

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

Avaliação do decúbito e técnica de tratamento
em pacientes com tumor retal submetidos a
radioterapia externa

Joana Cristina de Azevedo Gomes

Orientadora: Prof.^a Doutora Margarida Eiras, Professora Adjunta,
ESTeSL/IPL

Orientador: Mestre Helmut Härle, Físico Médico, KSW

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Ramo: Terapia com Radiações

Lisboa, 2018

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

Avaliação do decúbito e técnica de tratamento
em pacientes com tumor retal submetidos a
radioterapia externa

Joana Cristina de Azevedo Gomes

Orientadora: Prof.^a Doutora Margarida Eiras, Professora Adjunta,
ESTeSL/IPL

Orientador: Mestre Helmut Härle, Físico Médico, KSW

JÚRI:

Presidente: Prof. Doutor Luís Freire, Professor Coordenador, ESTeSL/IPL

Arguente: Dr. Nuno Pimentel, Médico Especialista, Fundação *Champalimaud*

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Ramo: Terapia com Radiações

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

Lisboa, 2018

Dedicatória

A todos os que, presentes ou distantes, estão sempre comigo, acompanham e querem bem.

Agradecimentos

Após concluir esta etapa e olhando para os últimos meses, foram felizmente várias as pessoas que me apoiaram e estiveram disponíveis para me ajudar, ou simplesmente para me ouvir.

À Professora Doutora Margarida Eiras, por aceitar ser orientadora deste trabalho, pela disponibilidade e atenção no decorrer da realização do mesmo.

Ao Físico Helmut Härle, co-orientador, que sempre se disponibilizou para me ajudar ao longo de todo o trabalho, ajudando-me muitas vezes no melhor entendimento de alguns temas.

À Professora Elisabete Carolino pelos conhecimentos em estatística que foram imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Meier, por ter permitido desenvolver este estudo no Serviço de Radioterapia do Kantonsspital Winterthur.

Aos meus colegas de trabalho pelo apoio.

Aos amigos e colegas Ana, Filipa e Margarida, Jony, Filipe, Dennia, Sylvia & Nuno, Bárbara e Cidália pelo apoio, motivação, paciência, carinho, e pelas palavras certas no momento exato.

À minha Família, por estarem sempre comigo, pelo amor e paciência.

Ao Filipe, por tudo.

Resumo

Introdução: Com o acesso a técnicas de tratamento especiais de RTE, nunca foi tão importante estudar a precisão da sua administração como atualmente. **Objetivo:** Avaliação da estabilidade do posicionamento decúbito ventral *versus* decúbito dorsal em pacientes com tumor retal T3-T4 tratados com radioterapia externa pela análise dos desvios de posicionamento e comparar a irradiação do PTV e OAR entre os pacientes posicionados em decúbito ventral e técnica 3DCRT com os pacientes posicionados em decúbito dorsal e técnica VMAT. **Metodologia:** Realizou-se a recolha dos desvios translacionais de 13 pacientes em decúbito dorsal tratados com a técnica VMAT e de 13 em decúbito ventral tratados com a técnica 3DCRT no *Kantonsspital Winterthur* e calcularam-se os erros sistemáticos e aleatórios em cada grupo. Avaliou-se no DVH as doses e as percentagens de volume correspondentes aos OAR e PTV para cada paciente. Os valores do DVH dos pacientes do grupo decúbito dorsal VMAT foram comparados com dados da literatura referentes a pacientes tratados em decúbito dorsal e técnica 3DCRT. Com recurso ao *software* SPSS versão 22.0 obtiveram-se os resultados. **Resultados e Discussão:** O decúbito dorsal apresentou menor magnitude de erros sistemáticos e aleatórios em comparação com o decúbito ventral, no entanto não se verificam diferenças estatisticamente significativas. A média dos desvios de posicionamento e o correspondente vetor 3D foram inferiores no decúbito dorsal, com diferenças estatisticamente significativas no sentido CC. No decorrer do tratamento, o decúbito ventral sugere uma menor reprodutibilidade do posicionamento. O decúbito ventral com BellyBoard e 3DCRT apresenta como vantagem a redução da quantidade de intestino delgado, cólon e bexiga irradiada. Em relação ao PTV, os pacientes posicionados em decúbito dorsal com VMAT alcançam resultados semelhantes aos posicionados em decúbito ventral com 3DCRT, no entanto quando ambas as técnicas são comparadas no decúbito dorsal, a técnica VMAT permite uma menor irradiação dos OAR e melhor irradiação do PTV, quando comparado com a técnica 3DCRT. **Conclusão:** O DD sugere ser um posicionamento mais estável e ambas as técnicas apresentam vantagens e desvantagens em termos de irradiação dos OAR e PTV.

Palavras-chave: Tumor retal, posicionamento, erros sistemáticos e aleatórios, órgãos de risco.

Abstract

Introduction: With access to special EBRT treatment techniques, it has never been as important to study the accuracy of dose delivery as it is today. **Objective:** To evaluate the stability of prone versus supine patient positioning for patients with rectal tumor T3-T4 treated with EBRT by analyzing setup deviations as well as to compare PTV and OAR irradiation between patients treated in the prone position with 3DCRT and in the supine position with VMAT plans. **Methodology:** We collected the translational deviations of 13 patients in the supine position treated with VMAT technique, and 13 in the prone position treated with the 3DCRT technique in *Kantonsspital Winterthur*, and calculated the systematic and random errors in each group. The doses and volume percentages corresponding to OAR and PTV were evaluated in the DVH for each patient. The DVH values of our patients treated in the supine position with VMAT were compared with patients treated in the supine position with 3DCRT technique found in literature. Results were calculated using the software SPSS version 22.0. **Results and discussion:** Supine positioning presented a lower magnitude of systematic and random errors and therefore higher precision as compared to prone positioning, however, there were no statistically significant differences. The mean of the positional deviations and the corresponding 3D vector were lower in the supine position, with statistically significant differences in the CC direction. During treatment, the prone position suggest a less reproducible setup. The prone positioning with BellyBoard and 3DCRT technique presents advantages in the decreased amount of small intestine, colon and bladder irradiated. With respect to the PTV, the supine position with VMAT achieved comparable dosing to prone positioning with 3DCRT. However, when comparing the planning techniques in just the supine position, VMAT results in lower doses to the OARs and better PTV irradiation, when compared to 3DCRT. **Conclusion:** The supine position suggests a more stable positioning and both techniques, 3DCRT and VMAT, present advantages and disadvantages in terms of irradiation of OAR and PTV.

Keywords: Rectal tumor, positioning, systematic and random errors, organs at risk

Índice Geral

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	vii
Índice Geral	ix
Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas	xiii
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xv
1. Introdução.....	1
2. Radioterapia no tratamento do tumor do reto.....	5
2.1. Tumor do reto.....	5
2.2. Percurso do paciente num serviço de radioterapia	7
2.2.1. Tomografia computadorizada de planeamento	7
2.2.2. Planeamento dosimétrico do tratamento.....	8
2.2.3. Simulador.....	9
2.2.4. Definição dos volumes alvo	9
2.2.5. Definição de Órgãos de Risco.....	10
2.2.6. Órgãos de risco no tratamento do tumor do reto	11
2.3. Radioterapia guiada por imagem (IGRT).....	12
2.4. Erros em RT	14
2.4.1. Erros sistemáticos.....	16
2.4.2. Erros aleatórios.....	16
2.5. Posicionamento de pacientes com tumor retal	17
2.5.1. Posicionamento em decúbito ventral.....	19
2.5.2. Posicionamento em decúbito dorsal.....	20
2.6. Técnicas de tratamento em Radioterapia	20

2.6.1. Técnica 3DCRT	21
2.6.2. Técnica de IMRT e VMAT	21
3. Metodologia	25
3.1. Características dos pacientes.....	25
3.2. Procedimentos para o posicionamento.....	25
3.3. Definição de Volumes.....	27
3.3.1. Método de recolha dos dados	28
3.4. Planeamento dosimétrico	29
3.5. Protocolo de IGRT.....	30
3.6 Tratamento diário	31
3.7 Análise estatística	32
4. Apresentação e Discussão de Resultados.....	33
4.1 Desvios de posicionamento.....	34
4.1.1. Evolução da magnitude dos DP ao longo do tratamento.....	38
4.2. Comparação da dose nos OAR e PTV no grupo 1 e grupo 2	41
5. Conclusão.....	59
6. Bibliografia.....	63

Índice de Figuras

Figura 3.1: Belly Board utilizada no estudo (KSW) – Fonte do autor.. **Error! Bookmark not defined.**

Figura 4.1: Erro aleatório individual em cm no sentido lateral (LM) **Error! Bookmark not defined.**

Figura 4.2: Erro aleatório individual em cm no sentido longitudinal (CC)..... **Error! Bookmark not defined.**

Figura 4.3: Erro aleatório individual em cm no sentido vertical (AP)... **Error! Bookmark not defined.**

Figura 4.4: Média dos desvios de posicionamento em cm no sentido lateral (LM)**Error! Bookmark not defined.**

Figura 4.5: Média dos desvios de posicionamento em cm no sentido longitudinal (CC) **Error! Bookmark not defined.**

Figura 4.6: Média dos desvios de posicionamento em cm no sentido vertical (AP) **Error! Bookmark not defined.**

Figura 4.7: Comprimento estimado do vetor 3D em cm dos desvios de posicionamento **Error! Bookmark not defined.**

Figura 4.8: Média dos desvios de posicionamento e comprimento estimado do vetor 3D em cm **Error! Bookmark not defined.**

Índice de Tabelas

Tabela 4.1: Características dos grupos em análise	33
Tabela 4.2: Média dos desvios de posicionamento	34
Tabela 4.3: Erros sistemáticos e aleatórios	34
Tabela 4.4: Comparação da dose nos fêmures entre os dois grupos	41
Tabela 4.5: Comparação da dose e volume no ID entre os dois grupos.....	43
Tabela 4.6: Comparação da dose e volume no cólon entre os dois grupos.....	47
Tabela 4.7: Comparação da dose e volume no somatório do ID e cólon entre os dois grupos	48
Tabela 4.8: Comparação da dose e volume de bexiga entre os dois grupos.....	50
Tabela 4.9: Comparação da dose e volume da parede da bexiga entre os dois grupos	52
Tabela 4.10: Comparação da dose e volume de PTV entre os dois grupos	54

Lista de Siglas e Abreviaturas

3DCRT	<i>3D Conformal Radiation Therapy</i>
AP	Antero-Posterior
BB	<i>Belly Board</i>
CBCT	<i>Cone Beam Computer Tomography</i>
CC	Cranio-Caudal
CR	Cirurgia
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DD	Decúbito dorsal
DP	Desvios de Posicionamento
DRR	<i>Digitally Reconstructed Radiography</i>
DV	Decúbito Ventral
DVH	<i>Dose Volume Histogram</i>
EPI	<i>Electronic Portal Image</i>
EPID	<i>Electronic Portal Image Device</i>
G1	Grupo 1 (DD VMAT)
G2	Grupo 2 (DV 3DCRT)
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
Gy	Gray
ID	Intestino Delgado
IGRT	<i>Image Guided Radiation Therapy</i>
IM	<i>Internal Margin</i>
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiotherapy</i>
IV	<i>Irradiated Volume</i>
KSW	Kantonsspital Winterthur
KV	<i>Kilovolt</i>
LM	Latero-Medial
MeV	Mega electrão-Volt
MLC	<i>Multi-Leaf Colimator</i>
OAR	<i>Organs at Risk</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PRV	<i>Planning organ at Risk Volume</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>

QT	Quimioterapia
RM	Ressonância Magnética
RQT	Radioquimioterapia
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia Externa
RVR	<i>Remaining Volume at Risk</i>
SM	<i>Setup Margin</i>
TC	Tomografia Computorizada
TCP	Tomografia Computorizada de Planejamento
TCR	Tumor Colorretal
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
TPS	<i>Treatment Planning System</i>
TR	Tumor Retal
TV	<i>Treated Volume</i>
UM	Unidades Monitor
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>

1. Introdução

O tumor colorretal é o segundo tipo de tumor mais comum na Europa, sendo que o tumor retal (TR) representa 1/3 dos casos de tumor coloretal^{1,2}.

São várias as modalidades e os esquemas de tratamento envolvidos no tratamento do paciente com esta patologia e envolvem a cirurgia (CR), a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT)³⁻⁵.

A radioterapia externa (RTE) tem como principal objetivo a administração de uma determinada dose de radiação num volume tumoral bem definido, pretendendo simultaneamente uma irradiação mínima dos tecidos adjacentes^{3,5-7}. Para atingir este objetivo, é fundamental a precisão na administração deste tipo de tratamentos⁸. A RTE em combinação com a QT adjuvante ou neoadjuvante são consideradas as técnicas *standard* para o tratamento de pacientes com TR⁹⁻¹¹. Estas terapias adjuvantes têm sido eficazes na redução da taxa de recorrência e no aumento da taxa de sobrevida, comparativamente à CR como tratamento único³. Este tipo de tratamentos estão associados a complicações agudas e ou tardias essencialmente no intestino delgado (ID), que influenciam a qualidade de vida dos pacientes¹². O ID é o primeiro e mais relevante limitador de dose para os pacientes com TR¹³. A redução da dose no ID está associada a uma melhoria da tolerância do tratamento, assim como a uma redução da toxicidade tardia¹⁴. É aqui que se encontra o dilema da administração do tratamento de RT, ou seja, margens demasiadamente alargadas levam a uma administração de dose desnecessária nos tecidos adjacentes e margens demasiadamente reduzidas têm como consequência o aumento da probabilidade de erros geométricos que acontecerão em algumas ou até mesmo em todas as sessões de tratamento, colocando assim o controlo local em risco^{15,16}. A escolha do posicionamento do paciente tem três características fundamentais que influenciam diretamente o sucesso da terapêutica: a imobilização do paciente durante o tratamento, a reprodutibilidade da sua posição e um determinado nível de conforto são imprescindíveis³. Relativamente ao melhor posicionamento a ser escolhido para o tratamento dos pacientes com TR submetidos a RTE não existe um consenso. Existem estudos que defendem o Decúbito Ventral (DV) com *Belly Board* (BB)^{17,18}, porém existem outros estudos que não aconselham a sua utilização^{19,20}. Em contrapartida, existem autores que defendem o Decúbito Dorsal (DD) como o posicionamento de eleição^{8,21,22}. O BB é um acessório de posicionamento utilizado há muitos anos, apresentando como vantagem a possibilidade do ID e da bexiga se

deslocarem para uma região mais ventral em relação ao *Planning Target Volume* (PTV). Este acessório permite, deste modo, reduzir a quantidade de ID irradiado, diminuindo assim a toxicidade e complicações neste órgão, bem como um aumento do escalonamento de dose^{10,22}. Por outro lado, a utilização do BB aumenta a complexidade e tempo necessários para o posicionamento, aumentando assim o desconforto do paciente^{8,23}. No início do tratamento os pacientes estarão emocionalmente mais inseguros e desconfortáveis, o que poderá estar correlacionado com uma maior tensão nos músculos pélvicos²⁴. Este aspeto, torna-se mais evidente quando o paciente é posicionado sobre acessórios de posicionamento mais complexos, como é o caso do BB. Com o decorrer do tratamento e melhor conhecimento do procedimento poderá haver um gradual relaxamento dos músculos e assim causar desvios de posicionamento (DP)²⁴. Torna-se importante referir que o posicionamento do paciente é afetado por vários fatores em cada fração de tratamento. A reprodutibilidade do posicionamento aquando da tomografia computadorizada de planeamento (TCP) em cada fração de tratamento é a maior barreira à melhoria na precisão da administração da RT e a redução da toxicidade o maior desafio para a equipa profissional^{15,16}.

Aumentando a precisão e a exatidão na administração do tratamento de RTE, torna-se possível reduzir a toxicidade e melhorar o controlo local. No entanto, para um escalonamento de dose no volume alvo e uma redução abrupta da dose nas células circundantes, torna-se crucial que o posicionamento do paciente e da sua anatomia no momento de cada sessão de tratamento seja uma réplica do posicionamento definido na TCP^{3,5}.

Relativamente aos erros, os sistemáticos referem-se a um desvio constante em cada uma das direções (x: lateral ou latero-medial (LM), y: longitudinal ou cranio-caudal (CC) e z: vertical ou antero-posterior (AP)) do posicionamento do paciente, que ocorrem ao longo de todo o tratamento devido a DP e irão conduzir a uma alteração constante na distribuição de dose, sendo estes os mais significativos para o tratamento. Estes erros englobam o movimento do volume alvo, os erros introduzidos na preparação do tratamento, erros de delimitação do volume e ainda os erros associados à transferência de imagens^{15,25}. Em relação aos erros aleatórios, definem-se como os erros entre as sessões de tratamento e podem ocorrer em qualquer direção e ao longo de todo o tratamento, provocando modificações na distribuição de dose^{15,16,25}. Estes erros englobam o movimento aleatório do volume que se pretende irradiar, modificações da sua forma e os erros que surgem aleatoriamente no

posicionamento do paciente¹⁶. Os DP obrigam a um compromisso entre o controlo tumoral e o aumento das complicações ao nível dos tecidos adjacentes²⁶.

A *Image Guided Radiation Therapy* (IGRT), tornou-se indispensável nos últimos anos. A evolução das técnicas de tratamento e o escalonamento de dose obrigam a uma verificação e correção do posicionamento de forma realmente precisa^{25,27}. As técnicas de imagem tais como imagem portal eletrónica - *Electronic Portal Image* (EPI) e *Cone Beam Computer Tomography* (CBCT), permitem a redução dos DP interfração²⁸. O facto dos erros interfração poderem ser reduzidos com recurso às ferramentas de imagem leva a que os erros intrafração se tornem a maior fonte de DP¹³.

É fundamental conhecer as fontes de incerteza, definir as causas exactas do correto/não correto posicionamento do paciente e quantificar os DP para assim se partir de uma base sólida e precisa, para ser possível reduzir as margens entre o *Clinical Target Volum* (CTV) e o PTV e aproximar a RTE do seu ideal²⁵.

A 3DCRT (*3D Conformal Radiation Therapy*) é uma técnica de RTE que torna possível administrar diversos campos de irradiação com base numa localização tridimensional computadorizada, tendo como objetivo conseguir a melhor homogeneidade de dose nos volumes alvo e ao mesmo tempo, a menor dose possível nos órgãos/tecidos adjacentes. A IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*) é uma técnica que para além de permitir a conformação geométrica do feixe tem a capacidade de utilizar a modulação da intensidade do feixe de radiação^{3,5,29,30}. Pode utilizar-se para o tratamento de qualquer tumor e esta técnica é mais vantajosa em comparação com a 3DCRT quando são necessárias distribuições de dose mais complexas, pois são necessárias distribuições de dose muito conformadas, nas quais a proteção de estruturas críticas exige a criação de concavidades (cerca de 30% dos casos clínicos)³¹, verificando-se na distribuição de dose, gradientes de dose mais acentuados³². A VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) é uma técnica que surgiu a partir da IMRT que possui uma vantagem importante em relação à IMRT, poder ser administrada num período de tempo inferior. Pela possibilidade de atualmente estar facilitado o acesso a várias técnicas de tratamento, torna-se relevante conhecer as vantagens e desvantagens associadas a cada técnica de tratamento, no caso do presente estudo, entre 3DCRT e VMAT para assim ter um conhecimento baseado em evidência sobre qual a melhor técnica para administrar o tratamento ao paciente que terá sempre por princípios: o máximo de dose no volume alvo e o mínimo possível nos tecidos adjacentes, para assim não comprometer a qualidade de vida do paciente, submetendo-o à menor toxicidade possível e ao mesmo tempo alcançar o controlo

tumoral^{22,33,34}. Este aspeto valoriza a necessidade da implementação de protocolos de verificação e correção do posicionamento do paciente, pois a sua inexistência não possibilitaria verificar se o paciente, o volume alvo e os órgãos de risco estariam na posição correta^{6,35}.

O posicionamento em RT é um aspeto fulcral para o sucesso da terapêutica. Também a técnica com a qual o tratamento é administrado varia de serviço para serviço. Nos últimos anos foram muitos os serviços a mudar da técnica de terapia conformacional para técnicas especiais^{8,33,36,37}.

No serviço de RT do *Kantonsspital Winterthur* (KSW), a prática clínica para pacientes com TR era o DV com BB e com a técnica de tratamento 3DCRT até finais de 2016, salvo algumas exceções. Desde então, e com o crescente uso da técnica VMAT devido aos estudos que demonstram a sua superioridade em relação a outras, o posicionamento foi substituído pelo DD^{8,22,33}.

O presente estudo pretende avaliar os DP e a irradiação do PTV e OAR (*Organs at Risk*) nos pacientes com TR tratados com RTE.

Relativamente à organização da dissertação, esta encontra-se dividida em cinco capítulos. Iniciando-se com uma revisão sobre os conceitos teóricos publicados em trabalhos científicos para o enquadramento da temática, uma sucinta descrição do percurso do paciente ao longo do tratamento de RTE, referindo-se também os erros aos quais o paciente poderá estar sujeito durante o tratamento de RTE, finalizando com referência às técnicas de tratamento. No capítulo 3, apresenta-se a descrição dos materiais e métodos utilizados para o desenvolvimento deste trabalho. No capítulo 4 são apresentados os resultados obtidos e a discussão referente à caracterização dos DP e irradiação dos OAR e PTV. Neste capítulo far-se-á um paralelismo entre os resultados deste trabalho e os resultados apresentados por outros autores que realizaram estudos semelhantes. No capítulo 5, apresenta-se a conclusão do trabalho que inclui também recomendações, limitações e sugestões para estudos futuros.

2. Radioterapia no tratamento do tumor do reto

2.1. Tumor do reto

O reto é um órgão que pertence ao sistema digestivo. Apresenta geralmente um comprimento de cerca de 15 cm e divide-se em 3 partes: terço superior, médio e inferior. Está limitado proximalmente pelo cólon e no sentido distal tem como limite o ânus³⁸. Os dados epidemiológicos sobre o TR surgem na literatura associados ao tumor do cólon³⁹. O tumor colorretal (TCR) é o segundo tipo de tumor mais comum na Europa, sendo que o TR representa 1/3 dos casos de TCR^{2,40}. No mundo é o terceiro tipo de tumor mais frequente nos homens e o segundo nas mulheres⁴¹. O TCR apresenta uma taxa de incidência muito superior nos países desenvolvidos (nomeadamente América do Norte, Austrália/Nova Zelândia e Europa ocidental) em comparação com os países que apresentam menor desenvolvimento^{39,41,42}. Os fatores de risco associados ao TCR são uma dieta rica em gordura, carne, peixe, cálcio e selênio, sedentarismo, obesidade e hábitos alcoólicos. Estão ainda identificados determinados fatores genéticos associados ao desenvolvimento desta patologia¹. O rastreio é fundamental e eficiente na redução da mortalidade associada a esta patologia¹ e quanto mais precoce for o seu diagnóstico maior é a taxa de cura^{43,44}.

O sistema de estadiamento mais utilizado para o TR é o TNM (*Tumour-node-metastasis*)^{34,45-47}. Neste sistema, T define a profundidade da penetração do tumor, N representa o envolvimento de gânglios linfáticos e M a presença de metástases à distância^{46,48}.

O tratamento do TR envolve uma equipa multidisciplinar³⁴. O adenocarcinoma é tipo de TR mais prevalente⁴⁹, representa 98% de todos os tipos de tumores⁵⁰ e é um tumor radiosensível⁵¹. A RTE em combinação com a QT adjuvante ou neoadjuvante são consideradas as técnicas *standard* para o tratamento de pacientes com TR^{9-11,50,52}. Estas terapias adjuvantes têm sido eficazes na redução da taxa de recorrência e no aumento da taxa de sobrevida, comparativamente à CR como tratamento único³⁹. No entanto este tipo de tratamentos estão associados a complicações agudas e ou tardias essencialmente no ID que influenciam a qualidade de vida dos pacientes¹². Os esquemas de tratamento mais comuns são: o esquema curto de RT pré-operatória, o esquema de longo curso de RQT (Radioquimioterapia) neo-adjuvante e o de RQT adjuvante⁵³⁻⁵⁷. Nos últimos anos foram estudados os esquemas curto de RT

neoadjuvante e os esquemas de RQT neoadjuvantes, tendo sido demonstrada a eficácia de ambos^{50,58-61}. O curto esquema de RT pré operatória corresponde à administração da RT em 5 frações de 5 Gy numa semana, seguido de CR dentro de uma semana. Segundo os autores, Ellen Kapiteijn et al. e Sebag-Montefiore et al., este esquema apresentou uma redução da recorrência pélvica nos tumores ressecáveis^{53,54}. Este curto esquema de apenas 5 frações leva a que os erros de tratamento tenham uma magnitude ainda mais relevante, pois pode levar à não irradiação de uma parte do volume alvo em mais de 20% do volume⁵⁵. Relativamente ao esquema de tratamento em que é administrada a RQT em múltiplas frações (25 a 28 frações) antes da CR, este apresenta como vantagem, nos casos em que a margem de remoção cirúrgica está ameaçada, permitir melhorar a possibilidade de ressecção do tumor com margens negativas, assim como de diminuir a taxa de recorrência local⁵⁶ e o *downsizing*⁴⁰. Os autores, Wong et al., recomendam um tratamento pré operatório quando possível e de RQT em vez de apenas RT pois permite uma maior redução da taxa de recorrência local⁴⁹. O esquema RQT pós operatória está a ser cada vez menos utilizada, pois a RT antes da CR permite o *downstaging*⁴⁹. Os autores, Kuremsky et al., referem que 45% dos pacientes respondem com *downstaging* ao tratamento neoadjuvante⁶². Também os autores, Yoon et al., alcançaram resultados semelhantes e referem que em 47,6% dos pacientes foi alcançado o *downstaging* graças ao facto da RQT ser neoadjuvante⁶³. A administração de RT neoadjuvante nos pacientes com tumor do reto localmente avançado apresenta uma redução da taxa de recorrência local^{47,64-66}. A adição da RT neoadjuvante levou a uma redução da taxa de recorrência local em cerca de 50-60% quando comparado apenas como tratamento cirúrgico⁶⁴, no entanto não se verifica um prolongamento da taxa de sobrevida^{47,65,66}. A RT neoadjuvante pode ser administrada para neoplasias ressecáveis, com o objetivo de diminuir o risco de uma recorrência local⁶⁷. Para os pacientes cujo tumor é irressecável, a CR é realizada com o intuito de palição, alívio da dor e redução da taxa de complicações, nomeadamente da obstrução intestinal. No estadio IV, o principal objetivo é controlar a dor⁶⁸ e assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes⁶⁹. Segundo o estudo de Wong et al., quando administrada a RTE a pacientes com estadio IV se verifica um aumento na taxa de sobrevida, mas é alcançado um significativo aumento do controlo local em comparação com os pacientes submetidos apenas a CR⁴⁹. O controlo local que é alcançado graças à RT torna fundamental que seja avaliada a toxicidade provocada pela irradiação dos tecidos sãos, tanto a toxicidade que advém

dos efeitos secundários agudos, nomeadamente diarreia e obstrução do intestino, como a toxicidade que advém dos efeitos secundários tardios, entre os quais se destacam os problemas de incontinência urinária, fraturas pélvicas e eventual disfunção sexual⁴⁹. Glynne-Jones et al., referiram em 2013 que é fundamental que no futuro o estadiamento TNM não seja o único determinante do tratamento. Existem muitos pacientes a serem tratados inadequadamente, e pretende-se que futuramente a prescrição do tratamento seja mais individualizada³⁴.

2.2. Percurso do paciente num serviço de radioterapia

A RT é uma terapêutica associada ao tratamento de inúmeros tumores, podendo ser administrado com o intuito curativo, paliativo ou profilático^{3,70,71}. Aquando do diagnóstico de um tumor, o paciente é informado sobre a terapêutica, e se esta incluir a administração de RT, inicia-se um longo e complexo percurso do paciente no serviço de RT^{3,5,50,70,72}.

O primeiro procedimento é a consulta clínica, na qual o paciente é informado sobre variados aspetos do tratamento, segue-se a TCP, o planeamento dosimétrico, a simulação e a administração do tratamento de RTE^{3,30}. As consultas de *follow up* após o término do mesmo são também fundamentais para acompanhar a evolução do estado de saúde do paciente⁷⁰.

2.2.1. Tomografia computadorizada de planeamento

Após o paciente ser informado sobre todo o processo e dar o seu consentimento para a administração do mesmo, o percurso inicia-se com a TCP. Nesta fase, o técnico de radioterapia informa o paciente sobre todo o processo e deve ainda explicar-lhe o quão importante é o posicionamento aquando a aquisição das imagens. Os pacientes que não se posicionam adequadamente e de forma desconfortável apresentam geralmente menor reprodutibilidade da posição aquando o tratamento⁵. É fundamental que o paciente esteja o mais relaxado possível, pois as imagens adquiridas na TCP são a base de referência para o tratamento^{3,5,72,30}. As imagens de verificação que são adquiridas aquando as sessões de tratamento são sobrepostas e comparadas com as adquiridas na TCP - as *Digitally reconstructed radiography (DRR)*, e é com base no posicionamento aquando a TCP que o planeamento do tratamento é realizado^{3,5,29}.

A escolha do posicionamento do paciente tem três características fundamentais: a imobilização do paciente durante o tratamento, a reprodutibilidade da posição do paciente desde a simulação até ao fim do tratamento e o conforto do paciente também é importante de modo a que este consiga manter-se na mesma posição sem se mexer durante a TCP e em cada sessão de tratamento^{3,50}. Dependendo da patologia e do estado geral do paciente, este pode ser posicionado em DD ou DV e são inúmeros os acessórios de posicionamento e imobilização que existem. O tampo da mesa da TCP é plano de forma a imitar a mesa de tratamento⁷⁰.

A imagem é obtida pelo cálculo da atenuação do feixe de radiação, ou seja, são calculadas densidades eletrónicas, o que é fundamental para que o sistema de planeamento execute de forma eficaz o cálculo da distribuição de dose^{3,50}.

As imagens adquiridas pela TCP são enviadas para o *Treatment Planning System* (TPS), sendo assim possível iniciar o contorno dos volumes alvo, OAR e realizar a dosimetria clínica^{5,50}.

2.2.2. Planeamento dosimétrico do tratamento

O processo do planeamento do tratamento tem como objetivo administrar uma dose homogénea de radiação, de forma adequada a um determinado volume, de modo a obter o controlo do tumor, com um efeito mínimo sobre os tecidos normais que o envolvem^{5,50}. A partir do TPS, são realizados vários planos de tratamento até que seja alcançada a distribuição de dose ideal, que seja tão otimizada quanto possível até que idealmente o volume alvo e os OAR sejam irradiados respeitando os requisitos do ICRU 50⁷³, 62⁷⁴ e 83²⁹. O TPS calcula para cada configuração de campos propostos a distribuição de dose e sobrepõem-na às imagens adquiridas na TCP. O primeiro passo no planeamento é determinar a origem: ponto de referência com as coordenadas (0,0,0), o qual permite determinar as coordenadas de todos os pontos relevantes e a partir do qual se vão medir os desvios relativamente ao isocentro. Este ponto é determinado a partir da interceção das referências radiopacas colocadas à superfície da pele do paciente na TCP. Em seguida é delimitado o contorno externo do paciente que permite saber a distância foco pele e assim, o ponto exacto no qual a radiação começa a interagir com o tecido corporal^{3,5}. O médico radioncologista delimita os volumes de tratamento e a delimitação dos OAR e dos *Planning organ at risk volume* (PRV) é geralmente realizada pelos físicos ou dosimetristas⁷⁰. Durante a realização do plano de tratamento no TPS, não estando algum parâmetro de avaliação satisfatório, procede-se à optimização para alcançar um planeamento aceitável e que reúna as condições exigidas. A alternância entre avaliação da distribuição e melhoria dos

parâmetros de otimização é realizada até que se obtenham condições ótimas no planeamento, repetindo-se este processo até que seja obtido o que se considere como ideal^{50,70}.

2.2.3. Simulador

Caso o serviço disponha de um simulador, este equipamento, semelhante ao acelerador linear, e com sistema de coordenadas de *laser*, torna possível que seja confirmado o correto posicionamento do paciente, que seja marcada na pele do paciente a origem e/ou o isocentro, os limites de campo de tratamento assim como dos campos de *setup*, permitindo reduzir o tempo que cada paciente está na sala de tratamento no primeiro dia do mesmo^{3-5,30,75}.

2.2.4. Definição dos volumes alvo

O relatório da *International Commission of Radiation Units and Measurements* (ICRU) permitiu o estabelecimento de uma linguagem comum, consistente e metodológica na RT. Nos volumes 50 e 62 e 83 estão definidas as diretrizes para a definição dos volumes de tratamento e OAR^{29,73,74}.

De entre os vários volumes definidos antes do planeamento do tratamento, o ICRU 50 refere que o GTV (*Gross Tumor Volume*) corresponde ao volume palpável, visível e que demonstra a extensão do crescimento maligno. Consiste no tumor primário ou metastizado, e caso o tumor tenha sido cirurgicamente retirado, deixa de ser possível definir o GTV. Este volume pode ser determinado através da exameção clínica (nomeadamente através da palpação) ou através de várias modalidades de imagem, nomeadamente RM (Ressonância Magnética), Raios-X e PET (*Positron Emission Tomography*)⁷³. O CTV (*Clinical Target Volume*) corresponde ao volume que contém o GTV e o volume de doença microscópica subclínica. Este volume terá obrigatoriamente de ser tratado de forma a alcançar o objetivo da RT. Aquando o contorno deste volume, é fundamental ter em consideração fatores como a microextensão da doença ao redor do GTV, a capacidade de invasão tumoral e o potencial de disseminação para outras regiões, nomeadamente gânglios linfáticos, extensões perivasculares e perineurais^{3,73,74}. Também no ICRU 50⁷³ está definido o PTV. Corresponde a um conceito estático e geométrico e que é definido tendo em conta as possíveis variações geométricas, de modo a garantir que toda a dose

prescrita é administrada ao CTV. É usado para especificação e planeamento da dose, sendo regularmente descrito como sendo o CTV com uma margem (que pode ser ou não simétrica) que considera variações no posicionamento do paciente, movimentação interna do volume que se pretende irradiar, erros relacionados com o equipamento, variações na geometria do paciente, entre outros. Tem a finalidade de compensar as incertezas geométricas que, se não forem corrigidas, levarão a que existam efetivamente diferenças de distribuição entre a dose que é realmente administrada ao paciente e a dose prescrita para o CTV^{3,73,74}. O ICRU 50⁷³ descreve também o volume tratado (TV) que se refere ao volume planeado e que é efetivamente irradiado com a dose prescrita. Relativamente ao *Irradiated Volume* (IV), este corresponde ao volume que é submetido a uma determinada dose, por exemplo a isodose dos 50% e que é uma dose significativa relativamente à dose de tolerância do tecido saudável. Ambos os volumes são utilizados essencialmente para a otimização e avaliação do plano de tratamento⁷³. A informação complementar adicionada pelo relatório ICRU 62⁷⁴ foi a necessidade de serem identificados mais dois tipos de margens de forma a que elas possam incluir dois tipos de incertezas. As incertezas associadas à *Internal Margin* (IM) correspondem às mudanças fisiológicas, que se caracterizam pela dificuldade que existe sobre o seu controlo, e referem-se por exemplo aos movimentos devido à respiração. Relativamente às incertezas englobadas pela *Setup Margin* (SM) estas são relacionadas com fatores técnicos e do posicionamento do paciente⁷⁴.

O relatório ICRU 83²⁹ complementa os anteriores e define volumes relativamente aos OAR e aos tumores. O PRV é um volume definido no ICRU 83, referindo-se a uma margem dada aos OAR de modo a minimizar as incertezas associadas à sua localização e o *Remaining Volume at Risk* (RVR) corresponde à diferença que existe entre o contorno externo do paciente e os volumes de CTV e OAR. Surgiram também com este relatório novas variáveis para a análise do plano de tratamento, nomeadamente $D_{2\%}$ e $D_{98\%}$ ²⁹.

2.2.5. Definição de Órgãos de Risco

Tão importante quanto a definição dos volumes de tratamento, também a definição dos OAR é de extrema relevância. Para que o paciente possa continuar a viver com qualidade de vida após o tratamento de RT, o contorno e salvaguarda dos OAR tanto quanto possível é determinante. Os OAR são um fator limitador da dose prescrita^{3,5,29,30,73,74}. Estes são órgãos que pela sua radiosensibilidade ou em localizações próximas do PTV, influenciam o planeamento e/ou a dose prescrita. São

delimitados para que se possa avaliar a dose absorvida e conseqüentemente os efeitos secundários a partir da avaliação do DVH (*Dose Volume Histogram*)^{73,74}. O ICRU 50⁷³ e 62⁷⁴ caracterizam OAR como as estruturas normais críticas (por exemplo o intestino delgado) cuja sensibilidade à radiação pode influenciar o plano de tratamento e/ou a prescrição de dose^{73,74}. No relatório 83²⁹ está definido o conceito de PRV, este define que em redor do volume alvo é adicionada uma margem para compensar as incertezas associadas à localização do órgão, auxiliando na otimização do planeamento do tratamento^{3,29}.

E aqui se encontra o dilema da administração do tratamento de RT, ou seja, margens demasiadamente grandes levam a uma administração de dose desnecessária nos tecidos adjacentes e margens demasiadamente reduzidas têm como consequência o aumento da probabilidade de erros geométricos que acontecerão em algumas ou até mesmo em todas as sessões de tratamento, e colocarão em risco o controlo local^{3,5,15,16,25,30}.

2.2.6. Órgãos de risco no tratamento do tumor do reto

O planeamento e administração do tratamento de RTE do TR é dificultado pelo grande volume de tratamento, proximidade do volume alvo a estruturas adjacentes críticas, bem como pelo CTV se sobrepor à bexiga^{10,18}. O ID é o primeiro e mais relevante limitador de dose, no entanto a bexiga, uretra, cabeças femorais e pele estão também sujeitos ao risco de serem irradiados^{5,8,76,77}. Durante o tratamento de RQT a toxicidade aguda causada pela irradiação do ID é bem conhecida, e em casos mais extremos de diarreia poderá mesmo levar a interrupções e/ou término antecipado do tratamento, colocando em causa a efetividade do mesmo^{14,78}. A redução da dose no ID está associada a uma melhoria da tolerância ao tratamento, assim como redução da toxicidade tardia a um correto escalonamento da dose^{14,22}. Quanto maiores forem os campos de tratamento em volta do PTV, menor será o escalonamento de dose. Nos casos em que se verificam altas doses de radiação, técnicas de irradiação que não permitam uma conformação adequada da dose ao tumor e quanto maior o volume de ID irradiado, maior será a toxicidade a que este órgão está sujeito⁷⁹.

2.3. Radioterapia guiada por imagem (IGRT)

Decorria o ano de 1996 quando vários autores escreviam sobre a necessidade da verificação do posicionamento do paciente, que era cada vez mais oportuna devido ao objetivo de reduzir as margens em volta do volume alvo⁸⁰. A evolução das técnicas de tratamento e o escalonamento de dose obrigam a uma verificação e correção do posicionamento de forma realmente precisa^{25,27}. Os DP obrigam a que haja um compromisso entre o controlo tumoral e o aumento das complicações ao nível dos tecidos adjacentes²⁶. A IGRT corresponde à utilização de diversas técnicas de imagem digital com o objetivo de identificar a posição exata do volume alvo e deste modo tornar a administração da RT cada vez mais precisa e conseqüentemente eficaz. No contorno dos volumes alvo, a IGRT recorre às modalidades de imagem, com especial relevância às que englobam informação funcional e biológica, e auxilia na localização do tumor no momento da administração do tratamento. Existem inúmeras modalidades de imagem guiada, cada uma com vantagens e desvantagens em relação às outras em termos de qualidade da imagem, custo associado e maior ou menor administração de dose^{3,5,70,81}.

Com o decorrer dos anos, os avanços tecnológicos e os sistemas de imagem permitiram que a RT fosse administrada de uma forma cada vez mais precisa. Os avanços na imagem foram fundamentais, pois quanto mais conformacionado um tratamento se torna, maior a necessidade de verificação e precisão na administração do mesmo, e que é imprescindível para que a qualidade do tratamento de RT não seja comprometida pelos erros sistemáticos e aleatórios⁸². A administração de altas doses de radiação com técnicas cada vez mais específicas leva a que a IGRT se tenha tornado essencial em RT. Esta permite a verificação da localização tumoral, precisão na administração do tratamento, adaptação e alterações no tratamento, permite que seja possível corrigir e moderar os erros de *setup*, para além de permitir avaliar as alterações anatómicas⁸¹. O facto dos erros interfração poderem ser reduzidos com recurso às ferramentas de imagem leva a que os erros intrafração se tornem na maior fonte de DP¹³. A IGRT permite avaliar o movimento interfração, nomeadamente a alteração dos volumes, variação do peso do paciente e preenchimento das vísceras⁸¹. Também o movimento intrafração pode ser avaliado através de algumas modalidades de imagens que existem, nomeadamente os movimentos fisiológicos internos⁸¹. A IGRT permite otimizar a precisão do tratamento e minimizar incertezas relacionadas com o mesmo e pode corresponder à aquisição de uma EPI diária da estrutura óssea

permitindo identificar e corrigir erros de posicionamento sistemáticos, ou corresponder a imagens *online* diárias de tecidos moles e correção que pode identificar e corrigir erros de *setup* sistemáticos ou aleatórios, assim como os erros resultantes da deformação do volume alvo e tecido adjacente^{81,83}. A IGRT pode levar ao aperfeiçoamento do controlo local através da redução dos erros geométricos, redução dos danos causados pela irradiação dos OAR ou tornar possível uma redução das margens que poderá levar ao escalonamento de dose⁵¹. No entanto, inevitavelmente, existirão sempre erros residuais que são provocados por incertezas aquando o contorno do volume alvo e pelo movimento do paciente ou dos seus órgãos. Este último aspecto poderá ser calculado através da verificação intrafração²⁵.

Os tipos de imagem tais como EPI e CBCT permitem a redução dos DP interfração^{13,51}. O *Electronic Portal Image Device* (EPID) é um detector de Raios-X acoplado ao acelerador linear e que permite obter uma imagem digital do campo de tratamento⁸², utiliza radiação de megavoltagem e permite um registo de imagem em duas dimensões das estruturas ósseas em tempo real⁵¹. Assume-se que este registo de imagem é representativo da posição dos órgãos e do tumor, sendo uma desvantagem deste tipo de modalidade de imagem, o facto de não ser possível a visualização dos tecidos moles nem uma visualização tridimensional do corpo do paciente⁵¹. O EPID contempla um conjunto de detetores de radiação (que podem ser detetores com câmaras de ionização, detetores de silício amorfo), localizados num braço do acelerador linear. A informação é transferida para o computador e assim obtém-se uma imagem bidimensional. Este tipo de imagem não permite identificar o volume alvo nem mesmo a sua posição, e o mesmo acontece para os órgãos de risco⁸⁴. As EPI's são comparadas com as DRR's que são obtidas pelo TPS, ou com imagens do simulador (imagens ortogonais), sendo também por vezes utilizada a EPI adquirida durante o primeiro tratamento e permitem avaliar as variações no posicionamento do paciente^{3,5}.

O posicionamento do paciente poderá ser ajustado de modo a que a posição em cada fração de tratamento se assemelhe o mais possível à posição aquando a TCP⁸¹.

Nos últimos anos, outros dispositivos foram desenvolvidos com o objectivo de tornar possível a visualização em 3D. O CBCT é um desses dispositivos, acoplado ao acelerador linear, que permite uma TC da região a ser tratada. O facto de ser possível observar em 3D a região a ser tratada, permite saber qual a real posição e forma do volume a ser tratado e a posição dos OAR. Tem como desvantagem aquando a sua

aquisição, a administração de maior dose⁵¹, no entanto, esta dose pode ser contabilizada para a dose final de tratamento.

É fundamental a precisão da localização do volume alvo, de modo a que seja possível reduzir ao máximo as margens de tratamento, mas com garantia de que não há falha na posição do alvo^{6,81}.

A inserção de marcadores fiduciais em pacientes com tumores na próstata é recorrente, de forma a verificar a posição do volume alvo⁸⁵. Isto não se verifica com facilidade nos pacientes com TR devido a preocupações com a tolerabilidade, facilidade de inserção, migração e importância da posição do marcador para o volume alvo⁵¹. A experiência com sementes em pacientes com TR foi no entanto testada por Vorverk et al., em 2009, em que foram implantados 2 a 3 marcadores fiduciais e constatou-se facilidade na colocação no tecido mesorectal e não se verificaram complicações⁸⁶. Neste estudo não foram verificadas variações na posição dos marcadores e estes auxiliaram na identificação da parte inferior do PTV, de forma a salvaguardar os tecidos normais. Segundo os autores Vorverk et al., o registo de imagem da EPI com os marcadores fiduciais não permitiu melhorar o posicionamento dos pacientes em comparação com o registo de imagem das estruturas ósseas, provavelmente devido às pequenas diferenças no movimento relativo da estrutura óssea⁸⁶.

Segundo Gwyne et al., a EPI deve continuar a ser utilizada para o registo de imagem das estruturas ósseas. Referem também que caso seja necessário e haja disponibilidade de equipamentos, informações adicionais poderão ser conseguidas com recurso a imagens de CBCT⁵¹.

2.4. Erros em RT

Existem várias formas de caracterizar os erros em RT. Estes podem ser sistemáticos, afetando a exatidão na administração do tratamento⁸⁰ ou aleatórios, interferindo na precisão da administração do mesmo, inter ou intrafração^{3,5,30,80}. O movimento intrafração poderá ser compensado se o tratamento for imediatamente interrompido caso o paciente se mova ou pela restrição da alteração da anatomia interna do paciente²⁵. A variação do *setup* entre frações de tratamento é um factor que leva a que ocorram erros interfração enquanto que o erro intrafração ocorre no decorrer de uma sessão, estando intimamente relacionado com o movimento dos órgãos³. Estas variações de *setup* têm uma componente de erro aleatório e uma de erro sistemático e

correspondem à diferença entre a posição aquando da TCP e a posição no momento de cada sessão de tratamento^{15,25}.

Aumentando a precisão e a exatidão na administração do tratamento de RT, torna-se possível reduzir a toxicidade e melhorar o controlo local⁵⁰. No entanto, para um escalonamento de dose no volume alvo e redução abrupta da dose nas células circundantes, torna-se crucial que o posicionamento do paciente no momento de cada sessão de tratamento seja uma réplica do posicionamento definido na TCP. A reprodutibilidade do posicionamento é a maior barreira à melhoria da precisão da RT e a redução da toxicidade o maior desafio^{15,16}.

São várias as razões em RT que levam a erros, e estes podem ser causados por erros instrumentais, humanos, problemas mecânicos ou de *software*. Podem ainda surgir erros por causas desconhecidas. O erro de *setup* corresponde à discrepância entre a posição do paciente aquando da TCP e o momento da aquisição de imagem e administração do tratamento e abrange uma componente sistemática e outra aleatória^{25,71}. O erro de *setup* pode englobar informação translacional e rotacional, devendo ser determinado tendo como referência o isocentro, o limite do campo de tratamento ou ambos²⁵. Dependendo da magnitude do erro, este pode levar a uma sub-irradiação do volume alvo ou a uma sobredosagem nos tecidos dos OAR. É fundamental a existência de mecanismos de forma a que os erros sejam detetados antes do tratamento, nomeadamente através da aquisição de imagens de verificação imediatamente antes da administração do tratamento^{25,81}.

Sendo o processo de tratamento complexo, pois envolve a comunicação entre uma equipa de profissionais multidisciplinar, a clara comunicação entre todos os profissionais envolvidos é fundamental⁸⁷.

O impacto do erro, nomeadamente do denominado erro grande "*gross error*" deverá ser diferente consoante a localização do tratamento e implicações que o erro terá. O The Royal College of Radiologists sugeriu em 2008 que um erro de 10 mm seria considerado um erro grande para a maior parte das localizações e técnica de tratamento. Um erro desta magnitude, poderia ser causado nomeadamente pela incorreta dimensão, forma ou orientação do campo de tratamento, incorreta posição do isocentro, troca de paciente, ou simplesmente a localização ou orientação deste estar errada²⁵. O registo e avaliação dos erros ocorridos é de extrema importância para prevenir futuros incidentes^{71,87,88}.

2.4.1. Erros sistemáticos

Estes erros englobam o movimento do volume alvo, os erros introduzidos no posicionamento do paciente, os erros de delimitação do volume e ainda os erros associados à transferência de imagens^{3,15,25,80}.

Os erros sistemáticos referem-se nomeadamente a um desvio constante em cada uma das direções (x: lateral-LM, y: longitudinal-CC e z: vertical-AP) do posicionamento do paciente devido a DP e conduzem a uma alteração constante na distribuição de dose. O erro de *setup* do paciente engloba variações na sua posição, causadas nomeadamente pela alteração de peso e corresponde a uma possível parte do conjunto de todas as medições do erro de *setup* sistemático. Em cada fase do processo de RT podem ser introduzidos inadvertidamente erros sistemáticos, que se manifestam ao longo de todo o tratamento. São estes erros que assumem maior significado para o tratamento pois levam a que haja uma administração não pretendida de dose no volume alvo e nos OAR, o que faz com que estes erros tenham maior significância, pois afetam a exatidão da administração do tratamento, tendo influência sobre todas as frações^{25,89}. O facto de por vezes a verdadeira extensão da doença não ser visualizada leva a que haja erros na delimitação do CTV. O crescimento ou redução do volume tumoral introduzirá um erro sistemático na posição e forma do alvo²⁵. Também a transferência de imagens entre diferentes sistemas, nomeadamente entre o TPS e o equipamento de administração da radioterapia^{15,16}, assim como desalinhamento do sistema de lasers entre a TCP e a sala de tratamento poderá introduzir erros sistemáticos no tratamento do paciente^{25,71}.

O erro sistemático individual corresponde à média para um determinado paciente ao longo de todo o tratamento e o erro sistemático populacional é calculado como o desvio padrão da distribuição da média dos erros de cada paciente²⁵. O método utilizado por cada departamento de RT para verificação do tratamento determinará quantas fontes de erro sistemático serão incluídas para a medição do erro de *setup*²⁵.

2.4.2. Erros aleatórios

Estes erros podem ocorrer aleatoriamente em qualquer um dos dias da administração do tratamento. Definem-se como os erros que ocorrem entre as sessões de tratamento e que podem ocorrer em qualquer direção ao longo do mesmo, provocando modificações com menor impacto na distribuição de dose, pois são diferentes em cada

dia, afetando assim a precisão com que o tratamento é administrado^{15,16,25}. Estes erros englobam o movimento aleatório do volume que se pretende irradiar, modificações da sua forma e os erros que surgem aleatoriamente no posicionamento do paciente¹⁶. Os erros aleatórios intrafração são causados pela variação da anatomia interna, provocados nomeadamente pela respiração²⁵.

O erro aleatório individual corresponde ao desvio padrão dos erros medidos ao longo do tratamento, enquanto que o erro aleatório populacional corresponde à média dos erros aleatórios individuais²⁵. O erro aleatório do posicionamento do paciente corresponde às variações imprevisíveis na posição do paciente, na forma como cada sessão de tratamento é administrada e ainda alterações no equipamento de tratamento⁹⁰.

A verificação *online* do tratamento, permite corrigir erros de setup sistemáticos e/ou aleatórios imediatamente antes da administração do tratamento⁸⁵. O uso de protocolos de verificação *offline*, nos quais a imagem de verificação é analisada após a administração do tratamento não permitem a correção dos erros aleatórios, pois estes acontecem esporadicamente, o que conduz à necessidade de ter este aspecto em consideração no momento da definição das margens de *setup*. Vários autores defendem também por esse motivo a verificação diária do posicionamento do paciente, de modo a ser possível corrigir esse erro antes da administração de cada sessão de tratamento.^{18,80,20}

2.5. Posicionamento de pacientes com tumor retal

Aumentando a precisão e a exatidão na administração do tratamento de RTE, torna-se possível reduzir a toxicidade e melhorar o controlo local. No entanto, para um escalonamento de dose no volume alvo e a redução abrupta da dose nas células circundantes, torna-se crucial que o posicionamento do paciente e a sua anatomia no momento de cada sessão de tratamento seja uma réplica do posicionamento definido na TCP. No entanto, existirão sempre incertezas associadas ao processo e uma margem de segurança em volta do volume alvo é indispensável para as reduzir⁸⁵.

Com o decorrer do tratamento e melhor conhecimento do procedimento poderá haver um gradual relaxamento dos músculos e assim causar DP com o avançar do tratamento²⁴. Torna-se importante referir que o posicionamento do paciente é afetado por vários fatores em cada fração de tratamento. A reprodutibilidade do

posicionamento aquando da TC de planeamento em cada fração de tratamento é a maior barreira ao melhoramento da precisão da RT⁷⁰.

Relativamente ao melhor posicionamento a ser escolhido para o tratamento dos pacientes com TR submetidos a RTE não existe um consenso. Existem estudos que defendem o DV com o BB^{17,18,91}, porém, existem outros estudos que não aconselham a sua utilização^{19,20}. Existem outros autores, que mencionam que o DD é o posicionamento de eleição^{8,21}. O BB é um acessório de posicionamento utilizado há muitos anos, apresentando como vantagem a possibilidade do ID e bexiga se deslocarem para uma zona ventral e relativamente mais distante em relação ao PTV. Este acessório permite reduzir a quantidade de ID irradiado, reduzindo a toxicidade e complicações neste órgão, permitindo aumentar o escalonamento de dose^{10,22}. No entanto, a utilização do BB contribui para a complexidade e tempo necessários para o posicionamento e acrescenta o desconforto do paciente^{8,23,92}.

Relativamente ao impacto da tensão muscular pélvica no volume de tratamento, Bujko et al., realizaram um estudo em pacientes com TR avaliando especificamente o potencial risco de desvio de posicionamento causado pela contração destes músculos⁹³. Estes autores descreveram resultados que evidenciam imprecisões de posicionamento, em especial no sentido AP, que alterando a posição correta das referências na pele, que deveriam estar correlacionadas com a estrutura anatómica, podendo causar DP inaceitáveis. No caso da não realização de imagens de verificação, estes poderão tornar-se desvios impercetíveis⁹³. A aquisição diária de imagens de CBCT seria uma possibilidade atrativa para a correção dos erros resultantes do movimento interno dos órgãos e dos DP resultantes da imprecisão das marcações na pele⁹³.

É importante dar mais atenção à incontável tensão pélvica como fonte de imprecisão, sendo fundamental uma boa comunicação com o paciente, informando-o sobre a necessidade de relaxamento em cada sessão de tratamento^{17,92}. Roels et al., afirmam que há uma tendência do erro de posicionamento ser superior ao longo das sessões de tratamento, e com visibilidade na parte final do tratamento, denominando-se esta tendência por *Time Trends (TT)* ao longo do intervalo de semanas em que o tratamento de RT é administrado²⁴. Ao longo das sessões de tratamento o paciente alcança um melhor entendimento sobre o processo do tratamento e acaba por variar, mesmo que apenas ligeiramente a posição, que já não é mais a mesma que a que tinha aquando a aquisição da TCP. Consequentemente a um melhor entendimento

sobre a terapia, a contração muscular varia e manifesta-se numa maior amplitude de DP⁹².

2.5.1. Posicionamento em decúbito ventral

As imprecisões associadas a este posicionamento foram já amplamente estudadas^{8,10,18,20,21,92}.

Goldsworthy et al., elaboraram um estudo em 2013 no qual comparam a questão da importância da informação sobre o posicionamento em DV com BB e apresentaram os erros sistemáticos e aleatórios de dois grupos: dos pacientes que não foram e dos que foram especificamente mais elucidados sobre o tratamento e posicionamento antes da TC de planeamento. Verificaram que existe uma redução significativa da magnitude dos erros sistemáticos e aleatórios para os pacientes que receberam uma educação especial acerca do posicionamento, sendo esta melhoria predominante no sentido CC¹⁷.

Allal et al., num estudo sobre a avaliação do impacto do BB na reprodutibilidade do tratamento de pacientes com TR submetidos a RTE neoadjuvante, concluem que o posicionamento com BB está sujeito a imprecisões na reprodutibilidade do exato posicionamento necessário, com maior evidência no sentido AP. Referem ainda que os pacientes só deverão ser posicionados com BB se existir uma significativa redução da quantidade de ID que é irradiada¹⁹.

Roels et al. afirmam que o uso de BB poderá estar associado a uma menor precisão no posicionamento do paciente²⁴.

Tournel et al. determinaram erros sistemáticos para os movimentos intrafração inferiores a 0,1cm em todas as direções, afirmando a estabilidade do posicionamento de DV sem BB. Os autores referem também que o movimento do mesorreto é o que mais contribui para o movimento interno do volume de tratamento e que os DP poderão ser minimizados com o recurso à aquisição diária de imagens de verificação, sendo que neste estudo foi utilizado um equipamento de Tomoterapia²⁰. Leire Arbea et al., afirmou no seu estudo com pacientes posicionados em DV, que a técnica IMRT permite uma redução de cerca de um terço em comparação com o plano em 3DCRT, na média do volume de ID que recebe 40 Gy ou mais³⁷.

Atualmente, o facto das técnicas especiais como o IMRT e VMAT permitirem um maior escalonamento de dose entre o volume alvo e os tecidos normais adjacentes, leva a que seja posta em causa a necessidade do DV com BB^{33,37,94}.

2.5.2. Posicionamento em decúbito dorsal

O DD é considerado o decúbito de eleição pois está associado a uma menor complexidade aquando o posicionamento do paciente, para além de ser referido como sendo mais confortável^{8,22,21}. White et al. em 2017, concluíram que os pacientes com TR consideravam o DD mais confortável ($p=0,0015$)²². Segundo Frøseth et al., o posicionamento deve ser decidido tendo em conta o decúbito mais reprodutível e que ao mesmo tempo permita uma menor irradiação dos OAR⁸. White et al., referem que o DD é mais confortável para o paciente, embora refira o aumento do volume de ID e cólon no volume de tratamento quando o paciente é posicionado em DD²².

2.6. Técnicas de tratamento em Radioterapia

A RT é um tipo de tratamento multifacetado cada vez mais utilizado no tratamento de tumores, que envolve energias elevadas e quando usado apropriadamente é muito efetivo. Na maioria das vezes é utilizado para tratamentos de tumores malignos, no entanto também é utilizado em patologias não-malignas^{3,5,7,95-97}.

A RT utiliza, sob condições precisas e controladas, radiações ionizantes com fins terapêuticos e tem como objetivo principal a administração de uma dose homogênea num volume tumoral, com grande precisão, causando o menor dano possível nos tecidos adjacentes, resultando na diminuição ou erradicação do tumor. A dificuldade prende-se no compromisso entre o tratamento do tumor o mais eficazmente possível e a proteção máxima dos órgãos/tecidos adjacentes^{3-5,25,98,99}. O fracionamento da dose total é definido tendo em consideração os tecidos adjacentes, de modo a que estes tenham possibilidade de recuperar das lesões inferidas pela radiação^{3,5,100}. Para se otimizar a forma de alcançar este objetivo é necessário que o volume alvo, assim como as estruturas adjacentes sejam definidas o melhor possível. O tipo (por exemplo: fótons, elétrões ou prótons, etc) e a energia do feixe de radiação deve ser sempre otimizado^{3,5}. As “portas de entrada do feixe” assim como os processos de modificação do feixe devem ser bem escolhidos. Deve garantir-se que as características com as quais se pretende irradiar representam a realidade, e ainda que o posicionamento do paciente representa um ponto fulcral na otimização da concretização do objetivo da RT, para assim conseguir a erradicação do volume tumoral com o mínimo de dose ao nível dos órgãos/tecidos adjacentes^{5,101}.

Se no passado o tratamento com 3DCRT já permitia tratar o volume alvo e reduzir a dose ao nível dos OAR através de campos estáticos de tratamento, nos últimos anos surgiram técnicas que através da modulação das lâminas no colimador do acelerador linear, tornaram possível fazer um escalonamento da dose e assim surge a técnica IMRT^{3,5,29}. Todos estes avanços na tecnologia, nomeadamente ao nível da modulação e colimação do feixe, resultam da exigência de otimização das técnicas de RTE, sempre com o objetivo de melhorar os resultados clínicos, e assim as inovações e otimizações ao nível dos equipamentos têm sido notáveis ao longo dos últimos anos³¹.

2.6.1. Técnica 3DCRT

A 3DCRT é uma técnica de RTE que torna possível administrar diversos campos de irradiação com base numa localização tridimensional computadorizada, tendo como objetivo conseguir a melhor homogeneidade de dose nos volumes alvo e ao mesmo tempo, a menor dose possível nos órgãos/tecidos adjacentes. O planeamento para esta técnica de tratamento é diretamente dependente da experiência do profissional que a realiza^{3,5,101}. O TPS, calcula a distribuição do conjunto de isodoses, que é avaliada quantitativamente a

partir do DVH, tornando possível a obtenção da dose que chega a um determinado volume, de uma determinada estrutura anatómica. Neste tipo de técnica, os campos de tratamento são estáticos e não há movimento da gantry nem dos MLC`s (*Multi-Leaf Collimator*) durante a administração do tratamento^{3,5,97}.

2.6.2. Técnica de IMRT e VMAT

A IMRT permite o escalonamento de dose, o que contribui para o controlo dos efeitos secundários num nível aceitável para o paciente^{3,5,34}. Esta técnica resulta da evolução da técnica 3DCRT²⁹. A IMRT para além de permitir a conformação geométrica do feixe tem a capacidade de utilizar a modulação da intensidade do feixe de radiação²⁹. Segundo o ICRU 83²⁹ a IMRT torna possível uma conformação dosimétrica, que protege ao máximo os tecidos/órgãos adjacentes, permitindo também o escalonamento de dose, sendo mais eficaz do ponto de vista de controlo tumoral e permite aproximar o tratamento de RT do seu ideal: máximo de dose no volume alvo com o mínimo de dose nos tecidos/órgãos adjacentes^{29,31,32,96,30,102}, levando a uma

diminuição dos efeitos agudos e tardios que estão associados à RT^{34,103}. Esta técnica permite que sejam administradas ao mesmo tempo diferentes doses em diferentes volumes³⁰. A IMRT pode utilizar-se para o tratamento de qualquer tumor, apesar disso, esta técnica é mais vantajosa em comparação com a 3DCRT para distribuições de dose mais complexas pois são necessárias distribuições de dose muito conformadas, nas quais a proteção de estruturas críticas exige a criação de concavidades (cerca de 30% dos casos clínicos)³¹, verificando-se na distribuição de dose gradientes de dose mais acentuados³². São vários os estudos que demonstram vantagens da IMRT sobre 3DCRT em pacientes com TR, nomeadamente ao nível da cobertura do volume alvo, e redução da dose nos OAR^{33,37,104}. A modulação da intensidade dos campos de radiação é possível devido ao MLC que existe na gantry do acelerador linear, tornando possível a existência de sub-campos de irradiação. Existem duas formas que permitem a modulação da intensidade dos campos de radiação: ou o MLC permanece estático (método *stop and shoot*) ou o MLC está em movimento durante a irradiação, designando-se por MLC dinâmico (método *sliding window*). A intensidade modulada do feixe é determinada a partir de um planeamento inverso²⁹. Uma das desvantagens do uso da IMRT para além do elevado número de Unidades Monitor (UM) comparativamente à 3DCRT está relacionada com as incertezas associadas ao momento do tratamento, uma vez que durante o tempo de tratamento o paciente continua a respirar e os órgãos movem-se naturalmente, por isso automaticamente haverá movimento do tumor e das estruturas adjacentes^{3,32,30,97,105,106}. Para que o acelerador linear consiga aplicar diferentes intensidades de dose ao longo de um único campo de tratamento, o equipamento precisa de debitar mais UM, só que isto é prejudicial, porque um maior número de UM reflete-se em maior dose absorvida¹⁰¹. Assim, haverá um maior número de eletrões e fotões gerados na cabeça do acelerador linear, que nunca são contabilizados e que vão provocar radiação secundária, que vai ser absorvida pelo paciente, levando a um aumento da probabilidade de segundos tumores radioinduzidos^{3,107,108}. A irradiação de todo o corpo aumenta com a IMRT devido à radiação de fuga inter-lâminas e verifica-se um aumento global do tempo por paciente na unidade de tratamento¹⁰¹. A administração de IMRT pressupõe que se usem os melhores equipamentos de irradiação, os métodos dosimétricos têm de ser os mais eficazes e corretos, assim como as técnicas de imagem acessíveis (por exemplo PET-CT, RM, TC, CBCT e EPI para avaliar a extensão da doença) são fundamentais^{95,101,102,106}. O planeamento do tratamento de RTE com IMRT é mais longo, nomeadamente devido à necessidade de criação de

vários PRV e outras estruturas, o tempo de cálculo é maior, mas o resultado do planeamento é melhor. Quando existe uma equipa multidisciplinar qualificada e experiente com o uso desta técnica, os tempos de planeamento e tratamento são menores^{3,5}.

A VMAT é uma técnica avançada de IMRT relativamente recente em RTE que habilmente combina distribuições de dose altamente conformacionais com uma administração do tratamento altamente eficaz⁹⁴. O desenvolvimento na técnica é proporcionada pela rotação contínua da *gantry* juntamente com a modulação do feixe de radiação. Com esta técnica em arco, o movimento das lâminas e a intensidade modulada obtida pelos múltiplos arcos rotacionais definem a forma do campo. A obtenção de uma uniformidade na conformação das doses mais elevadas à área-alvo, através do uso de diversos arcos é uma vantagem incontornável que esta técnica apresenta^{78,94}. Em relação aos pacientes com TR, as vantagens da VMAT são ainda maiores em tratamentos de RTE adjuvantes, pois nesses casos o ID move-se menos devido às reações inflamatórias/fibrose, o que torna ainda mais eficiente a utilização desta técnica⁸.

Num estudo de Shang et al. em 2014, no qual foi comparada a eficácia entre IMRT e VMAT em planeamentos de tratamento de pacientes com TR, os autores concluíram que o arco duplo alcança um mínimo de dose mais elevado no PTV e um valor de dose máxima mais baixo, resultando numa distribuição de dose no PTV mais homogénea em comparação com o arco único ou IMRT⁹⁴. Numa comparação entre 3DCRT e IMRT, Leire Arbea et al. referiram, que o plano de RTE com IMRT permite uma melhor conformacionalidade na irradiação do PTV e menor irradiação dos OAR, com um aumento da heterogeneidade no alvo³⁷. Frøseth et al., verificaram que o volume de ID irradiado está altamente correlacionado com o efeito secundário da diarreia em cada nível de dose ($p < 0,03$), apresentando uma correlação ainda mais significativa ao nível das baixas doses. Referiram ainda, que o planeamento inverso permitiu reduzir a dose média no ID, o que confirma as vantagens desta técnica de tratamento⁸. A técnica VMAT apresenta mais vantagens que a IMRT pois permite alcançar maior eficiência na administração da dose e uma redução do número de UM^{109,110}. Uma comparação da técnica VMAT com 3DCRT e IMRT demonstrou uma melhoria dos aspetos dosimétricos na irradiação mais adequada do PTV e menor irradiação dos OAR com a técnica VMAT^{33,111}, confirmando-se assim a superioridade desta técnica de tratamento.

3. Metodologia

3.1. Características dos pacientes

Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional analítico transversal com todos os pacientes com TR com posicionamento em DD e técnica de tratamento VMAT no Kantonsspital Winterthur entre novembro de 2016 e novembro de 2017, que corresponde ao mês durante o qual foi iniciada a recolha dos dados para o presente estudo.

Os dados foram recolhidos de acordo com os seguintes critérios: pacientes com TR T3-4 que realizaram 25 frações com 1,8 Gy, seguido de um *Boost* de 3 frações de 1,8 Gy perfazendo um total de 50,4 Gy e cujo protocolo de IGRT fosse o *standard* utilizado pelo serviço. Foram apenas incluídos pacientes que já tivessem finalizado todo o tratamento prescrito.

Relativamente aos critérios de exclusão, em termos do protocolo de imagem de verificação, quando por qualquer motivo fosse adquirido um outro tipo de imagem de verificação, nomeadamente CBCT rotacional, os valores correspondentes a esse registo de imagem não eram incluídos no estudo, sendo que não poderia corresponder a mais de três sessões de tratamento com esse tipo de imagem, caso isso fosse verificado, o paciente era retirado do grupo de análise.

Foram selecionados 13 pacientes em DD VMAT (Grupo 1), cujas características respeitavam todos os critérios. Pretendeu-se que o número de pacientes posicionados em DV fosse idêntico ao número de pacientes posicionados em DD, por isso foram selecionados os últimos 13 pacientes posicionados em DV, com a técnica 3DCRT (Grupo 2), tendo estes sido tratados entre agosto de 2015 e outubro de 2016.

3.2. Procedimentos para o posicionamento

A todos os pacientes foram prestadas informações acerca do tratamento e da importância da reprodutibilidade diária do posicionamento aquando da sessão na TCP. Nesta fase é também explicado ao paciente o seu percurso a partir desse dia no serviço de RT. Não foi utilizado qualquer tipo de protocolo de enchimento da bexiga ou

reto. No caso em que a partir das imagens da TCP se observava que o reto apresentava muitas fezes, o paciente teria de o esvaziar e a TCP ser repetida.

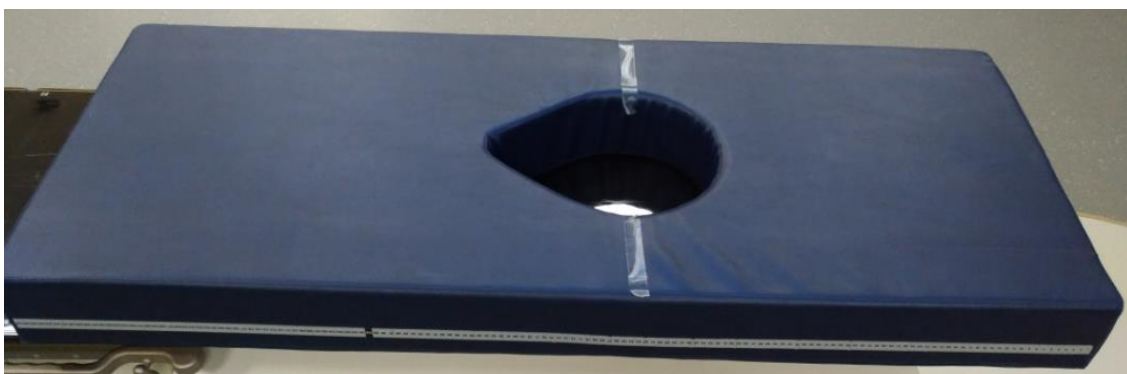


Figura 3.1: Belly Board utilizada no estudo (KSW) – Fonte do autor

No caso dos pacientes posicionados em DV, o BB utilizado, não comercial (figura 3.1) não apresentava qualquer tipo de indexação à mesa da TPC ou do Linac, este acessório deixou de ser utilizado desde a fase em que se decidiu que o posicionamento dos pacientes com TR passaria a ser o DD. Como o nome indica, e se pode verificar na figura 1, é um acessório com cerca de 1,5m de comprimento, 55cm de largura e 13cm de altura, com um orifício na zona central. Os pacientes do sexo masculino eram instruídos para que quando se posicionassem sobre o BB tivessem atenção de desviar os órgãos genitais no sentido caudal, para que se localizassem numa posição estável e assim mais distantes da zona de maior dose. Os membros superiores eram colocados à volta da cabeça e era colocada uma almofada entre a cabeça do paciente e o BB caso o paciente considerasse ser mais confortável. Também a posição da cabeça era devidamente documentada, eram tiradas fotografias ao posicionamento do paciente. Era ainda colocado um apoio sob os pés, de forma a estabilizar e permitir maior conforto. O técnico de radioterapia posicionava o paciente sobre o BB de modo a que este estivesse o mais central possível. Com os *lasers* da sala ou com os da própria TCP, era verificado se o laser estava exatamente sobre a posição da linha média do paciente, no caso do DV, sobre a linha central da vértebra, caso não estivesse, a posição do paciente era corrigida. Para além das três marcações feitas na zona da pele, era também feita uma marcação PA numa localização mais cranial, aproximadamente ao nível de das vértebras torácicas 10 e 12 para garantir um melhor reposicionamento do paciente aquando o tratamento. Os pacientes posicionados em DD tinham uma almofada a suportar a cabeça e um apoio poplíteo e tibiotársico que era individualmente posicionado, tendo em atenção a

anatomia do paciente, e indexado à mesa da TCP e posteriormente à de tratamento. Os braços eram colocados sobre o tórax. Além das três marcações feitas na zona da pelve, e também à semelhança do que se fazia com o DV, era feita uma marcação AP ao nível do esterno. Não foi utilizado contraste e a TCP era adquirida desde a vértebra lombar 2 até 5 cm abaixo das tuberosidades isquiáticas e lateralmente de forma a envolver todo o tecido corporal do paciente em cortes de 0,2 ou 0,25cm, dependendo de qual o equipamento de TC que era utilizado. Após a TCP, as imagens eram importadas no TPS para que o médico pudesse delinear o volume alvo. O paciente iniciava o tratamento cerca de 5 a 7 dias úteis após a TCP.

3.3. Definição de Volumes

A delimitação do PTV é realizada por dois médicos radioncologistas sendo comparada e validada a delimitação. Aquando do planeamento do tratamento, os OAR (bexiga, cabeças femorais e cavidade peritoneal) foram delimitados pelo dosimetrista ou pelo físico médico e validados por um físico médico ou por um médico radio-oncologista. Especialmente para o presente estudo e de forma a reduzir o erro inter-observador na delimitação dos OAR, o ID, cólon, bexiga e cabeças femorais foram delimitados em todos os pacientes pela investigadora antes da fase da recolha dos dados com o objetivo de reduzir a variação inter-observador que é associada aos estudos em que a delimitação dos OAR é feita por diferentes profissionais. Usando a ferramenta de contorno manual do Eclipse da Varian Medical Systems (Palo Alto, Califórnia), o ID foi delineado em todos os cortes da TCP e apenas a parede externa do mesmo e não toda a cavidade peritoneal. Quando se delimita unicamente o ID em vez de toda a cavidade peritoneal, resulta em menos quantidade de volume definido, mas na realidade, permite uma verdadeira dimensão do volume do órgão, porém está associado a um dispêndio de tempo superior⁸. Para todos os pacientes selecionados para este estudo, o contorno do ID começa no corte imediatamente superior ao corte que apresenta a última isodose de 5% e inferiormente até ao seu final. O cólon foi delimitado à semelhança do ID (superiormente a partir do mesmo corte do ID) até ao limite caudal da articulação sacroilíaca. Nos pacientes que apresentavam cólon anteriormente ou posteriormente ao reto, este era também delimitado. Relativamente à bexiga, delimitou-se todo o seu volume e as cabeças femorais foram também delimitadas em todos os cortes até ao limite superior do *trocâter minor*.

Após a conclusão da delimitação de todos os OAR, um médico radioncologista experiente verificou todos os contornos e corrigiu-os quando considerou necessário. Após esta verificação, foi criado especificamente para este trabalho o volume de ID, cólon, ID e cólon, bexiga, parede da bexiga, bexiga e parede da bexiga que se encontra dentro do volume do PTV para assim poder analisar o volume em cm³ de cada volume delimitado que está dentro do volume do PTV em cada um dos decúbitos. Criou-se o volume “parede da bexiga” que corresponde a uma margem isotrópica de 0,5cm internamente em volta do contorno externo da bexiga.

3.3.1. Método de recolha dos dados

Após a seleção dos pacientes tendo em consideração os critérios estipulados, foram recolhidos os dados que se encontram disponíveis no sistema de planeamento Eclipse™ da Varian Medical Systems sobre o DVH e no Offline Review sobre os DP translacionais.

Com este trabalho pretende recolher-se e avaliar os DP resultantes do registo de imagem da primeira série de tratamento, que se refere às primeiras 25 sessões, e com base nos pressupostos de *Van Herk* do ano 2004¹⁶ calcular o erro sistemático e aleatório correspondente a cada um dos decúbitos nas direções LM, CC e AP e assim conseguir saber com qual posicionamento se alcança menor magnitude de DP.

Após o contorno dos OAR (ID, cólon, bexiga e cabeças femorais) de todos os pacientes, pretendeu-se avaliar a dose nos OAR e no PTV entre os dois posicionamentos e técnicas de tratamento.

Como variáveis dependentes foram definidas:

- Dose mínima no PTV
- Dose máxima no PTV
- Dose média no PTV
- Volume em cm³ de cada OAR e PTV
- $V_{5-45-Gy}$: volume do OAR que recebe 5 ou mais Gy até 45Gy.
- $D_{2\%}$: dose calculada em 2% do volume a que se refere
- $D_{30\%}$: dose calculada em 30% do volume a que se refere (por exemplo, 30% do volume de bexiga é irradiado em média com 25Gy)
- $D_{98\%}$: dose calculada em 98% do volume a que se refere (ex. 98% do volume recebe 96,9% da dose prescrita)
- $V_{95\%}$: Volume de PTV que recebe 95% da dose prescrita

- $V_{107\%}$: Volume de PTV que recebe 107% da dose prescrita corresponde ao máximo com que o PTV deve ser irradiado. Denomina-se por “ponto quente” o volume que é irradiado com uma dose de 107% ou superior
- Quantidade de volume de cada OAR dentro do volume definido como PTV

Relativamente à dose nas cabeças femorais, registaram-se os valores de dose máxima e $D_{2\%}$ em cada fémur. O ID e cólon foram delimitados em cada um dos 26 pacientes e foram registados quais os valores desde V_{5Gy} até V_{50Gy} . As siglas “ V_{5Gy} ”, “ V_{10Gy} ”, e conseqüentemente são usadas para referir o volume do OAR que recebe 5 Gy ou mais, 10 Gy ou mais, etc. Usando o DVH foram calculados os volumes que são irradiados com 5 Gy e a cada 5 Gy até 50 Gy com o propósito de comparar os volumes dos OAR irradiados no DV com BB e técnica de 3DCRT com o paciente posicionado em DD com VMAT. Dado que alguns autores delimitam o ID e cólon como um só volume, foi criada uma estrutura que inclui o volume total de intestino, correspondente ao somatório do volume de ID e cólon, de forma a comparar os resultados deste estudo com outros. Comparou-se ainda para ambos os decúbitos a quantidade em cm^3 destes volumes que está dentro do volume de PTV delimitado. Em relação à bexiga e à parede da bexiga, foram também recolhidos os valores de V_{5Gy} até V_{50Gy} , alternando de 5 em 5 Gy. A bexiga, ao contrário do ID é um órgão que apresenta uma tolerância superior à radiação, e para este órgão foram também registados e analisados os valores de $D_{2\%}$ e $D_{30\%}$. Para cada OAR e PTV foram registados os valores do volume e da dose média com que foi irradiado. Em relação ao PTV, além do registo do seu volume, recolheram-se os valores $D_{98\%}$, dose mínima, $D_{2\%}$, dose máxima, $V_{95\%}$, $V_{107\%}$, dose média e mediana.

Após a recolha dos valores dos DP e dos valores do DVH para os OAR e PTV para os dois grupos, a informação foi analisada com o *Software Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 22.0.

3.4. Planeamento dosimétrico

A técnica 3DCRT era até outubro de 2016 a técnica de tratamento *standard* para pacientes com TR posicionados em DV com BB no serviço de RT onde o estudo foi realizado. As técnicas de tratamento 3DCRT e VMAT não influenciam os desvios de posicionamento dos pacientes, mas têm influência na irradiação do PTV e OAR pois o volume corporal do paciente posiciona-se de forma diferente entre os dois

posicionamentos e este facto terá consequências nos resultados apresentados pelo DVH de cada paciente.

Nos pacientes posicionados em DV a técnica de tratamento utilizada era 3DCRT. Com o recurso a 3 ou 4 campos, com entrada no corpo do paciente no lado posterior e dois campos paralelos opostos com entrada do lado e esquerdo. Para os campos PA, utilizaram-se energias de 6 ou 10 Mega electrão-Volt (MeV) e nos laterais utilizaram-se energias de 15 MeV com cunha de geralmente 45°, de modo a permitir que a parte do volume mais ventral fosse englobado pela isodose de 95%. Aquando da otimização do planeamento em alguns casos, incluiu-se um campo AP, com reduzida contribuição de dose em comparação com os outros campos, mas de forma a permitir uma otimização da distribuição de dose em volta do volume alvo, em especial na parte ventral do PTV. Relativamente aos pacientes posicionados em DD, a técnica de tratamento usada foi VMAT, com dois arcos completos em volta do paciente entre 181.0° e 179.0° e entre 179.0° e 181.0° com uma energia de 10 MeV.

3.5. Protocolo de IGRT

Relativamente ao protocolo de IGRT, o serviço no qual o paciente é realizado apresenta um protocolo de IGRT para os pacientes com TR: uma imagem EPI no sentido anterior ou posterior, tendo em consideração o tipo de decúbito (gantry com angulação de 0° e uma imagem lateral de CBCT planar (em 2 dimensões) com a gantry numa angulação de 0°, adquirida com o *On-Board Imager®*, da Varian Medical Systems (Palo Alto, Califórnia). Realizaram-se imagens de verificação imediatamente antes das três primeiras sessões de tratamento e posteriormente uma vez por semana. A diferença entre os protocolos para o DV e DD é o facto de para pacientes posicionados em DV com BB, a tolerância na sobreposição das imagens de verificação com a DRR era de 0,7cm e em DD é de 0,5cm nos sentidos LM, CC e AP, que corresponde aos desvios rotacionais, nas coordenadas x, y e z respetivamente. Após a aquisição da imagem, realizou-se o registo da mesma com a DRR e caso o valor do desvio entre a imagem adquirida e a DRR da TCP fosse superior ao valor da tolerância, aplicou-se o valor desse desvio e a mesa de tratamento movimentava-se. No dia seguinte a imagem era repetida. Quando se verificou desvios fora da tolerância em três imagens consecutivas, calculou-se o valor médio desses desvios e aplicou-se esse valor aquando o posicionamento da fração de tratamento seguinte. Quando os desvios se encontravam dentro do valor de tolerância estes eram aplicados em todas

as frações de tratamento e era adquirida imagem de verificação semanalmente. Nos casos em que os pacientes apresentassem regularmente valores de desvios fora de tolerância em distintas direções eram adquiridas imagens de verificação diariamente.

3.6 Tratamento diário

Após o planejamento e a validação dosimétrica, pode iniciar-se a administração do tratamento. Os pacientes realizaram o tratamento num de dois aceleradores lineares *TrueBeam* da Varian Medical Systems (Palo Alto, Califórnia), disponíveis no serviço de radioterapia.

No início do tratamento, no acelerador linear, o técnico de radioterapia informa o paciente acerca do processo do tratamento, relembra a importância do posicionamento ser o mais semelhante possível com o que o paciente tinha quando a TCP e refere a necessidade de que este não se mova durante o tratamento. Com o auxílio do sistema de *lasers* da sala de tratamento o paciente é posicionado e são realizados os desvios para o isocentro do tratamento. A altura da mesa até ao isocentro é verificada no plano de tratamento e é fixa. Em todos os tratamentos, após o posicionamento do paciente é medida a altura da mesa que estava no plano de tratamento.

Antes da administração do tratamento eram adquiridas as imagens de verificação no sentido x, y e z e estas imagens eram comparadas com a DRR. Se o valor do desvio de posicionamento for superior ao valor da tolerância, que era 0,7cm para o grupo DV com BB e técnica 3DCRT e 0,5cm para o grupo DD VMAT o desvio é aplicado e a mesa de tratamento move-se de forma a que o paciente fique para a posição pretendida. Foram adquiridas imagens para todos os pacientes antes das três primeiras sessões de tratamento e posteriormente uma vez por semana. Sempre que se verificava na imagem de verificação que o desvio era superior ao valor da tolerância, era adquirida uma nova imagem de verificação antes da fração de tratamento seguinte e verificada a posição do paciente. Os desvios obtidos em cada imagem de verificação foram registados na folha de documentação dos desvios de posicionamento de cada paciente.

3.7 Análise estatística

De modo a poder avaliar os dois grupos, recolheram-se para cada um dos 26 pacientes: 13 em DD e irradiados com a técnica VMAT (Grupo 1) e 13 em DV cujo tratamento foi administrado com a técnica 3DCRT (Grupo 2) todos os desvios de posicionamento no sentido lateral, longitudinal e vertical. Segundo as orientações de *Van Herk* publicadas em 2004¹⁶ sobre erros e margens, calcularam-se com base nos valores da média e do desvio padrão, os desvios sistemáticos e os aleatórios para cada um dos eixos, correspondentes a cada um dos decúbitos.

Os grupos são independentes e por esse motivo foi escolhido um determinado tipo de teste estatístico: a avaliação da dose nos OAR e PTV realizou-se pela aplicação do teste de normalidade *Shapiro Wilk*, verificando-se na comparação entre os dois grupos, por qual teste se optaria, se pelo paramétrico ou pelo não paramétrico. Nos valores cujo valor p para os dois grupos fosse superior a 0,05, correspondendo a um intervalo de confiança de 95%, estava verificada a normalidade e a comparação entre os dois grupos era feita pelo Teste T. Nos casos em que o valor p fosse inferior a 0,05, significa que em algum dos grupos não estava verificada a normalidade e nestes casos não se aplicava o Teste T mas sim o teste *Mann-Whitney*.

Os resultados obtidos foram organizados em tabelas de modo a permitir uma rápida e direta visualização dos mesmos.

4. Apresentação e Discussão de Resultados

Avaliaram-se os DP translacionais (x, y e z), as doses e volumes irradiados de dois grupos, sendo cada grupo composto por 13 pacientes e distinguido pelo posicionamento e técnica de tratamento com os quais o tratamento de RTE tinha sido administrado.

A seguinte tabela apresenta sucintamente os dados relativamente a ambos os grupos de pacientes que foram incluídos no presente trabalho.

Tabela 4.1: Características dos grupos em análise

Características	Grupo 1	Grupo 2
Número de pacientes	13	13
Posicionamento	Decúbito dorsal	Decúbito ventral
Técnica de tratamento	VMAT	3DCRT
Idade média aquando o início do tratamento (amplitude)	70,2 anos (57,4-84,8)	67,3 anos (44,6-81,2)
Género	2 feminino 11 masculino	5 feminino 8 masculino
Esquema de tratamento	RQT neoadjuvante	
Protocolo de RTE	25 sessões x 1,8 Gy + Boost 3 sessões x 1,8 Gy	
Tolerância IGRT	0,5cm	0,7cm
Estadiamento	T3-T4	

Pela análise da tabela 1, o Grupo 1, referente aos pacientes posicionados em DD VMAT, apresentava uma idade média, aquando o tratamento de 70,2 anos, com uma amplitude de idades entre os 57,4 e os 84,8 anos. Relativamente ao Grupo 2, este é constituído pelos pacientes em DV 3DCRT, e a idade média dos pacientes aquando o tratamento era de 67,3 anos, cerca de 3 anos inferior à idade média do Grupo 1, e com uma amplitude de idades entre os 44,6 e os 81,2 anos.

4.1 Desvios de posicionamento

Os DP translacionais recolhidos na direção LM, CC e AP referem-se ao valor da diferença de posicionamento entre a posição do paciente antes da sessão de tratamento aquando a aquisição da imagem de verificação e da posição aquando a TCP.

A seguinte tabela apresenta a média dos DP para cada grupo e em cada direção:

Tabela 4.2: Média dos desvios de posicionamento

Sentido	Grupo	Média (cm)	Valor p (Teste T)	Desvio Padrão
Lateral (LM)	G1	0,178	0,187	0,059
	G2	0,234		0,130
Longitudinal(CC)	G1	0,124	0,014*	0,042
	G2	0,240		0,136
Vertical (AP)	G1	0,183	0,182	0,103
	G2	0,240		0,097

*diferenças estatisticamente significativas

Pela análise da tabela 4.2, verifica-se que em média os desvios de posicionamento são inferiores no G1. Especificamente no sentido CC, foram verificadas diferenças estatisticamente significativas com os resultados a evidenciar DP inferiores no Grupo 1, no qual os pacientes estão posicionados em DD.

Tabela 4.3: Erros sistemáticos e aleatórios

Sentido	Posicionamento	Erro Sistemático (cm)	Valor p (Teste T) Erro Sistemático	Erro Aleatório (cm)
Lateral (LM)	G1	0,134	0,366	0,660
	G2	0,256		0,728
Longitudinal (CC)	G1	0,104	0,110	0,476
	G2	0,245		0,771
Vertical (AP)	G1	0,120	0,858	0,751
	G2	0,220		0,809

Com base na média e desvio padrão dos DP foram calculados os erros sistemáticos e aleatórios para cada grupo em cada direção: lateral, longitudinal e vertical, e que se encontram na tabela 4.3. A diferença entre os erros sistemáticos em ambos os grupos não é estatisticamente significativa uma vez que o valor p não é inferior a 5%.

O erro sistemático é superior no sentido LM, nos pacientes que se posicionam em DV. Por sua vez, em relação ao erro aleatório, o sentido AP apresentou maior magnitude de desvios, no grupo de pacientes posicionado em DV. Ambos os erros, sistemáticos e aleatórios apresentaram desvios com maior magnitude no Grupo 2, que corresponde aos pacientes posicionados em DV com o acessório de posicionamento BB. Apesar de não se verificarem diferenças estatisticamente significativas, os resultados sugerem existir uma menor reprodutibilidade no posicionamento para o tratamento nos pacientes posicionados em DV (Grupo 2). Apesar do valor p não ser estatisticamente significativo na comparação entre os erros sistemáticos dos dois grupos, verifica-se que os desvios sistemáticos laterais, longitudinais e verticais são superiores no DV. Estes resultados atestam o que outros autores já verificaram sobre a comparação entre o posicionamento em DV e em DD para os pacientes com TR. Rajeev et al. compararam o posicionamento de pacientes em DD e DV com BB e documentaram que não existem diferenças estatisticamente significativas nos DP em ambos os decúbitos. No entanto, os seus resultados demonstram que os desvios sistemáticos foram superiores no DV no sentido LM, corroborando os dados do presente estudo. No entanto, para estes autores, nos sentidos CC e AP, os resultados foram de maior magnitude no DD¹⁰. Também os erros aleatórios sugerem uma menor precisão na administração do tratamento com o DV. Relativamente a estes erros, segue a visualização gráfica dos mesmos relativamente ao erro aleatório individual (por grupo) nos três sentidos:

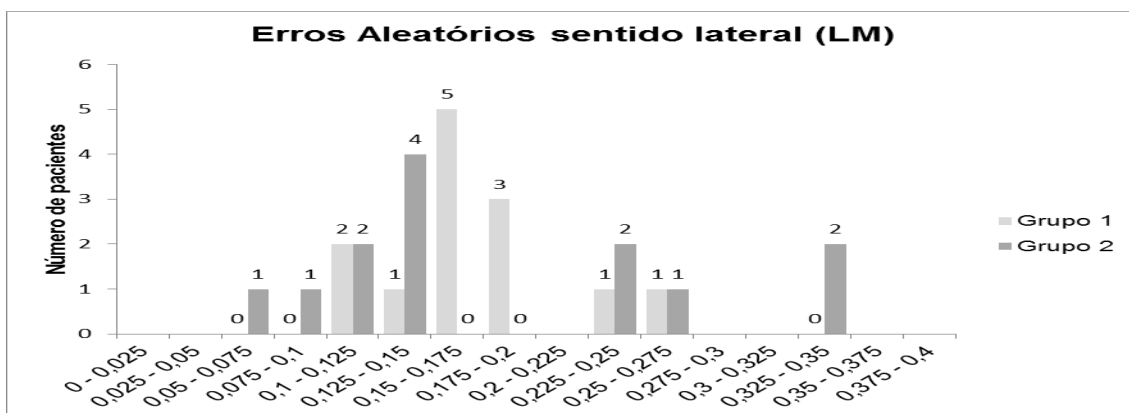


Figura 4.1: Erro aleatório individual em cm no sentido lateral (LM)

Através da análise do histograma sobre os desvios laterais (Figura 4.1), verifica-se que no Grupo 2 os erros são superiores. O Grupo 1, (DD) apresenta maior concentração de erros aleatórios entre 0,1cm e 0,275cm. Por sua vez, o Grupo 2 entre 0,05cm e 0,35cm.

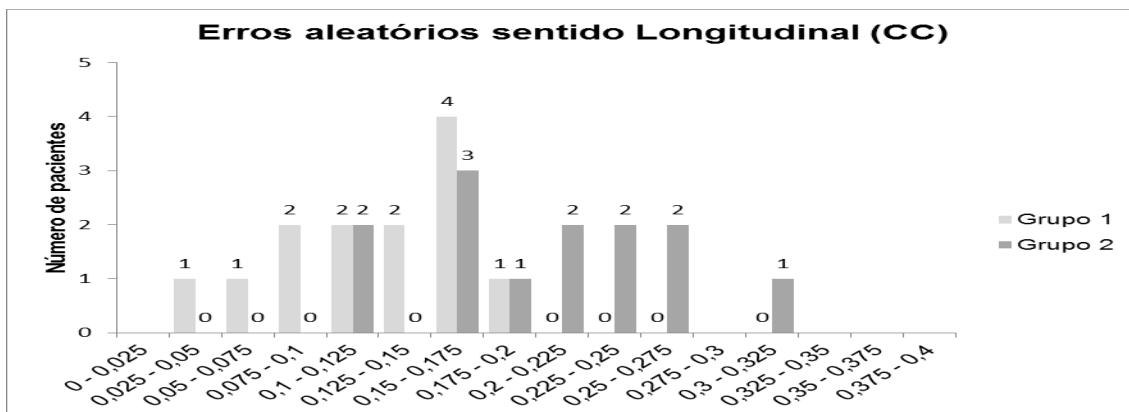


Figura 4.2: Erro aleatório individual em cm no sentido longitudinal (CC)

Na figura 4.2, observa-se que também no Grupo 2 os erros aleatórios individuais são de magnitude superior. O Grupo 1 apresenta maior concentração de erros entre 0,025 e 0,2cm. Já o Grupo 2 apresenta entre 0,1 e 0,325cm os seus erros aleatórios individuais.

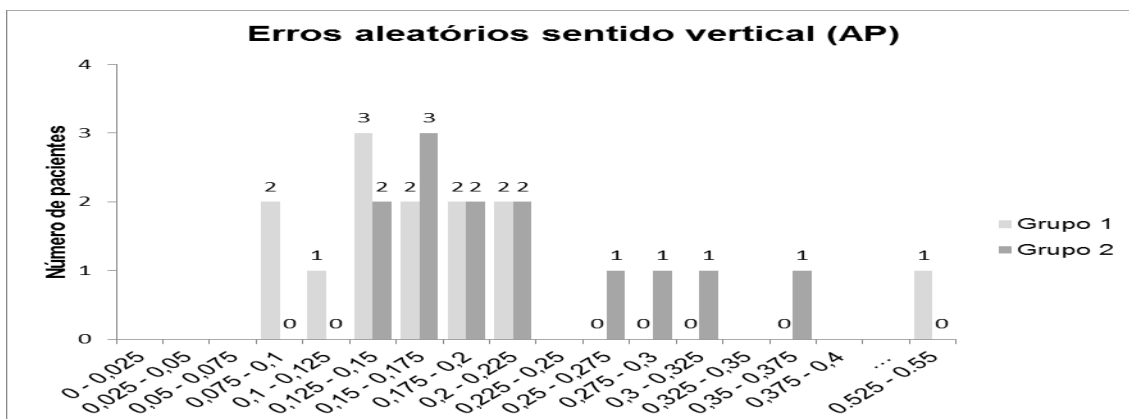


Figura 4.3: Erro aleatório individual em cm no sentido vertical (AP)

Pela análise do histograma sobre o erro aleatório individual no sentido vertical (Figura 4.3), verifica-se que no Grupo 2 os erros aleatórios são superiores. O Grupo 1 apresenta maior concentração de erros aleatórios individuais entre 0,075cm e 0,225cm, sendo que se verifica a existência de um outlier. Por sua vez, o Grupo 2 apresenta valores de erros aleatórios individuais entre 0,125cm e 0,375cm.

Relativamente aos desvios aleatórios, Rajeev e seus colaboradores verificaram que o sentido vertical no DV apresentava uma maior magnitude de DP e referiram que o peso corporal mostrou ser um fator individual que aumenta a magnitude nos DP no DV, sugerindo que para os pacientes obesos, os DP deverão ser verificados com protocolo *online*¹⁰. Para outros autores o peso e a idade do paciente não se revelaram como significativos na medição dos DP²⁴. Os resultados do presente estudo não avaliaram a influência da idade nem do peso corporal nos DP.

White et al. em 2017 realizaram um estudo comparando ambos os decúbitos, cujos resultados favoreceram o DD em termos de conforto para o paciente ($p < 0,015$). Estes autores referiram que ambos os posicionamentos são toleráveis pelos pacientes, no entanto o conforto do DD é enfatizado²².

De especial importância é a necessidade de um posicionamento estável, em especial para a administração do tratamento com as mais recentes técnicas de administração de RTE, nomeadamente VMAT e IMRT²¹. O DD sugere permitir em média DP inferiores em comparação com o DV, com uma diferença estatisticamente significativa no sentido CC.

Frøseth et al. comparando os DP em pacientes posicionados em DV (sem BB) e DD afirmou que os erros com maior magnitude foram verificados nos pacientes em DV, no sentido AP, verificando estes autores uma diferença estatisticamente significativa entre ambos os decúbitos⁸.

No estudo de Allal et al., os pacientes eram posicionados em DV, e realizavam uma TCP sem e com BB. A decisão entre qual o posicionamento a usar para o tratamento era tomada individualmente, tendo em conta se havia ou não um deslocamento do ID, visível através dos campos laterais. Os autores verificaram uma magnitude superior de DP nos pacientes que eram posicionados sobre o BB, especialmente no sentido vertical apresentando uma diferença estatisticamente significativa em comparação com os DP dos pacientes posicionados sem o BB ($p < 0,0006$)²⁶. Tamponi et al. verificaram que os erros sistemáticos eram inferiores aos erros aleatórios¹¹². Estes resultados corroboram os do presente estudo.

Chong et al. referem que o erro sistemático foi superior no sentido vertical e o erro aleatório no sentido lateral¹¹³. No presente estudo, e sendo o registo de imagem realizado ao nível das estruturas ósseas, o erro sistemático foi superior no sentido lateral (com maior magnitude de erros no DV), por sua vez o erro aleatório teve maior magnitude no sentido vertical sendo o resultado menos favorável no DV.

4.1.1. Evolução da magnitude dos DP ao longo do tratamento

Pretendendo observar se existe uma tendência ao longo do tratamento para uma maior ou menor magnitude de DP foram criados gráficos com a representação da média dos DP aquando a imagem de verificação ao longo do tratamento para as três direções, em cada grupo.

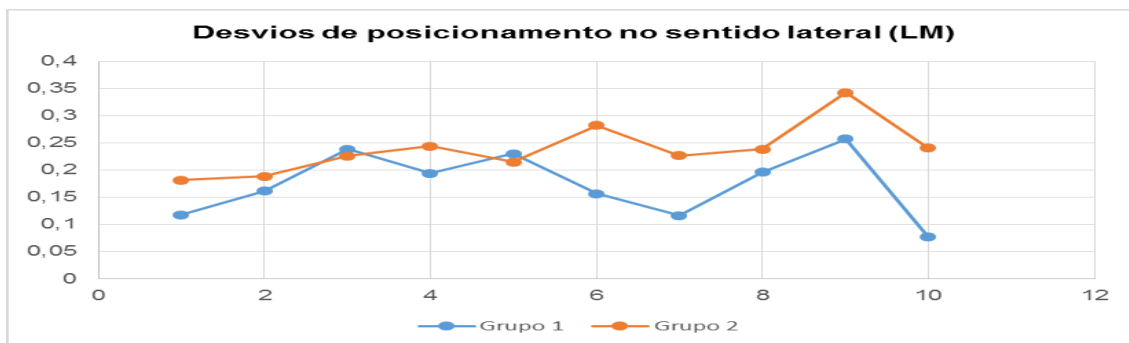


Figura 4.4: Média dos desvios de posicionamento em cm no sentido lateral (LM)

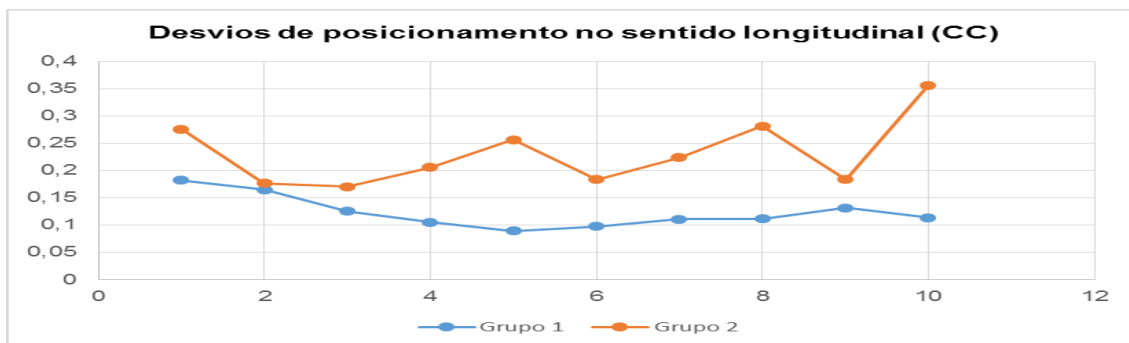


Figura 4.5: Média dos desvios de posicionamento em cm no sentido longitudinal (CC)

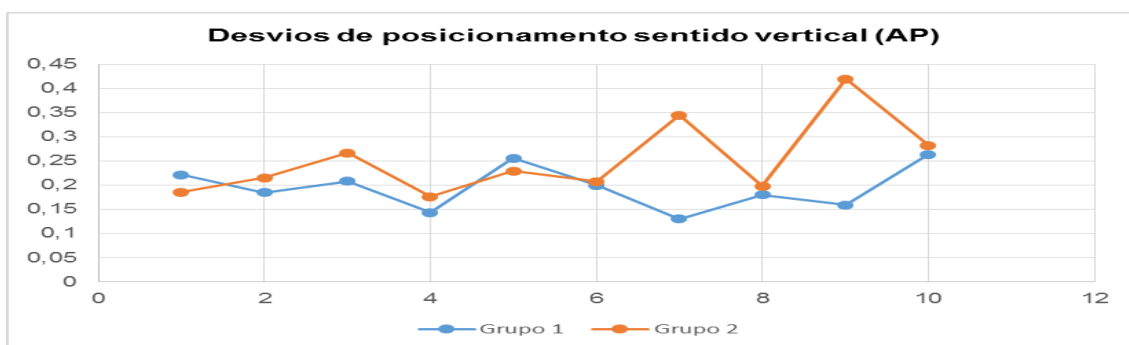


Figura 4.6: Média dos desvios de posicionamento em cm no sentido vertical (AP)

Com base nas figuras 4.4, 4.5 e 4.6 observa-se que nas três direções há uma tendência para que o posicionamento se altere ao longo do decorrer do tratamento, independentemente do tipo de posicionamento. Os sentidos LM e AP são os que apresenta maior oscilações na reprodutibilidade do posicionamento. Com o avançar das sessões de tratamento, sugere-se que os pacientes acabam por se sentir mais à vontade, o que leva a modificações da posição corporal, em especial da contração muscular. Através da observação das figuras 4.4, 4.5 e 4.6 é visível a maior instabilidade associada à reprodutibilidade do posicionamento dos pacientes do Grupo 2.

Um estudo verificou que a reprodutibilidade do tratamento foi superior com DD em comparação com o DV ($p=0,024$)⁸, verificando-se que estes resultados corroboram os do presente estudo.

O facto dos pacientes perderem peso ou a descontração com o decorrer do tratamento leva a que a magnitude dos erros seja então mais pronunciada no sentido vertical e longitudinal. Por este motivo, é referida na literatura a importância de utilizar uma altura constante entre a mesa de tratamento e o isocentro. Isto é aplicado na prática clínica do serviço no qual este estudo é realizado, de modo ser preservada a reprodutibilidade do tratamento, e os dados dos autores corroboram os do presente estudo, no qual também o sentido vertical apresentou muita variabilidade no DV (Grupo2)²⁴.

Roels et al. verificaram que no sentido AP se observaram maiores desvios, no grupo de pacientes em que os DP eram verificados e corrigidos apenas na primeira sessão de tratamento. No seu estudo, relativamente ao grupo de pacientes cuja verificação e correção do posicionamento era realizada nas três primeiras sessões de tratamento e depois semanalmente o valor do erro sistemático e aleatório também apresentava maior magnitude no sentido AP. Os autores verificaram uma redução significativa no erro sistemático e aleatório em favor do grupo de pacientes que recebia verificação e correção do posicionamento nas primeiras três frações e depois semanalmente ($p<0,05$)²⁴. No presente estudo, a correção do posicionamento foi realizada quando após três imagens de verificação num mesmo sentido era excedida a tolerância, que é de 0,5cm para o Grupo 1 e de 0,7cm para o Grupo 2. Esta correção foi feita em 1 paciente de cada grupo. As incertezas associadas ao posicionamento dos pacientes poderão ser reduzidas com a aquisição de imagens de CBCT diariamente e com um registo de imagem *online* das estruturas ósseas¹⁸. No estudo de Roels et al. foi verificado que quanto mais “ativo” e rigoroso for o protocolo de IGRT, com verificação

e controlos mais frequentes durante o tratamento, os desvios provocados pelo TT poderão diminuir²⁴. No estudo realizado o TT é verificado com base na observação dos gráficos (figuras 4.4, 4.5 e 4.6) mas não é suportado com nenhuma variável quantitativa. O TT foi observado nos sentidos lateral, longitudinal e vertical e a sua presença está associada a uma mudança de entendimento do paciente sobre o tratamento, que se manifesta maioritariamente no sentido lateral e vertical.

De forma a avaliar o movimento tridimensional dos DP nos sentidos x, y e z, foi calculado o comprimento estimado do vetor (3D) para os desvios translacionais utilizando a seguinte fórmula:

$$|\vec{v}| = \sqrt{\Delta x^2 + \Delta y^2 + \Delta z^2}$$

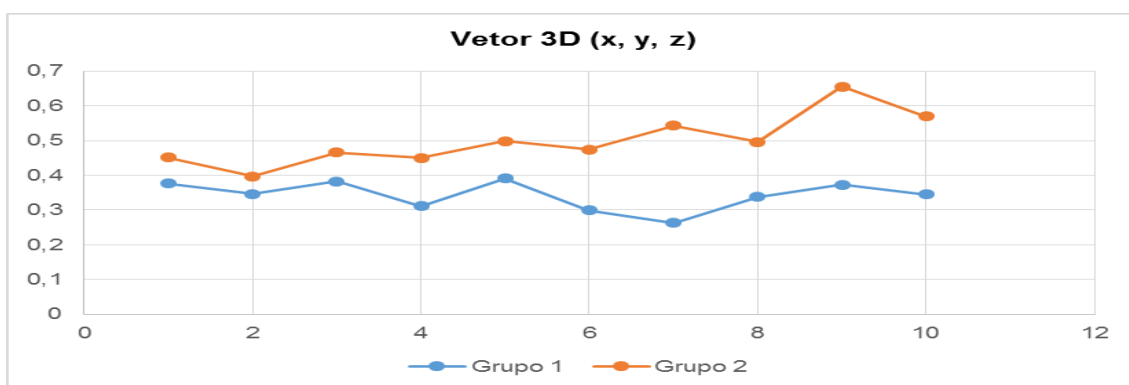


Figura 4.7: Comprimento estimado do vetor 3D em cm dos desvios de posicionamento

Através da figura 4.7 verifica-se que tridimensionalmente os desvios do posicionamento dos pacientes foram de magnitude superior no Grupo 2, sugerindo a inferior reprodutibilidade do posicionamento dos pacientes quando estes são posicionados em DV com BB.

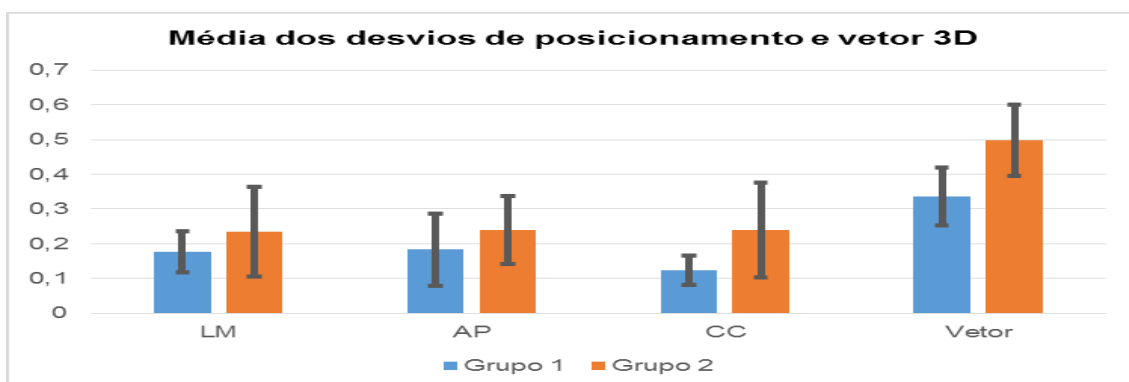


Figura 4.8: Média dos desvios de posicionamento e comprimento estimado do vetor 3D em cm

Os resultados apresentados na figura 4.8 indicam que para as três direções, o Grupo 1 apresenta valores inferiores de DP e a amplitude dos valores dos desvios foi superior no grupo 2. Existe uma maior variabilidade no posicionamento dos pacientes do grupo 2. Isto também é verificado pela percentagem de vezes em que o posicionamento esteve fora dos valores de tolerância em pelo menos um dos sentidos e que obrigava à repetição da imagem de verificação na fração seguinte: 7,83% no Grupo 1 e 12,5% no Grupo 2. A média e desvio padrão do comprimento estimado do vetor dos DP em relação ao isocentro para o Grupo 1 é de $0,34\pm 0,08\text{cm}$ e para o Grupo 2 de $0,50\pm 0,10\text{cm}$, reafirmando a maior reprodutibilidade do posicionamento alcançada com os pacientes do Grupo 1.

4.2. Comparação da dose nos OAR e PTV no grupo 1 e grupo 2

Foram criadas tabelas com os resultados obtidos através do SPSS, sendo essas apresentadas no decorrer do presente capítulo.

Tabela 4.4: Comparação da dose nos fêmures entre os dois grupos

Fémur	Grupo	Dose (Gy)			
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	P	
Esq. D _{2%}	G1	29,15±3,05	(22,1-33,30)	0,001*	
	G2	34,52±4,01	(28,5-43,30)		
Esq. D _{Máx.}	G1	35,00±3,91	(26,1-40,90)	0,004*	
	G2	40,21±4,33	(33,6-45,60)		
Dir. D _{Máx.}	G1	34,40±3,87	(24,6-40,10)	0,002*	
	G2	40,22±4,86	(31,7-45,60)		
Dose (Gy)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	P
Dir. D _{2%}	G1	28,70 (2,60)	(21,5-34,00)	8,08	0,000*
	G2	33,20 (6,30)	(30,5-43,90)	18,92	

*diferenças estatisticamente significativas

Com base na tabela 4.4, em relação ao fémur esquerdo, a variável D_{2%} apresenta diferenças estatisticamente significativas ($p=0,001$), em que o fémur esquerdo D_{2%} recebe em média uma dose mais elevada no Grupo 2 do que no Grupo 1. Existem também diferenças estatisticamente significativas no valor máximo de dose no fémur esquerdo que apresenta uma maior dose com que é irradiado no Grupo 2 ($p=0,004$).

Em relação ao fémur direito, 2% deste volume recebe uma dose mais elevada quando o paciente é posicionado em DV com 3DCRT do que em DD com VMAT, apresentando diferenças estatisticamente significativas ($p=0,000$). O valor máximo de dose no fémur direito é em média superior no Grupo 2, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$). Em relação ao fémur, onde apresenta desvios maiores é no Grupo 2. Estes resultados sugerem que o facto das cabeças femorais estarem aproximadamente a uma distância semelhante do volume alvo em ambos os decúbitos, permite evidenciar as vantagens de maior escalonamento de dose que tipicamente é alcançado com a técnica de tratamento VMAT, em comparação com a técnica 3DCRT.

Tabela 4.5: Comparação da dose e volume no ID entre os dois grupos

ID	Grupo	Volume (cm ³)			
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	P	
V _{5Gy}	G1	233,67±132,19	(14,13-453,12)	0,008*	
	G2	419,32±191,62	(119,02-790,26)		
V _{10Gy}	G1	202,94±123,58	(0,605-434,66)	0,175	
	G2	297,07±209,32	(15,49-766,63)		
Volume (cm ³)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	p
Volume	G1	366,70 (253,30)	(60,4-581,50)	9,31	0,005*
	G2	662,20 (367,90)	(239,0-837,90)	17,69	
V _{15Gy}	G1	159,52 (158,99)	(0,00-392,46)	16,00	0,096
	G2	45,02 (143,09)	(0,35-588,21)	11,00	
V _{20Gy}	G1	110,55 (101,48)	(8,23-233,68)	16,08	0,044*
	G2	23,18 (76,04)	(0,00-302,25)	10,15	
V _{25Gy}	G1	68,37 (87,61)	(1,44-152,98)	14,25	0,225
	G2	19,01 (65,52)	(1,23-218,34)	10,75	
V _{30Gy}	G1	45,38 (64,45)	(0,21-130,29)	13,33	0,564
	G2	15,94 (60,94)	(0,62-196,34)	11,67	
V _{35Gy}	G1	29,88 (53,23)	(0,00-117,63)	12,92	0,773
	G2	13,24 (54,52)	(0,62-184,12)	12,08	
V _{40Gy}	G1	24,42 (39,83)	(0,00-104,97)	12,91	0,538
	G2	9,37 (44,61)	(0,50-173,53)	11,17	
V _{45Gy}	G1	12,17 (15,47)	(0,37-52,75)	12,70	0,259
	G2	5,25 (28,78)	(0,00-65,99)	10,50	
Volume no PTV	G1	16,20 (36,70)	(0,0-86,70)	15,00	0,314
	G2	1,0 (15,20)	(0,0-141,70)	12,00	
Dose (Gy)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	p
Dose média	G1	13,66 (9,28)	(3,01-27,97)	15,77	0,130
	G2	8,80 (5,32)	(5,03-22,61)	11,23	

*diferenças estatisticamente significativas

Com base na tabela 4.5 verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas no volume de ID irradiado, sendo que este é superior no Grupo 2, o grupo de pacientes posicionado em DV (p=0,005). Em relação à dose média com que este órgão é irradiado, não se verifica a existência de diferenças estatisticamente

significativas entre ambos os grupos. No entanto os resultados apresentam valores de mediana do valor de dose superior para o grupo Grupo 1. Em relação ao V_{5Gy} , verificou-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos ($p=0,008$), sendo que o Grupo 2 apresenta em média quase o dobro do volume que é irradiado com 5 ou mais Gy. Sugere-se que este aspeto seja devido à dose de saída proveniente do campo de tratamento posterior, na técnica 3DCRT. No V_{20Gy} existem também diferenças estatisticamente significativas, mas neste caso é o Grupo 1 que apresenta um maior volume de ID que é irradiado ($p=0,044$). Este aspeto pode justificar-se pelo facto de no DV o ID estar mais ventralizado do que no DD e assim a quantidade de volume de ID que se encontra perto ou no interior do volume alvo ser inferior, justificando o resultado de quanto maior o nível de dose, menor a quantidade de volume de ID irradiado no DV. Em todas as outras variáveis para o ID não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos. À semelhança do V_{5Gy} , também o V_{10Gy} apresentou maior volume de ID irradiado no DV, no entanto, a partir do V_{15Gy} e até ao V_{45Gy} , tanto a média como a mediana apresentaram valores superiores de volume de ID irradiado no Grupo 1. O volume de ID que recebe uma dose de 45Gy ou superior é mais elevado no Grupo 1 do que no Grupo 2. O facto do paciente estar em DV, permite que o ID se desloque para uma zona mais ventral em relação ao volume alvo, facto que não é conseguido quando o paciente está posicionado em DD. A utilização da técnica VMAT no Grupo 1 não permitiu que em todas as variáveis a quantidade de ID fosse inferior em comparação com o Grupo 2. Frøseth et al. verificaram com o seu estudo uma semelhante quantidade de volume de ID irradiada em ambos os decúbitos, no entanto, os pacientes dos dois grupos (DV e DD) eram irradiados com 3DCRT⁸. No presente estudo, verificou-se com uma diferença estatisticamente significativa, que o volume de ID foi superior no Grupo 2. O facto do paciente no DV estar posicionado sobre o BB leva a que o ID fique de certa forma mais “pendular”, podendo assim distender-se no sentido ventral, não estando assim tão “compactado” e mais próximo do volume alvo como se verifica no DD, podendo assim justificar que a quantidade de ID no DV seja superior em comparação com DD.

Também Rajeev et al. referem que a utilização do BB no DV permite reduzir a quantidade de ID irradiado nos pacientes submetidos a irradiação de tumores retais¹⁰. Comparando com o presente estudo, existem variáveis que refutam (V_{5Gy} e V_{10Gy}) e outras que corroboram (V_{15Gy} , V_{20Gy} , V_{25Gy} , V_{30Gy} , V_{35Gy} , V_{40Gy} e V_{45Gy}) esta afirmação. Comparando os dados do Grupo 1 deste estudo com os de White et al. (DD 3DCRT)

para os valores de ID, os resultados foram para todas as variáveis mais vantajosos para os pacientes, concretamente para o V_{15Gy} , a média do grupo deste estudo foi $167 \pm 110\text{cm}^3$ e nos resultados dos autores V_{15Gy} (DD 3DCRT) corresponde a 245cm^3 e V_{45Gy} $16 \pm 15\text{cm}^3$ neste estudo, enquanto que os autores apresentaram um resultado de 48cm^3 ²². Os autores Frøseth et al. obtiveram como resultados V_{15Gy} com $172 \pm 198\text{cm}^3$ e V_{45Gy} com $52 \pm 74\text{cm}^3$ ⁸. Para os grupos de pacientes avaliados por Frøseth, os volumes de ID irradiados foram superiores no DD em todos os níveis de dose, sendo que as diferenças entre a quantidade de volume irradiado são menos notórias com o aumento da dose. Verificando assim que quanto mais baixo for o nível de dose maior a diferença verificada entre ambos os decúbitos, em especial para os valores correspondentes às variáveis V_{5Gy} e V_{10Gy} ⁸. Os autores Chen et al. referem que a quantidade de ID irradiado com uma dose de ou superior a 15 Gy (V_{15Gy}), está significativamente associada a toxicidade gastro-intestinal aguda ($p=0,01$), considerando assim o V_{15Gy} no ID como uma referência. Os autores afirmam ainda que todos os outros valores correspondentes de V_{5Gy} até V_{45Gy} teriam essa tendência¹¹⁴.

O tipo de posicionamento deve ser decidido tendo em conta o decúbito que é mais confortável para o paciente, e que o benefício que se possa verificar na menor irradiação do ID com o DV, deve ter também em consideração a reduzida reprodutibilidade frequentemente associada a este posicionamento²³.

Allal et al., reconhecendo a vantagem que o BB oferece na redução da toxicidade no ID, referem que este acessório está associado a uma maior incerteza na reprodutibilidade do posicionamento do paciente nos três sentidos. Aconselham a que os pacientes façam a TCP em DV, com e sem BB, e após serem avaliados ambos os posicionamentos, verificar qual permite maior redução da dose no ID²⁶. Esta sugestão seria o ideal, infelizmente nem sempre a prática clínica o permite pela necessidade de tempo e recursos humanos extra.

Também Gunnlaugsson et al. referiram nos seus estudos que existe uma forte correlação entre o volume de ID irradiado e a ocorrência de toxicidade (diarreia), especialmente para o V_{15Gy} ¹¹⁵. Também Baglan e seus colaboradores afirmaram e quantificaram a existência de toxicidade aguda no ID nos pacientes com TR submetidos ao esquema de RQT neoadjuvante e associaram a existência de toxicidade relevante ao volume de ID V_{15Gy} ¹⁴. A severidade dos efeitos secundários no ID não foi avaliado no presente estudo. Para esta variável, V_{15Gy} , o Grupo 1 apresenta maior irradiação do ID do que os pacientes do Grupo 2, sem no entanto se verificarem diferenças estatisticamente significativas.

Drzymala et al., demonstraram que a quantidade superior de volume de ID na área de tratamento, o volume de intestino que possa estar em determinado nível de dose associada a uma toxicidade superior, e que vá limitar a dose nos pacientes com TR submetidos a RQT neoadjuvante não foi significativamente superior no DD em comparação com o DV. Estes autores referem ainda que a introdução das novas técnicas de tratamento leva a uma necessidade acrescida e de importância extrema de um posicionamento estável, referindo estes autores a preferência do DD ao DV para o tratamento. Referem contudo a necessidade de que a toxicidade resultante da irradiação com técnicas de tratamento especiais tem de ser verdadeiramente estudada²¹. A dose com que os OAR são irradiados é influenciada pela técnica de tratamento⁸. A técnica VMAT, num estudo realizado por Richetti et al. em 2010 demonstrou superioridade em termos de proteção dos OAR, com especial ênfase, do ID, podendo ser considerada uma técnica de tratamento segura³³.

Tabela 4.6: Comparação da dose e volume no cólon entre os dois grupos

Cólon	Grupo	Dose (Gy)			
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	p	
Dose média	G1	15,81±6,40	(6,81-24,18)	0,364	
	G2	13,90±3,72	(9,65-22,60)		
Volume (cm ³)					
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	p	
V _{15Gy}	G1	127,02±104,55	(20,96-381,30)	0,748	
	G2	114,63±89,00	(24,48-319,08)		
Volume (cm ³)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	p
Volume	G1	207,40 (273,10)	(114,3-508,40)	12,00	0,317
	G2	317,40 (442,90)	(75,5-1086,50)	15,00	
V _{5Gy}	G1	157,63 (163,87)	(65,28-432,14)	12,15	0,369
	G2	185,79 (275,75)	(51,16-714,63)	14,85	
V _{10Gy}	G1	144,14 (138,98)	(45,55-414,86)	12,46	0,489
	G2	136,86 (236,73)	(47,63-543,22)	14,54	
V _{20Gy}	G1	66,57 (89,90)	(4,14-278,10)	14,00	0,739
	G2	65,57 (73,46)	(9,26-257,55)	13,00	
V _{25Gy}	G1	46,93 (60,98)	(0,27-159,12)	13,08	0,779
	G2	59,92 (59,91)	(7,35-234,69)	13,92	
V _{30Gy}	G1	42,14 (47,64)	(0,00-109,82)	12,62	0,555
	G2	56,42 (53,61)	(6,76-218,87)	14,38	
V _{35Gy}	G1	45,61 (40,35)	(2,82-93,55)	12,50	0,744
	G2	40,20 (50,73)	(6,25-202,17)	13,46	
V _{40Gy}	G1	38,35 (34,01)	(2,12-80,33)	11,92	0,48
	G2	26,14 (47,47)	(5,66-168,77)	14,00	
V _{45Gy}	G1	16,19 (20,66)	(1,23-43,22)	14,33	0,384
	G2	6,38 (29,22)	(0,00-104,02)	11,77	
Vol. no PTV	G1	25,10 (32,30)	(0,0-69,80)	13,08	0,778
	G2	23,90 (34,60)	(4,0-123,20)	13,92	

*diferenças estatisticamente significativas

Com base na tabela 4.6, em relação ao volume do cólon, em média, este órgão é irradiado com uma dose superior no Grupo 1, no entanto, sem diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos. Também para os valores do volume de cólon do V_{5Gy} ao V_{45Gy} não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Os autores Chen et al. verificaram nos seus resultados correlações entre a quantidade de cólon irradiado e a toxicidade gastro-

intestinal correspondente nos níveis de dose de V_{25Gy} até V_{45Gy} ¹¹⁴. Em relação ao cólon, o V_{15Gy} neste estudo corresponde a $127 \pm 105 \text{ cm}^3$ no grupo DD VMAT. White e seus colaboradores, num estudo sobre o DD 3DCRT referiram como resultado um valor superior (146 cm^3)²². Os resultados do presente estudo, com VMAT, apresentam um volume inferior de cólon irradiado com no mínimo 45 Gy em comparação com o volume de cólon irradiado no estudo de White et al. para os mesmos valores de dose, mas cujo posicionamento era DD e técnica 3DCRT²².

Tabela 4.7: Comparação da dose e volume no somatório do ID e cólon entre os dois grupos

Volume total de ID e cólon	Grupo	Dose (Gy)			
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	p	
Dose média	G1	15,01±4,80	(6,90-23,11)	0,052	
	G2	11,71±3,20	(7,50-18,17)		
Volume (cm ³)					
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	p	
Volume	G1	630,73±244,50	(239,40-1103,40)	0,006*	
	G2	1018,846±390,61	(409,30-1600,20)		
V_{5Gy}	G1	423,74±206,36	(102,22-789,15)	0,02*	
	G2	697,17±338,24	(252,54-1314,28)		
V_{10Gy}	G1	366,17±195,68	(64,88-713,68)	0,182	
	G2	510,15±323,48	148,12-1229,74)		
Volume (cm ³)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	p
V_{15Gy}	G1	276,20 (280,02)	(30,40-615,70)	15,38	0,209
	G2	193,63 (184,87)	(51,408-795,91)	11,62	
V_{20Gy}	G1	161,53 (212,48)	(14,13-422,60)	15,08	0,293
	G2	113,62 (118,67)	(21,03-392,37)	11,92	
V_{25Gy}	G1	110,26 (155,69)	(6,46-239,44)	14,08	0,701
	G2	91,21 (102,76)	(16,35-331,35)	12,92	
V_{30Gy}	G1	85,45 (118,56)	(3,83-170,75)	13,69	0,898
	G2	80,25 (92,14)	(14,02-301,23)	13,31	
V_{35Gy}	G1	68,36 (93,01)	(2,87-142,64)	13,46	0,980
	G2	75,02 (86,35)	(11,68-273,84)	13,54	
V_{40Gy}	G1	54,03 (76,43)	(2,16-126,79)	12,92	0,701
	G2	68,91 (88,91)	(10,13-225,92)	14,08	
V_{45Gy}	G1	25,36 (36,73)	(1,20-61,96)	13,54	0,980
	G2	34,38 (63,89)	(1,37-110,91)	13,46	
Vol. no PTV	G1	40,90 (66,30)	(1,6-103,40)	13,77	0,314
	G2	39,5 (77,80)	(4,40-179,00)	13,23	

*diferenças estatisticamente significativas

Em relação ao volume que corresponde ao somatório dos volumes de ID e cólon (tabela 4.7), existem diferenças estatisticamente significativas que afirmam que o volume total de ID e cólon é superior no Grupo 2 ($p=0,006$). Apesar de ser sem diferenças estatisticamente significativas, a dose média com que estes dois volumes foram irradiados é ligeiramente superior no Grupo 1. Excetuando-se a média e o volume total, os valores de dose com que o volume correspondente ao somatório do ID e cólon são irradiados são superiores no Grupo 1.

O volume de ID e cólon irradiado foi segundo um grupo de autores superior no DD com 3DCRT para todos os níveis de dose avaliados, mas em nenhum foi significativamente diferente⁸. Relativamente ao presente estudo, e como acima foi descrito, verificou-se a existência de diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos, com menor volume do volume total de ID e cólon irradiado na variável V_{5Gy} para o Grupo 1. Ao comparar os resultados do volume de OAR como o ID, cólon e volume total de ID e cólon com outros autores, nomeadamente Drzymala et al. e White et al., que estudaram a influência da técnica 3DCRT, comparando os resultados do Grupo 1 deste estudo (DD VMAT) com os resultados dos estudos destes autores com posicionamento DD e técnica 3DCRT, a técnica VMAT permite uma redução do volume destes OAR para cada nível de dose avaliado ($V_{5Gy}-V_{45Gy}$)^{22,21}.

White et al., realizaram em 2007 um estudo com pacientes submetidos a RTE 3DCRT neoadjuvante e confirmaram que no DD a quantidade de ID e cólon irradiada é significativamente superior do que no DV²², estes resultados corroboram os do presente estudo.

Comparando os dados do presente trabalho com os do autor Drzymala et al. para o Grupo 1 com DD 3DCRT, o volume de intestino total com VMAT é menos irradiado do que com 3DCRT. O exemplo das variáveis V_{15Gy} com $297 \pm 176\text{cm}^3$ e V_{45Gy} com $30 \pm 20\text{cm}^3$ no presente estudo no Grupo 1 e V_{15Gy} com $346,30\text{cm}^3$ e V_{45Gy} com $55,84\text{cm}^3$ no grupo DD 3DCRT no estudo de Drzymala et al.²¹, permite verificar que os resultados sugerem a preferência para o uso de DD VMAT. Também os resultados de Frøseth et al. foram para o volume total de intestino irradiado com DD 3DCRT menos favoráveis do que os do presente estudo DD VMAT: V_{15Gy} com $304 \pm 293\text{cm}^3$ e V_{45Gy} com $98 \pm 105\text{cm}^3$ ⁸.

Tabela 4.8: Comparação da dose e volume de bexiga entre os dois grupos

Bexiga	Grupo	Dose (Gy)			
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min – Max	p	
Dose média	G1	26,71±1,66	(24,05-29,42)	0,000*	
	G2	20,27±3,90	(13,791-25,58)		
D _{30%}	G1	34,05±4,37	(29,0-44,30)	0,000*	
	G2	22,07±7,14	(14,1-39,20)		
Dose (Gy)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min – Max	Média das ordens	p
D _{2%}	G1	45,60 (0,40)	(45,2-45,80)	17	0,019*
	G2	44,30 (10,80)	(24,3-46,90)	10	
Volume (cm ³)					
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	p	
Volume	G1	140,44±70,67	(45,3-282,10)	0,831	
	G2	133,22±98,01	(33,5-407,60)		
V _{5Gy}	G1	140,39±70,73	(44,67-282,10)	0,832	
	G2	133,22±98,01	(33,5-407,60)		
V _{10Gy}	G1	138,43±72,70	(39,19-282,10)	0,852	
	G2	132,03±98,16	(33,50-407,60)		
V _{30Gy}	G1	51,41±29,35	(15,00-109,46)	0,039*	
	G2	26,08±29,94	(0,41-93,75)		
V _{35Gy}	G1	39,27±21,63	(11,82-85,20)	0,103	
	G2	22,91±27,20	(0,08-83,97)		
Volume (cm ³)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	p
V _{15Gy}	G1	117,38 (112,18)	(31,21-278,43)	16,08	0,086
	G2	64,02 (89,52)	(12,26-240,89)	10,92	
V _{20Gy}	G1	73,61 (74,10)	(23,83-220,04)	17,38	0,010*
	G2	25,24 (56,47)	(1,64-125,13)	9,62	
V _{25Gy}	G1	50,43 (50,54)	(18,8-152,34)	17,46	0,008*
	G2	16,16 (42,49)	(1,04-104,75)	9,54	
V _{40Gy}	G1	24,93 (18,75)	(8,74-69,96)	16,62	0,038*
	G2	9,35 (30,36)	(0,00-70,52)	10,38	
V _{45Gy}	G1	9,27 (11,66)	(2,41-36,67)	16,54	0,012*
	G2	0,036 (10,46)	(0,00-36,02)	9,17	
Volume no PTV	G1	18,40 (16,30)	(5,8-63,20)	17,73	0,005*
	G2	3,70 (11,50)	(0,0-41,90)	9,27	

*diferenças estatisticamente significativas

Relativamente à bexiga (tabela 4.8), não existem diferenças estatisticamente significativas quanto ao volume deste órgão entre os dois grupos, este órgão é menos móvel que o ID e cólon, no entanto a dose média com que a bexiga é irradiada apresenta diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos e é superior no Grupo 1 ($p=0,00$).

Nos volumes de bexiga irradiados com 20 ($p=0,01$), 25 ($p=0,008$), 40 ($p=0,038$) e 45 ou mais Gy ($p=0,012$), verificou-se a existência de diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos, em que o Grupo 1 apresenta maior quantidade de volume irradiado para cada nível de dose.

Em relação ao valor de $D_{2\%}$ ($p=0,019$) e de $D_{30\%}$ ($p=0,00$) do volume de bexiga, este é superior, com diferenças estatisticamente significativas, no Grupo 1.

O estudo realizado por Chong et al., com preparação vesical (dos poucos encontrados na literatura que apresenta um protocolo específico), refere que um inadequado desvio do ID em volta da bexiga que não esteja completamente cheia, poderá aumentar a dose recebida. No entanto, afirmam que mais estudos terão de ser realizados para estudar este impacto, pois as variações do posicionamento do ID são grandes, independentemente das instruções de enchimento da bexiga¹¹³. Os pacientes do presente estudo não receberam nenhuma instrução para a preparação vesical.

Segundo outro estudo, o volume médio da bexiga foi significativamente superior no DD, apresentando uma diferença de 58 cm^3 ($p<0,0001$)²¹. No presente estudo, também o DD apresenta um volume de bexiga superior, em comparação ao DV, sem no entanto se verificarem diferenças estatisticamente significativas. Analisando os resultados deste estudo do Grupo 1 para a bexiga e comparando-os com os resultados de Frøseth et al. para a bexiga DD 3DCRT, a dose média com que a bexiga é irradiada no presente estudo ($26,7 \pm 1,7 \text{ Gy}$) é inferior ao resultado que os autores apresentam ($33,5 \pm 11,7 \text{ Gy}$)⁸, favorecendo mais uma vez o DD com VMAT quando este é comparado diretamente com o DD 3DCRT.

Tabela 4.9: Comparação da dose e volume da parede da bexiga entre os dois grupos

Parede da bexiga	Grupo	Dose (Gy)			
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	p	
Dose média	G1	27,68±1,99	(23,96-32,06)	0,000*	
	G2	20,87±4,07	(14,31-25,78)		
Volume (cm ³)					
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	p	
Volume	G1	67,08±19,46	(37,4-104,40)	0,869	
	G2	65,55±26,73	(29,9-131,60)		
V _{5Gy}	G1	67,03±19,55	(36,7-104,40)	0,874	
	G2	65,55±26,73	(29,9-131,60)		
V _{10Gy}	G1	65,42±21,32	(31,87-104,40)	0,951	
	G2	64,83±26,94	(29,9-131,60)		
V _{20Gy}	G1	43,30±17,73	(19,30-78,30)	0,002*	
	G2	20,90±14,73	(1,62-49,48)		
V _{25Gy}	G1	34,22±13,48	(15,33-58,26)	0,002*	
	G2	15,99±13,50	(1,02-44,48)		
V _{30Gy}	G1	27,43±9,61	(12,38-45,52)	0,006*	
	G2	14,21±12,76	(0,36-41,59)		
V _{35Gy}	G1	22,64±7,96	(10,02-38,31)	0,022*	
	G2	12,77±12,12	(0,05-38,95)		
V _{40Gy}	G1	18,33±7,24	(7,78-33,51)	0,059	
	G2	10,97±11,27	(0,00-35,01)		
Volume (cm ³)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	p
V _{15Gy}	G1	57,91 (37,31)	(25,21-101,27)	16,38	0,054
	G2	44,51 (35,80)	(11,69-75,28)	10,62	
V _{45Gy}	G1	7,91 (8,06)	(2,16-21,30)	16,62	0,01*
	G2	0,03 (8,16)	(0,00-20,00)	9,08	
Vol. no PTV	G1	14,40 (4,90)	(5,0-31,40)	17,77	0,004*
	G2	3,5 (8,30)	(0,0-24,40)	9,23	

*diferenças estatisticamente significativas

Em relação ao volume correspondente à parede da bexiga (tabela 4.9), não existem diferenças estatisticamente significativas quanto à quantidade de volume em ambos os grupos, no entanto, a dose média com a qual o volume é irradiado é superior no Grupo 1, sendo a diferença entre ambos os grupos estatisticamente significativa ($p=0,00$).

O volume de parede de bexiga irradiado entre ambos os grupos apresenta também diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos nos seguintes volumes:

V_{20Gy} $p=0,002$, V_{25Gy} $p=0,002$, V_{3Gy} $p=0,006$ e V_{45Gy} $p=0,01$, sendo administrada dose a um volume superior no Grupo 1. Também as outras variáveis de percentagem de volume irradiado referentes à parede da bexiga, mesmo não apresentando diferenças estatisticamente significativas, a quantidade média de volume para cada nível de dose foi sempre superior no DD.

Leire Arbea et al. no seu estudo com pacientes posicionados em DV referiu que a IMRT apresenta uma menor irradiação do volume da bexiga em comparação com 3DCRT³⁷. O valor da mediana do volume com que a bexiga é irradiada no presente estudo no Grupo 1 (DD VMAT) V_{40Gy} é de $24,93cm^3$ e média de $29,0cm^3$. Este é um valor inferior ao valor da dose média com que a bexiga é irradiada no V_{40Gy} do estudo de Leire Arbea et al. ($34,4cm^3$)³⁷, podendo supor-se a partir destes resultados que a técnica VMAT com posicionamento DD apresenta menor irradiação da bexiga do que a técnica IMRT no DV.

Num estudo sobre uma comparação direta entre DV e DD (ambos os posicionamentos com 3DCRT), os autores White et al., além do volume da bexiga, não encontraram diferenças na média do volume dos outros órgãos de risco. O volume da bexiga no DV foi de 167ml e no DD de 234ml. ($p<0,001$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os decúbitos relativamente à dose com que a parede da bexiga foi irradiada²².

Numa comparação direta dos valores de volume por cada nível de dose para a parede da bexiga, os resultados do presente estudo (Grupo 1) para as variáveis (V_{35Gy} - V_{45Gy}) apresentaram valores mais favoráveis para o paciente em comparação com DD 3DCRT, nomeadamente V_{40Gy} com $18 \pm 7cm^3$ e V_{45Gy} com $8 \pm 5cm^3$ no presente estudo, enquanto os resultados de White et al. são de V_{40Gy} com $21cm^3$ e V_{45Gy} com $18cm^3$ ²². Esta comparação evidencia a superioridade da técnica VMAT com comparação com a técnica 3DCRT para o posicionamento em DD.

Tabela 4.10: Comparação da dose e volume de PTV entre os dois grupos

PTV	Grupo	Dose relativa % (Dose prescrita 45Gy)			
		Média±Desvio padrão	Amplitude Min - Max	p	
PTV D _{98%}	G1	97,00±1,00	(96,00-98,00)	0,406	
	G2	97,00±1,00	(96,00-98,00)		
PTV D _{2%}	G1	102,00±0,00	(102,00-103,00)	0,000*	
	G2	104,00±1,00	(103,00-107,00)		
PTV D _{Máx}	G1	105,00±1,00	(103,00-107,00)	0,001*	
	G2	106,00±2,00	(103,00-109,00)		
Dose relativa % (Dose prescrita 45Gy)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	p
D _{Min.}	G1	89,00 (3,00)	(80,00-91,00)	12,38	0,457
	G2	90,00 (8,00)	(47,00-94,00)	14,62	
Mediana	G1	100,20 (0,10)	(100,00-100,00)	19,85	0,000*
	G2	99,90 (0,30)	(100,00-100,00)	7,15	
Volume (cm ³)					
		Mediana (Amplitude interquartis)	Amplitude Min - Max	Média das ordens	p
Volume	G1	1132,70 (326,30)	(893,30-1351,90)	14,92	0,343
	G2	1036,30 (303,30)	(703,50-2005,00)	12,08	
PTV V _{95%}	G1	1127,04 (324,48)	(890,62-1332,97)	14,92	0,343
	G2	1032,16 (303,12)	(703,50-2003,00)	12,08	

*diferenças estatisticamente significativas

Com base nos resultados apresentados na tabela 4.10, o Grupo 1 apresenta tendencialmente um volume superior de PTV em comparação com o Grupo 2, no entanto, analisando a amplitude, o Grupo 2 apresenta uma maior variação da quantidade de volume de PTV. O valor de mediana de dose mínima no PTV é ligeiramente inferior no Grupo 1, no entanto sem diferenças estatisticamente significativas. Analisando o mínimo e máximo (amplitude) de valores mínimos de dose no PTV, a amplitude foi superior no Grupo 2. O facto da amplitude ser mais reduzida no Grupo 1, com um valor mínimo de dose relativa de 80,0% pode deduzir-se por este aspeto a inferior quantidade de pontos frios no PTV no Grupo 1. O volume de PTV que recebe 95% da dose prescrita é superior no Grupo 1, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Relativamente à mediana da dose relativa no PTV, existem diferenças significativas (p=0,000) entre os dois grupos, no entanto a diferença não é clinicamente relevante.

Em 98% do volume do PTV, ambos os decúbitos apresentam a mesma quantidade de dose média, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos. Relativamente ao PTV $D_{2\%}$, verificam-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, no entanto os valores dos resultados são idênticos. Em relação à dose máxima no PTV, em média o Grupo 2 apresenta valores mais elevados, com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$). Relativamente ao PTV 107%, os pacientes do Grupo 1, não apresentaram este valor, apenas alguns pacientes do Grupo 2 alcançaram máximos de dose superiores a 107% da dose prescrita. Este resultado permite afirmar que com a técnica VMAT, foi possível otimizar os planos de tratamento de modo a que estes não apresentassem pontos quentes .

Numa comparação realizada por Jan-Chun Lin e seus colaboradores entre IMRT e VMAT, VMAT apresentou menos pontos quentes ($p=0,0154$) e melhor índice de conformidade. Comparando a dose nos OAR entre os três sistemas de planeamento: IMRT, Tomoterapia e VMAT, não se observaram diferenças significativas entre as três técnicas, à exceção da bexiga $V_{34,98Gy}$ ($p=0,0403$) no DV com tomoterapia que apresentou menor irradiação em comparação com IMRT e VMAT⁷⁸. Em relação ao volume de cada OAR que estava englobado no PTV, apenas os volume da bexiga e da parede da bexiga apresentaram diferenças estatisticamente significativas, indicando que o Grupo 1 engloba no volume de PTV maior quantidade destes dois volumes.

Uma desvantagem da aplicação da técnica de VMAT, à semelhança do que se verifica com IMRT, é que um maior volume de tecido normal é exposto a radiação em comparação com a técnica 3DCRT, o que supostamente aumentaria consequentemente o risco da ocorrência de segundas neoplasias. No entanto, um estudo realizado por Zwahlen et al. que comparou o risco de segundos tumores entre pacientes irradiados com 3DCRT e com VMAT, concluiu que não existem diferenças estatisticamente significativas entre ambas as técnicas em termos de risco de indução de segundas neoplasias¹¹⁶. O risco da indução de segundas neoplasias não foi avaliado no presente estudo. Frøseth et al., num estudo em que compararam a administração da RTE com a técnica 3DCRT em pacientes posicionados em DD e DV, verificaram que apesar de uma maior variabilidade na dose no DV, não existem diferenças estatisticamente significativas entre ambas as posições para as variáveis de dose média no ID, intestino total e bexiga, no entanto os seus resultados apresentam um volume médio de ID superior no DV que no DD, semelhante quantidade de volume de intestino total e quase igual quantidade de volume de

bexiga⁸. Comparando os dados destes autores com os do presente estudo no DD, a técnica VMAT permite menor irradiação dos OAR do que a técnica de 3DCRT DD do estudo destes autores.

Segundo os autores Richetti et al., a utilização de VMAT em vez de 3DCRT permite melhorias na conformacionalidade do tratamento, redução dos pontos quentes dentro do volume de tratamento, redução do envolvimento dos OAR, nomeadamente cabeças femorais e intestino, assim como uma redução da irradiação do tecido normal envolvente. Referem ainda que os benefícios dosimétricos alcançados com VMAT são semelhantes aos atingidos com IMRT, sendo o tratamento administrado num período mais rápido. Os autores evidenciam o facto de a IMRT permitir um plano de tratamento com melhores características dosimétricas, o tempo acrescido de tratamento que a administração desta técnica envolve, compromete tais benefícios³³.

Ao comparar diretamente a dose com que os OAR são irradiados, o presente estudo demonstra que à excepção das cabeças femorais, o ID, cólon, volume total de intestino delgado, bexiga e parede da bexiga apresenta para algumas das variáveis menor irradiação no grupo Grupo 2, com diferenças estatisticamente significativas. Nijkamp et al. afirmam que a escolha do posicionamento (DD ou DV) deve ser tomada tendo em conta a dose nos OAR¹³.

Em termos globais, é importante referir que o facto dos posicionamentos serem diferentes entre os grupos, isto poderá representar um enviesamento dos resultados relativamente à influência da técnica de tratamento nos OAR, especialmente para os que se localizam mais próximos do volume alvo, como é o caso do ID, cólon e bexiga. A quantidade de volume destes OAR no PTV é superior no Grupo 1, que corresponde ao DD, estando um maior volume do OAR próximo ou englobado pelo PTV, não tornará possível que o VMAT permita o escalonamento de dose na área em volta do PTV, pois uma percentagem relativa do volume do OAR está a ser irradiado como se fosse PTV, pois está englobado por este volume, sendo difícil competir com a vantagem do DV com BB por este permitir afastar (mesmo que apenas relativamente) os OAR (bexiga, cólon e ID) do PTV.

5. Conclusão

O uso de RTE de alta precisão pode melhorar o *ratio* terapêutico, ao melhorar o controlo local. Conhecer os DP para cada patologia permitirá calcular o erro sistemático e aleatório associado a cada localização do tratamento. O maior desafio no tratamento de pacientes com TR posicionados em DV com ou sem BB é provavelmente a variação do posicionamento ao longo dos dias de tratamento. É unânime que o uso do BB ajuda a reduzir o volume de ID, cólon e bexiga no campo de tratamento, e assim também o demonstraram os resultados deste estudo. No entanto, a maior probabilidade de DP, a magnitude dos mesmos, e a não garantia da estabilidade leva a que a troca do DV pelo DD seja justificada. A verificação do tratamento deverá ser feita regularmente e assim tornar possível corrigir desvios causados pelo TT, o que reafirma a relevância dos protocolos de IGRT não estarem confinados apenas às primeiras sessões de tratamento. Os erros sistemáticos deverão ser identificados e corrigidos no decorrer das primeiras frações de tratamento. Os valores associados aos erros interfração, intrafração, sistemáticos e aleatórios variou muito dentro da literatura. Isto também é um reflexo de que cada centro de RT tem os seus protocolos de posicionamento e IGRT. A IGRT tornou-se uma ferramenta fundamental para a otimização da RTE. A constatação de que cada serviço apresenta DP tão díspares entre si, leva a que seja fundamental que cada serviço avalie os DP dos seus pacientes, e assim possa criar protocolos de correção *online* ou *offline* mais específicos e adaptados às suas reais necessidades. Quanto mais conformacional for a técnica de tratamento, na qual o escalonamento da dose administrada ao volume alvo sem compromisso dos tecidos adjacentes estiver presente, maior será o benefício para o paciente. No entanto, apenas em tratamentos em que o posicionamento seja altamente reproduzível assim como a posição do volume alvo, poderá o paciente beneficiar do escalonamento da dose sem um aumento de complicações. Este estudo pretendia, avaliar o posicionamento e técnica de tratamento para os pacientes com TR. O DD apresentou menor magnitude de erros sistemáticos e aleatórios, no entanto os resultados em relação aos erros sistemáticos e aleatórios não apresentam diferenças estatisticamente significativas. A média dos DP é inferior com o DD, e o sentido CC apresenta diferenças estatisticamente significativas. Já em relação à técnica de tratamento (cada uma era dependente de um posicionamento) o Grupo 1 apresentou menor irradiação das cabeças femorais, com diferenças estatisticamente significativas. Para o ID, o Grupo 1 apresentou menor quantidade de volume irradiado

nas variáveis V_{5Gy} e V_{10Gy} e o Grupo 2 apresentou menor quantidade de volume irradiado nas variáveis com diferenças estatisticamente significativas apenas para a variável V_{20Gy} . O volume de ID é inferior no Grupo 1 em comparação com o Grupo 2. Já a dose média no ID e o volume de ID contido no PTV é inferior no Grupo 2.

Comparando diretamente os resultados deste estudo do Grupo 1 com resultados de outros estudos DD 3DCRT, ou seja, o mesmo posicionamento e técnicas diferentes, a técnica VMAT apresenta para todas as variáveis uma menor irradiação dos OAR e melhor irradiação do PTV.

Relativamente à irradiação do PTV, a amplitude da dose mínima é mais elevada para o Grupo 1 e este Grupo não apresenta pontos quentes na distribuição de dose.

Uma limitação deste trabalho foi o facto do protocolo de imagem ser 2D e não 3D. Desta forma, sendo o registo de imagem baseado na anatomia óssea do paciente, não permite que seja verificada a posição do volume alvo. Similarmente, também é importante conhecer as incertezas do posicionamento ao nível dos tecidos são adjacentes para assim se poder estimar o verdadeiro risco a que estes tecidos estarão sujeitos. O CBCT 3D como modalidade de verificação do posicionamento, permitiria uma melhor visualização do volume alvo e dos OAR. O facto de não terem sido sempre os mesmos técnicos de radioterapia a posicionar e a realizar o registo das imagens também deixa margem para imprecisões nos valores dos DP. Uma limitação dos estudos apresentados pela maioria dos autores assim como o estudo apresentado com este trabalho é que não foram realizadas imagens em todas as frações de tratamento para o cálculo dos DP, o que pode ter enviesado os resultados apresentados. A comparação entre os vários estudos também não é a ideal pois cada um apresenta diferentes sistemas de posicionamento/imobilização, recurso ou não a contraste para auxiliar na delimitação do intestino, preparação ou não vesical e retal, protocolos de IGRT e informações ao paciente sobre todo o processo de posicionamento e tratamento que não permitem realizar uma exata comparação direta dos resultados.

Após a concretização deste trabalho surgem ideias para futuras investigações, nomeadamente adquirir as imagens de verificação com CBCT 3D e assim ter a perceção da exata posição do volume alvo e os pacientes terem protocolos para a bexiga e reto. O impacto da preparação vesical e/ou retal deveria ser mais estudado. Seria importante alargar o estudo a um número superior de pacientes para assim alcançar uma maior aproximação à realidade dos resultados alcançados. Futuramente

pretende-se realizar a dosimetria para os 13 pacientes posicionados em DD com a técnica 3DCRT, e para os 13 pacientes posicionados em DV com a técnica VMAT e assim verificar a verdadeira influência de cada uma das técnicas. As técnicas de tratamento com que os pacientes são tratados no estudo não têm qualquer influência em termos de DP, pois estas são dependentes do tipo de decúbito, no entanto, o tipo de posicionamento influenciou os resultados relativamente à influência da técnica de tratamento no PTV e OAR. O facto de com o BB no DV o volume de ID, cólon e bexiga se deslocarem para uma região mais ventral, leva a que os resultados com VMAT ao nível destes OAR não sejam tão evidenciados.

6. Bibliografia

1. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol.* 2009;92(2):148-163. doi:10.1016/j.radonc.2009.06.027.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
3. Barret A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning.* 4th ed. Hodder Arnold; 2009.
4. Rosenberg I. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students.*; 2005. doi:10.1038/sj.bjc.6604224.
5. Brady LW. *Technical Basis of Radiation Therapy.*; 2006. doi:10.1007/3-540-35665-7.
6. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque J V., Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol.* 2001;58(2):105-120. doi:10.1016/S0167-8140(00)00260-7.
7. G. Czito B, G. Willett C. *Rectal Cancer - International Perspectives on Multimodality Management.* (Czito BG, Willett CG, eds.). Totowa, NJ: Humana Press; 2010. doi:10.1007/978-1-60761-567-5.
8. Frøseth TC, Strickert T, Solli KS, Salvesen Ø, Frykholm G, Reidunsdatter RJ. A randomized study of the effect of patient positioning on setup reproducibility and dose distribution to organs at risk in radiotherapy of rectal cancer patients. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):217. doi:10.1186/s13014-015-0524-3.
9. Sebag-Montefiore D, Bujko K, Valentini V. Rectal cancer multidisciplinary management: Evidences and future landscape. *Radiother Oncol.* 2009;92(2):145-147. doi:10.1016/j.radonc.2009.06.026.
10. Rajeev KR, Menon SS, Beena K, Holla R, Kumar RR, Dinesh M. A comparative study of set up variations and bowel volumes in supine versus prone positions of patients treated with external beam radiation for carcinoma rectum. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(4):937-941. doi:10.4103/0973-1482.138021.
11. Yamashita H, Takenaka R, Sakumi A, Haga A, Otomo K, Nakagawa K. Analysis of motion of the rectum during preoperative intensity modulated radiation therapy for rectal cancer using cone-beam computed tomography. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):2. doi:10.1186/s13014-014-0311-6.

12. Koelbl O, Vordermark D, Flentje M. The relationship between belly board position and patient anatomy and its influence on dose-volume histogram of small bowel for postoperative radiotherapy of rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2003;67(3):345-349. doi:10.1016/S0167-8140(03)00164-6.
13. Nijkamp J, de Jong R, Sonke JJ, van Vliet C, Marijnen C. Target volume shape variation during irradiation of rectal cancer patients in supine position: Comparison with prone position. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):285-292. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.007.
14. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martinez A a, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):176-183. doi:10.1016/S0360-3016(01)01820-X.
15. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque J V. The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1121-1135. doi:10.1016/S0360-3016(00)00518-6.
16. Van Herk M. Errors and Margins in Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):52-64. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.003.
17. Goldsworthy S, McGrail S. Prone belly board device training improves geometric setup accuracy in lower GI radiotherapy. *J Radiother Pract.* 2013;13(3):302-309. doi:10.1017/S1460396913000393.
18. Cranmer-Sargison G, Kundapur V, Tu D, Ternes S, Vachhrajani H, Sidhu NP. Using kV-kV and CBCT imaging to evaluate rectal cancer patient position when treated prone on a newly available belly board. *Med Dosim.* 2012;37(2):117-121. doi:10.1016/j.meddos.2011.02.002.
19. Allal AS, Bischof S, Nouet P. Impact of the "belly board" device on treatment reproducibility in preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkol.* 2002;178(5):259-262. doi:10.1007/s00066-002-0889-8.
20. Tournel K, De Ridder M, Engels B, et al. Assessment of Intrafractional Movement and Internal Motion in Radiotherapy of Rectal Cancer Using Megavoltage Computed Tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(3):934-939. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.032.
21. Drzymala M, Hawkins MA, Henrys AJ, Bedford J, Norman A, Tait DM. The effect of treatment position, prone or supine, on dose- Volume histograms for pelvic radiotherapy in patients with rectal cancer. *Br J Radiol.* 2009;82(976):321-327.

- doi:10.1259/bjr/57848689.
22. White R, Foroudi F, Sia J, Marr MA, Lim Joon D. Reduced dose to small bowel with the prone position and a belly board versus the supine position in neoadjuvant 3D conformal radiotherapy for rectal adenocarcinoma. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(2):120-124. doi:10.1002/jmrs.187.
 23. Wiesendanger-Wittmer EM, Sijtsema NM, Muijs CT, Beukema JC. Systematic review of the role of a belly board device in radiotherapy delivery in patients with pelvic malignancies. *Radiother Oncol.* 2012;102(3):325-334. doi:10.1016/j.radonc.2012.02.004.
 24. Roels S, Verstraete J, Haustermans K. Set-up verification on a belly-board device using electronic portal imaging. *J Radiother Pract.* 2007;6(2):73. doi:10.1017/S1460396907005092.
 25. The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers I of P and E in M. On target : ensuring geometric accuracy in radiotherapy. 2008:1-76. doi:BFCO(08)5.
 26. Allal AS, Bischof S, Nouet P. Impact of the "belly board" device on treatment reproducibility in preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkol.* 2002;178(5):259-262. doi:10.1007/s00066-002-0889-8.
 27. Xu F, Wang J, Bai S, et al. Detection of intrafractional tumour position error in radiotherapy utilizing cone beam computed tomography. *Radiother Oncol.* 2008;89(3):311-319. doi:10.1016/j.radonc.2008.08.003.
 28. Höcht S, Hammad R, Thiel HJ, et al. Recurrent Rectal Cancer within the Pelvis: A Multicenter Analysis of 123 Patients and Recommendations for Adjuvant Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkol.* 2004;180(1):15-20. doi:10.1007/s00066-004-1130-8.
 29. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) - Report 83. *J ICRU.* 2010;10(2):1-58. doi:10.1093/jicru/ndq025.
 30. Brady LW, H.-P. H, Molls M. *New Technologies in Radiation Oncology.* (Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A-L, eds.). Berlin: Springer; 2006.
 31. Zehn W, M.D., Thompson R, Etc. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT): The Radiation Oncologist' s perspective. *Med Dosim.* 2002;27(2):155-159.
 32. Bortfeld T, Schmidt-Ullrich R, De Neve W, Wazer DE. *Image-Guided IMRT.* 1st ed. (Heilmann U, ed.). Berlin: Springer; 2006.

33. Richetti A, Fogliata A, Clivio A, et al. Neo-adjuvant chemo-radiation of rectal cancer with volumetric modulated arc therapy: summary of technical and dosimetric features and early clinical experience. *Radiat Oncol.* 2010;5:14. doi:10.1186/1748-717X-5-14.
34. Glynne-Jones R, Harrison M, Hughes R. Challenges in the neoadjuvant treatment of rectal cancer: Balancing the risk of recurrence and quality of life. *Cancer/Radiotherapie.* 2013;17(7):675-685. doi:10.1016/j.canrad.2013.06.043.
35. Ippolito E, Mertens I, Haustermans K, Gambacorta MA, Pasini D, Valentini V. IGRT in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1317-1324. doi:10.1080/02841860802256459.
36. Kim JY, Kim DY, Kim TH, et al. Intensity-modulated radiotherapy with a belly board for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(4):373-379. doi:10.1007/s00384-006-0166-x.
37. Arbea L, Ramos L, Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol.* 2010;5(1):17. doi:10.1186/1748-717X-5-17.
38. Combs SE, Lu JJ, Lee NY, Lu JJ. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy.* Vol D.; 2015.
39. Delaini GG. *Rectal Cancer, New Frontiers in Diagnosis, Treatment and Rehabilitation.* (Springer, ed.). Italy; 2005.
40. Valentini V, Beets-Tan R, Borrás JM, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):449-474. doi:10.1016/j.radonc.2008.05.022.
41. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107.Available.
42. McHugh SM, O'Donnell J, Gillen P. Genomic and oncoproteomic advances in detection and treatment of colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2009;7:36. doi:10.1186/1477-7819-7-36.
43. Kasztelan-Szczerbińska B, Cichoz-Lach H, Słomka M. Colorectal cancer as a health care problem: evaluation of the current diagnostic options. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(4):224-227. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351613063\nhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00323772&id=doi:&atitle=Colorectal+cancer+as+a+health+care+problem:+Evaluation+of+the+c>

urrent+diagnostic+options&stitle=.

44. Mahmoud N, Rombeau J, Ross H, Fry R. *Chapter 48 - Colon and Rectum. In: Townsend CM. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* 17 th. Elsevier; 2004.
45. Schwartz RN, Blanke CD, Pesko LJ. Targeted therapies in the treatment of colorectal cancer: what managed care needs to know. *Suppl to J Manag Care Pharm.* 2004;10(October):1-20.
46. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1296-1310. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.098.
47. Wolpin BM, Meyerhardt J a., Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(3):168-185. doi:10.3322/canjclin.57.3.168.
48. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Chapter 91 Gastrointestinal Tract Cancer. In: Harrison`s Principles of Internal Medicine.* Vol 1. 18 th.; 2011. doi:10.1016/S1046-2023(16)30494-7.
49. Wong RKS, Berry S, Spithoff K, et al. Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer: an updated practice guideline. *Clin Oncol.* 2010;22(4):265-271. doi:10.1016/j.clon.2010.03.002.
50. Hoskin P, Goh V. *Radioterapy in Practice - Imaging.* 1st ed. Oxford: Oxford University Express; 2010.
51. Gwynne S, Webster R, Adams R, Mukherjee S, Coles B, Staffurth J. Image-guided Radiotherapy for Rectal Cancer - A Systematic Review. *Clin Oncol.* 2012;24(4):250-260. doi:10.1016/j.clon.2011.07.012.
52. Kundapur V, Cranmer-Sargison G, Vachhrajani H, Park-Somers E, Kriegler S. Evaluating QUANTEC small bowel dose-volume guidelines for rectal cancer patients treated using a couch top inclined belly board. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2014;45(3):218-222. doi:10.1016/j.jmir.2014.03.093.
53. E Ellen Kapiteijn., Corrie A.M. Marijnen., Iris D. Nagtegaal., Hein Putter. WHST. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-646.
54. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9666):811-820. doi:10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
55. Janjan N, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders

- to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001;24(2):107-112. doi:10.1097/00000421-200104000-00001.
56. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-1740. doi:10.1056/NEJMoa040694.
 57. Bosset J-F, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;11(355):1114-1123. doi:10.1056/NEJMoa060829.
 58. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: pooled analysis of 10 cohort studies. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2004;96(13):1015-1022. doi:10.1093/jnci/djh185.
 59. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):773-783. doi:10.1016/S1470-2045(07)70245-0.
 60. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):906-916. doi:10.1093/jnci/dji164.
 61. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541-1549. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x.
 62. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):673-688. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.003.
 63. Yoon SM, Kim DY, Kim TH, et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1167-1172. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.047.
 64. Van der Voort van Zijp J, Hoekstra HJ, Basson MD. Evolving management of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):3956-3967. doi:10.3748/wjg.14.3956.
 65. Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13(28):3799-3805. doi:10.3748/wjg.v13.i28.3799.
 66. Lewis R. Management of colorectal cancers. *Qual Saf Heal Care*.

- 2004;13(5):400-404. doi:10.1136/qshc.2004.011817.
67. Leslie A SR. Management of colorectal cancer. *Postgr Med J*. 2002;78:473-479. doi:10.12703/P6-108.
 68. Hobbs FDR. The role of primary care early diagnosis and referral guