/858/579.full.pdf+html?ck=nck.English>
2. Gilhuijs KG, van Herk M. Automatic on-line inspection of patient setup in radiation therapy using digital portal images. *Med Phys.* 1993 May-Jun; 20(3):667-77. [Cited 2012 Jul 20]. Available from: http://online.medphys.org/resource/1/mphya6/v20/i3/p667_s1?isAuthorized=no.English
3. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2008 Jun 1; 71(2):330-7. [Cited 2012 Jun10]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036030160704374X#>. English
4. Zhu SY, Mizowaki T, Norihisa Y, Takayama K, Nagata Y, Hiraoka M. Comparisons of the impact of systematic uncertainties in patient setup and prostate motion on doses to the target among different plans for definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J ClinOncol.* 2008 Feb; 13(1):54-61. [Cited 2012 May 1]. Available from: <http://www.springerlink.com/content/b723gth166717538/>. English
5. Stanley S, Griffiths S, Sydes MR, Moore AR, Syndikus I, Dearnaley DP, et al. Accuracy and reproducibility of conformal radiotherapy using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397). *ClinOncol (R CollRadiol).* 2008 Oct; 20(8):582-90. [Cited 2012 Jun30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2568874/>. English
6. Alasti H, Petric MP, Catton CN, Warde PR. Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2001 Mar 1; 49(3):869-84. [Cited 2012 Apr17]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301600014462>. English

7. Lang Mack KA. Portal imaging. *Br J Radiol.* 2001 Sep; 74(885):789-804. [Cited 2012 April 17]. Available from: <http://bjr.birjournals.org/content/74/885/789.full.pdf+html>. English
8. McGarry CK, Cosgrove VP, Fleming VA, O'Sullivan JM, Hounsell AR. An analysis of geometric uncertainty calculations for prostate radiotherapy in clinical practice. *Br J Radiol.* 2009 Feb; 82(974):140-7. [Cited 2012 Aug 22]. Available from: <http://bjr.birjournals.org/content/82/974/140.full.pdf+html>. English
9. Korreman S, Rasch C, McNair H, Verellen D, Oelfke U, Maingon P, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: a practical and technical review and guide. *Radiother Oncol.* 2010 Feb; 94(2), 129-44. [Cited 2012 Set 8]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814010000551>. English
10. Middleton M, See A, Rolfo A, Medwell S, Joon ML, Joon DL et al. Intra prostatic fiducials for image guidance: workflow implications in a single linac department. *Radiography.* 2008 Nov; 14(4):312-7. [Cited 2012 Set 2]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078817407001022>. English
11. Greer PB, Jose CC, Matthews JH. Set-up variation of patients treated with radiotherapy to the prostate measured with an electronic portal imaging device. *Australas Radiol.* 1998 Aug; 42(3):207-12. [Cited 2012 Aug 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727243>. English
12. Bollet MA, McNair HA, Hansen VN, Norman A, O'Doherty U, Taylor H, et al. Can digitally reconstructed radiographs (DRR) replace simulation films in prostate cancer conformal radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 15; 57(4):1122-30. [Cited 2012 Jan 8]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301603013798>. English
13. Litzenberg DW, Balter JM, Lam KL, Sandler HM, Ten Haken RK. Retrospective analysis of prostate cancer patients with implanted gold markers using off-line and adaptive therapy protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep 1; 63(1):123-33. [Cited 2012 Jan 8]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301605003494>. English

14. vanHerk M. Errors and margins in radiotherapy. *SeminRadiatOncol*. 2004 Jan; 14(1):52-64. [Cited 2011Dec8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053429603000845>.
English
15. vanHerk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose–population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2000 Jul 1; 47(4):1121-35. [Cited 2012 Jun 25]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301600005186>.
English
16. Yan D, Lockman D, Brabbins D, Tyburski L, Martinez A. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2000 Aug 1; 48(1):289-302. [Cited 2012 May 27]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301600006088>.
English
17. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). TEC DOC - 1151: aspectos físicos da garantia da qualidade em radioterapia: protocolo de controlo de qualidade. Rio de Janeiro: INCA. 2000.
18. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. *Basic radiation oncology*. Dordrecht London New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
19. WynsbergheDV, Noback CR, Carola R. *Human anatomy & physiology*. 3rd edition. United States of America: McGraw-Hill Inc; 1994.
20. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical radiotherapy planning*. 4th edition. London: Hodder Arnold; 2009.
21. Rolo F. 100 perguntas sobre hiperplasia benigna da próstata [Internet]. Lisboa: Associação Portuguesa de Urologia. [cited 2012 set 3]. Available from:http://www.apurologia.pt/pdfs/101P_HBP.pdf.
22. Cancer Resource Center. About the cancer prostate [Internet]. Lisboa: Cancer Resource Center; 2012 [cited 2012 set 8]. Available from: http://www.tagate.com/cancer/prostate_cancer/prostate.shtml.
23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. [Cited 2012 Jun7]. Available

- from:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.25516/abstract;jsessionid=4EBD638CC65D4922B6C523236AB03F1A.d04t01>. English
24. Granado de la Orden S, SaáRequejo C, QuintasViqueira A. Epidemiological situation of prostate cancer in Spain. *ActasUrol Esp.* 2006 Jun;30(6):574-82. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921834>. English
 25. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010 Mar;46(4):765-81. [Cited 2012 Jun 7]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804909009265#>. English
 26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline®).prostate cancer. Version 3.2012. USA: NCCN; 2012.
 27. Silva E, Jorge da Silva JP, Lencastre JM. Algoritmos de decisão em Urologia: carcinoma da próstata, PSA e toque rectal. *ActaUrológica.* 2006; 23(1):107-8. [Cited 2012 Jun7]. Available from: <http://www.apurologia.pt/pdfs/separatas/separata-02.pdf>.
 28. Reis JP, Ferraz J, Varela J, Romão A. Diagnóstico precoce do carcinoma da próstata. *ActaUrológica* 2006, 23(2):77-83. [Cited 2012 Set29]. Available from:<http://www.apurologia.pt/acta/2-2006/diag-prec-cp.pdf>. English
 29. Lu JJ, Brady LW. Decision making in radiation oncology, volume 2. Dordrecht London New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
 30. Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edition. USA: Lippincott Williams &Wilkins; 2008.
 31. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Van der Kwast, Matveev V, Mason MD, et al. PocketGuidelines – Cancro da próstata. European Association of Urology Edição em Português. 2009;31-47.
 32. Hanks GE. External beam radiation treatment for prostate cancer: still the gold standard. *Oncology (Williston Park).* 1992 Mar; 6(3):79-89. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://europepmc.org/abstract/MED/1533146>. English
 33. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, et al. Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials. *J Urol.* 1999 Mar; 161(3):864-8. [Cited 2012 Set2].

- Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534701617932>. English
34. Williams MV, Denekamp J, Fowler JF. Dose response relationships for human tumours: implications for clinical trials of dose modifying agents. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1984 Sep; 10(9):1703-7. [Cited 2012 Jul 8]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301684905327>. English
 35. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1998 Jun 1; 41(3):491-500. [Cited 2012 Set2]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301698000911>. English
 36. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1988 Dec; 15(6):1299-305. [Cited 2012 Jul 27]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301688902246>. English
 37. PilepichMV, Asbell SO, Krall JM, Baerwald WH, Sause WT, Rubin P, et al. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity: analysis of RTOG study 77-06. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1987 Jul;13(7):1007-12. [Cited 2012 May1]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301687900381>. English.
 38. Rosenthal SA, Roach M 3rd, Goldsmith BJ, Doggett EC, Pickett B, Yuo HS, et al. Immobilization improves the reproducibility of patient positioning during six-field conformal radiation therapy for prostate carcinoma. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1993 Nov 15; 27(4):921-6. [Cited 2012 Aug 15]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030169390469C>. English
 39. Soffen EM, Hanks GE, Hwang CC, Chu JC. Conformal static field therapy for low volume low grade prostate cancer with rigid immobilization. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1991 Jan; 20(1):141-6. [Cited 2012 Jan 8]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301691901503>. English
 40. Ten Haken RK, Foreman JD, Heimburger DK, Gerhardsson A, McShan DL, Perez-Tamayo C, et al. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1991 Jun; 20(6):1317-24. [Cited 2012 Jul 8]. Available

- from: [http://www.redjournal.org/article/0360-3016\(91\)90244-X/pdf](http://www.redjournal.org/article/0360-3016(91)90244-X/pdf). English
41. Melian E, Mageras GS, Fuks Z, Leibel SA, Niehaus A, Lorant H, et al. Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1997 Apr 1; 38(1):73-81. [Cited 2012 Set2]. Available from: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(97\)00221-6/pdf](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(97)00221-6/pdf). English
 42. Wong JR, Grimm L, Uematsu M, Oren R, Cheng C, Merrick, S, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer by CT-linear accelerator combination:prostate movements and dosimetric considerations. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2005 Feb 1; 61(2):561-9. [Cited 2012 Jul 10]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301604009757>.
English
 43. Schild SE, Casale HE, Bellefontaine LP. Movements of the prostate due to rectal and bladder distension: implications for radiotherapy. *Med Dosim*. 1993 Spring;18(1):13-5. [Cited 2012 Jul 8]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/8507354/reload=0;jsessionid=eckTEGukEJjhz2LDGaeE.12>. English
 44. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *RadiotherOncol*. 1995 Oct; 37(1):35-42. [Cited 2012 Oct19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016781409501613L>. English
 45. Beard CJ, Kijewski P, Bussi ere M, Gelman R, Gladstone D, Shaffer K, et al. Analysis of prostate and seminal vesicle motion: implications for treatment planning. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1996 Jan 15; 34(2):451-8. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814002003687>. English
 46. Antolak JA, Rosen II, Childress CH, Zagars GK, Pollack A. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1998 Oct 1; 42(3):661-72. [Cited 2012 May27]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036030169800248X>. English
 47. Mageras GS, Fuks Z, Leibel SA, Ling CC, Zelefsky MJ, Kooy HM, et al. Computerized design of target margins for treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1999 Jan 15; 43(2):437-45. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301698003861>. English

48. Kitamura K, Shirato H, Shimizu S, Shinohara N, Harabayashi T, Shimizu T, et al. Registration accuracy and possible migration of internal fiducial gold marker implanted in prostate and liver treated with real-time tumor-tracking radiation therapy (RTRT). *RadiotherOncol*. 2002 Mar;62(3):275-81. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814002000178>. English
49. McLaughlin PW, Wygoda A, Sahijdak W, Sandler HM, Marsh L, Roberson P, et al. The effect of patient position and treatment technique in conformal treatment of prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1999 Sep 1; 45(2):407-13. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301699002072>. English
50. Podgorsak EB. *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2005.
51. Bucci MK, Bevan A, Roach M 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr; 55(2):117-34. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: http://journal.9med.net/html/qikan/zlx/lcazxb/20053552/20080831185637838_204792.html. English
52. Zelefsky MJ, Happersett L, Leibel SA, Burman CM, Schwartz L, Dicker AP, et al. The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1997 Jan 1; 37(1):13-9. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301696004609>. English
53. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Kelly V, Alasti H, Bristow R, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *RadiotherOncol* 2004. Jan; 70(1):37-44. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814003004468>. English
54. Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, Onimaru R, Oda M, Fujita K, et al. Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2002 Aug 1; 53(5):1117-23. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301602028821>.

English

55. Malone S, Crook JM, Kendal WS, Szanto J. Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug 1; 48(1):105-9. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301600006039>. English
56. Stroom JC, Koper PC, Korevaar GA, van Os M, Janssen M, de Boer HC, et al. Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. *Radiother Oncol*. 1999 Jun; 51(3):237-48. [Cited 2012 May 27]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814099000614>. English
57. McGary JE, Teh BS, Butler EB, Grant W 3rd. Prostate immobilization using a rectal balloon. *J Appl Clin Med Phys*. 2002 Winter; 3(1):6-11. [Cited 2012 Jul 8]. Available from: <http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view/2590/1058>. English
58. Teh BS, McGary JE, Dong L, Mai WY, Carpenter LS, Lu HH, et al. The use of rectal balloon during the delivery of intensity modulated radiotherapy (IMRT) for prostate cancer: more than just a prostate gland immobilization device? *Cancer J*. 2002 Nov-Dec; 8(6):476-83. [Cited 2012 Jul 8]. Available from: http://journals.lww.com/journalppo/Abstract/2002/11000/The_Use_of_Rectal_Balloon_During_the_Delivery_of.12.aspx. English. English
59. Pisani L, Lockman D, Jaffray D, Yan D, Martinez A, Wong J. Setup error in radiotherapy: on-line correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jun 1; 47(3):825-39. [Cited 2012 Jul 8]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301600004764>. English
60. Xia P, Pickett B, Vigneault E, Verhey LJ, Roach M 3rd. Forward or inversely planned segmental multileaf collimator IMRT and sequential tomotherapy to treat multiple dominant intraprostatic lesions of prostate cancer to 90 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Sep 1; 51(1):244-54. [Cited 2012 Jul 18]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301601016431>. English
61. Pickett B, Vigneault E, Kurhanewicz J, Verhey L, Roach M. Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jul 1; 44(4):921-9. [Cited 2012 Jul 18]. Available from:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301698005021>. English
62. Ellis RJ, Vertocnik A, Kim E, Zhou H, Young B, Sodee B, et al. Four-year biochemical outcome after radio immune guided transperineal brachytherapy for patients with prostate adenocarcinoma. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2003 Oct 1; 57(2):362-70. [Cited 2012 Jul 18]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301603005881>. English
 63. Krempien RC, Schubert K, Zierhut D, Steckner MC, Treiber M, Harms W, et al. Open low-field magnetic resonance imaging in radiation therapy treatment planning. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2002 Aug 1; 53(5):1350-60. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301602028869>. English
 64. Rasch C, Barillot I, Remeijer P, Touw A, van Herk M, Lebesque JV. Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1999 Jan 1; 43(1):57-66. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301698003514>. English
 65. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). ICRU Report 50: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda: ICRU; 1993.
 66. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). ICRU Report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda: ICRU; 1999.
 67. Vigneault E, Pouliot J, Laverdière J, Roy J, Dorion M. Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: a clinical study. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1997 Jan 1; 37(1):205-12. [Cited 2012 Aug7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301696003410>. English
 68. Guan H, Yin FF, Kim JH. Accuracy of inhomogeneity correction in photon radiotherapy from CT scans with different settings. *Phys Med Biol*. 2002 Sep 7; 47(17):N223-31. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: http://iopscience.iop.org/0031-9155/47/17/402/pdf/0031-9155_47_17_402.pdf. English
 69. Party BW. Geometric uncertainties in Radiotherapy: Defining the planning target volume. London: British Institute of Radiology; 2003.
 70. Huang E, Dong L, Chandra A, Kuban DA, Rosen II, Evans A, et al. Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*.

- 2002 Jun 1; 53(2):261-8. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: English
71. Mah D, Freedman G, Milestone B, Hanlon A, Palacio E, Richardson T, et al. Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2002 Oct 1; 54(2):568-75. [Cited 2012 Jul 19]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301602030080>. English
 72. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. A practical guide to intensity-modulated radiation therapy. Madison: Medical Physics Publishing; 2003.
 73. Valicenti R, Dicker AP, Jaffray DA. Image-guided radiation therapy of prostate cancer. USA:Informa Healthcare. 2008.
 74. Parker CC, Damyanovich A, Haycocks T, Haider M, Bayley A, Catton CN. Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intra-prostatic fiducial markers for computed tomography co-registration. *RadiotherOncol*. 2003 Feb; 66(2):217-24. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814002004073>. English
 75. Khoo VS, Padhani AR, Tanner SF, Finnigan DJ, Leach MO, Dearnaley DP. Comparison of MRI with CT for the radiotherapy planning of prostate cancer: a feasibility study. *Br J Radiol*. 1999 Jun; 72(858):590-7. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://bjr.birjournals.org/content/72/858/590.full.pdf>. English
 76. Khoo VS, Dearnaley DP, Finnigan DJ, Padhani A, Tanner SF, Leach MO. Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. *RadiotherOncol*. 1997 Jan; 42(1):1-15. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016781409601866X>. English
 77. Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE, Hunt MA, Shaer AH, Hanks GE. Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1997 May 1; 38(2):319-25. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301696006207>. English
 78. Milosevic M, Voruganti S, Blend R, Alasti H, Warde P, McLean M, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for localization of the prostatic apex: comparison to computed tomography (CT) and urethrography. *RadiotherOncol*. 1998 Jun; 47(3):277-84. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814097002326>. English

79. Bentel GC, Marks LB, Sherouse GW, Spencer DP, Anscher MS. The effectiveness of immobilization during prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 1; 31(1):143-8. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030169400351K>. English
80. Catton C, Lebar L, Warde P, Hao Y, Catton P, Gospodarowicz M, et al. Improvement in total positioning error for lateral prostatic fields using a soft immobilization device. *Radiother Oncol.* 1997 Sep; 44 (3):265-70. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814097000613>. English
81. Kneebone A, Gebiski V, Hogendoorn N, Turner S. A randomized trial evaluating rigid immobilization for pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15; 56(4):1105-11. [Cited 2012 Jul 25]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301603002220>. English
82. Rattray G, Hopley S, Mason N, Jenkins M. Assessment of pelvic stabilization devices for improved field reproducibility. *Australas Radiol.* 1998 May; 42(2):118-25. [Cited 2012 Jul 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9599825>. English
83. Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Bonini A, Cattaneo GM, Calandrino R. Set-up error in supine-positioned patients immobilized with two different modalities during conformal radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1998 Nov; 49(2):133-41. [Cited 2012 Jul 25]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814098001273>. English
84. Nutting CM, Khoo VS, Walker V, McNair H, Beardmore C, Norman A, et al. A randomized study of the use of a customized immobilization system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2000 Jan; 54(1):1-9. [Cited 2012 Jul 25]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814099001814>. English
85. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Alasti H, Kelly V, Alasti H, Bristow R, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning for patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2004 Jan; 70(1):37-44. [Cited 2012 Aug 7]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814003004468>.

English

86. Bentel GC, Munley MT, Marks LB, Anscher M. The effect of pressure from the tabletop and patient position on pelvic organ location in patients with prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2000 Apr 1; 47(1):247-53. [Cited 2012 Jul 25]. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301699004034>. English

87. Dawson LA, Litzenberg DW, Brock KK, Sanda M, Sullivan M, Sandler HM, et al. A comparison of ventilatory prostate movement in four treatment positions. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2000 Sep 1; 48(2):319-23. [Cited 2012 Jul 25]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301600007513>.

English

88. Gerstner N, Wachter S, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Pötter R. Significance of a rectal balloon as internal immobilization device in conformal radiotherapy of prostatic carcinoma. *StralenterOnkol.* 1999 May; 175(5):232-8. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10356613>. English

89. Ciernik IF, Baumert BG, Egli P, Glanzmann C, Lütolf UM. On-line correction of beam portals in the treatment of prostate cancer using an endorectal balloon device. *RadiotherOncol.* 2002 Oct; 65(1):39-45. [Cited 2012 May 29]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814002001871>.

English

90. Pickett B, Roach M 3rd, Verhey L, Horine P, Malfatti C, Akazawa C, et al. The value of nonuniform margins for six-field conformal irradiation of localized prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1995 Apr 30; 32(1):211-8. [Cited 2012 Aug 7]. Available

from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030169500512W>.

English

91. Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, He T, Pelizzari CA, Fontenla E, et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1995 Dec 1; 33(5):1321-9. [Cited 2012 Aug 7]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301695002251>.

English

92. vanHerk M, Bruce A, Kroes AP, Shouman T, Touw A, Lebesque JV. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1995 Dec 1;

- 33(5):1311-20. [Cited 2012 Jun 3]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301695001166>.
English
93. Dawson LA, Mah K, Franssen E, Morton G. Target position variability throughout prostate radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1998 Dec 1; 42(5):1155-61. [Cited 2012 May 27]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036030169800265X>.
English
94. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, Van Herk M, Shetty A, Sharpe MB, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2005 Jun 1; 62(2):406-17. [Cited 2012 Aug 7]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301603022120>.
English
95. Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *RadiotherOncol*. 2003 Jun; 67(3):295-302. [Cited 2012 Aug 7]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814003000781>.
English
96. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, Rosewall T, Sharpe MB, Siewerdsen JH, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line imageguided radiotherapy of the prostate. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2007 Mar 1; 67(3):942-53. [Cited 2012 Jul 18]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606033633>.
English
97. Serago CF, Buskirk SJ, Igel TC, Gale AA, Serago NE, Earle JD. Comparison of daily megavoltage electronic portal imaging or kilovoltage imaging with marker seeds to ultrasound imaging or skin marks for prostate localization and treatment positioning in patients with prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2006 Aug 1; 65(5):1585-92. [Cited 2012 Jul 14]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606006936>.
English
98. Padhani AR, Khoo VS, Suckling J, Husband JE, Leach MO, Dearnaley DP.

Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1999 Jun 1; 44(3):525-33. [Cited 2012 Aug 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301699000401>.

English

99. Chung PW, Haycocks T, Brown T, Cambridge Z, Kelly V, Alasti H, et al. On-line aSI portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2004 Sep 1; 60(1):329-34. [Cited 2012 Jul 10]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036030160400519X>.

English

100. Britton KR, Takai Y, Mitsuya M, Nemoto K, Ogawa Y, Yamada S. Evaluation of interand intrafraction organ motion during intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system. *Radiat Med.* 2005 Feb; 23(1):14-24. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786747>. English

101. Nederveen AJ, van der Heide UA, Dehnad H, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ. Measurements and clinical consequences of prostate motion during a radiotherapy fraction. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2002 May 1; 53(1):206-14. [Cited 2012 Aug 7]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301601028231>.

English

102. Nichol AM, Jaffray D, Catton C. A cohort study using milk of magnesia for the reduction of intra-fraction prostate motion (abstract). *RadiotherOncol* 2004; 72(suppl 1):S53.

103. Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J, Shinohara K, Aubin M, Roach M 3rd, et al. Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2006 Jun 1; 65(2):528-34. [Cited 2012 Aug 7]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606002537>.

English

104. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A, Djemil T, Weinstein G, Jani S, et al. Multiinstitutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2007 Mar 15; 67(4):1088-98. [Cited

- 2012 Aug 7]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606032767>.
English
105. Stroom JC, Heijmen BJ. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *RadiotherOncol*, 2002 Jul; 64(1):75-83. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814002001408>.
English
106. Rudat V, Flentje M, Oetzel D, Menke M, Schlegel W, Wannemacher M. Influence of the positioning error on 3D conformal dose distributions during fractionated radiotherapy. *RadiotherOncol*. 1994 Oct; 33(1):56-63. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167814094900868>. English
107. Washington M, Vijayakumar S, Vaida F, Sen S, Wyman B, Harrison J, et al. Comparison of three patient immobilization devices in the 3D conformal radiation therapy (3DCRT) of prostate cancer (PC). *Int. J. RadiatOncolBiol Phys*. 1994; 30:174.
108. Rabinowitz I, Broomberg J, Goitein M, McCarthy K, Leong J. Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1985 Oct; 11(10):1857-67. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030168590046X>.
English
109. Richards MJ, Buchler DA. Errors in reproducing pelvic radiation portals. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977 Sep-Oct; 2(9-10):1017-9. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301677902048>.
English
110. Hanley J, Lumley MA, Mageras GS, Sun J, Zelefsky MJ, Leibel SA, et al. Measurement of patient positioning errors in three-dimensional conformal radiotherapy of the prostate. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1997 Jan 15; 37(2):435-44. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301696005263>.
English
111. Tinger A, Michalski JM, Cheng A, Low DA, Zhu R, Bosch WR, et al. A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of

- prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1998 Aug 1; 42(1):213-21. [Cited 2012 May 25]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301698001898>.
English
112. Schiffner DC, Gottschalk AR, Lometti M, Aubin M, Pouliot J, Speight J, et al. Daily electronic portal imaging of implanted gold seed fiducials in patients undergoing radiotherapy after radical prostatectomy. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2007 Feb 1; 67(2):610-9. [Cited 2012 Jul 18]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606032263>.
English
113. Althof VG, Hoekstra CJ, te Loo HJ. Variation in prostate position relative to adjacent bony anatomy. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1996 Feb 1; 34(3):709-15. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301695021620>.
English
114. Rudat V, Schraube P, Oetzel D, Zierhut D, Flentje M, Wannemacher M. Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1996 Jul 15; 35(5):1027-34. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301696002040>.
English
115. Wu J, Haycocks T, Alasti H, Ottewell G, Middlemiss N, Abdoell M, et al. Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocenter set-up verification and implanted prostate markers. *RadiotherOncol.* 2001 Nov;61(2):127-33. [Cited 2012 May 27]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814001004522>.
English
116. de Boer HC, Heijmen BJ. A protocol for the reduction of systematic patient set-up errors with minimal portal imaging workload. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2001 Aug 1; 50(5):1350-65. [Cited 2012 Apr 17]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301601016248>.
English
117. Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1999 Mar 1; 43(4):905-19. [Cited 2012

- Jun 6]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301698004684>.
English
118. Bel A, Vos PH, Rodrigus PT, Creutzberg CL, Visser AG, Stroom JC, et al. Highprecision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1996 May 1;35(2):321-32. [Cited 2012 Jul 10]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030169502395X>.
English
119. Bijhold J, Lebesque JV, Hart AA, Vijlbrief RE. Maximizing setup accuracy using portal images as applied to a conformal boost technique for prostatic cancer. *RadiotherOncol*. 1992 Aug; 24(4):261-71. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016781409290233K>. English
120. Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, Lyass O, Happersett L, Ling CC, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *RadiotherOncol*. 1999 Feb; 50(2):225-34. [Cited 2012 Aug 9]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814099000110>.
English
121. Pérez-Romasanta LA, Lozano-Martín E, Velasco-Jiménez J, Mendicote-León F, Sanz-Martín M, Torres-Donaire J, et al. CTV to PTV margins for prostate irradiation. Three-dimensional quantitative assessment of interfraction uncertainties using portal imaging and serial CT scans. *Clin Transl Oncol*. 2009 Sep; 11(9):615-21. [Cited 2012 May29. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776002>. English
122. Wong JR, Gao Z, Uematsu M, Merrick S, Machernis NP, Chen T, Cheng CW. Interfractional prostate shifts: review of 1870 computed tomography (CT) scans obtained during image-guided radiotherapy using CT-on-rails for the treatment of prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2008 Dec 1; 72(5):1396-401. [Cited 2012 Jul 25]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608005452>.
English
123. Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, de Jong R, Remeijer P, Sonke JJ, Lebesque JV. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2008

- Jan 1; 70(1):75-82. [Cited 2012 Jun 26]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301607009765>.
English
124. Balter JM, Lam KL, Sandler HM, Littles JF, Bree RL, Ten Haken RK. Automated localization of the prostate at the time of treatment using implanted radiopaque markers: technical feasibility. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1995 Dec 1; 33(5): 1281-6. [Cited 2012 Jun 25]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301695020837>.
English
125. Skarsgard D, Cadman P, El-Gayed A, Pearcey R, Tai P, Pervez N, Wu J. Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers. *Radiat Oncol*. 2010 Jun 10; 5:52. [Cited 2012 May 29]. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896366/>. English
126. van der Heide UA, Kotte AN, Dehnad H, Hofman P, Lagenijk JJ, van Vulpen M. Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer. *RadiotherOncol*. 2007 Jan; 82(1):38-45. [Cited 2012 Jun 25]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814006005937>.
English
127. Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, Sandler HM, Willoughby TR, Kupelian PA, et al. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2006 Jun 1; 65(2):548-53. [Cited 2012 Jun 25]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606000952>.
English
128. Meijer GT, de Klerk J, Bzdusek K, van den Berg H, Janssen R, Kaus M, et al. What CTV-to-PTV margins should be applied for prostate irradiation? Four-dimensional quantitative assessment using model-based deformable image registration techniques. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2008 Dec 1; 72(5):1416-25. [Cited 2012 May 29]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036030160800415X>.
English
129. Beltran C, Herman M, Davis B. Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four

- localization methods. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2008 Jan 1; 70(1):289-95. [Cited 2012 May 29]. Available from:<http://www.deepdyve.com/lp/elsevier/planning-target-margin-calculations-for-prostate-radiotherapy-based-on-7uMtBFct55>. English
130. Nairz O, Merz F, Deutschmann H, Kopp P, Schöller H, Zehentmayr F, et al. A strategy for the use of imageguided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *StrahlentherOnkol.* 2008 Dec; 84(12):663-7. [Cited 2012 Jun 25]. Available from:<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00066-008-1874-7>. English
131. Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D. Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiation Oncol.* 2009 Apr 27; 4:13. [Cited 2012 Jun 25]. Available from:<http://www.ro-journal.com/content/4/1/13>. English
132. Cheung P, Sixel K, Morton G, Loblaw D, Tirona R, Pang G, et al. Individualized PTV for intrafraction motion during hypofractionated IMRT boost for prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2005 Jun 1; 62(2):418-25. [Cited 2012 Jun 25]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301604027038>. English
133. Wu Q, Ivaldi G, Liang J, Lockman D, Yan D, Martinez A. Geometric and dosimetric evaluations of an online image-guidance strategy for 3D-CRT of prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2006 Apr 1; 64(5):1596-609. [Cited 2012 May 27]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301605031020>. English
134. Balter JM, Sandler HM, Lam K, Bree RL, Lichter AS, et al. Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1995 Jan 1; 31(1):113-8. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030169400382U>. English
135. Crook J, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B. Prostate motion during radiotherapy as assessed by fiducial markers. *RadiotherOncol.* 1995 Oct; 37(1):35–42. [Cited 2012 Jul 19]. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016781409501613L>.

English

136. Lattanzi J, McNeeley S, Donnelly S, Palacio E, Hanlon A, Schultheiss TE, et al. Ultrasound-based stereotactic guidance in prostate cancer – quantification of organ motion and set-up errors in external beam radiation therapy. *Comput Aided Surg.* 2000; 5(4):289-95. [Cited 2012 Jul 19]. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029161>. English
137. Lennernas B, Letocha H, Rikner G, Magnusson A, Nilson S. Field displacement during external radiotherapy in prostatic adenocarcinoma treated with radioactive ¹⁹⁸Au implants and external radiation. *ActaOncol.* 1995; 34(7):959-64. [Cited 2012 Jul 8]. Available from:<http://europepmc.org/abstract/MED/7492388>. English

Anexo I – Ficha de recolha de dados

Ficha de recolha de dados

Data de nascimento: ___ / ___ / _____. PSA: _____.
Gleason score: _____. Estadiamento: _____. Risco: _____.
Esquema terapêutico: _____.
Iniciou tratamento em ___ / ___ / ____ terminou Tratamento em ___ / ___ / _____.
Dose total: _____ Número de fases: _____ Número de frações total: _____.
Energia: _____.

	1ª Fase	2ª Fase	3ª Fase	Observações
Dose por Fração				
Dose por Fase				
Número de campos				
Campos adquiridos				

Data de aquisição	de Fração de tto	Dose acumulada	Desvios			Observações
			Z	Y	X	

Observações:
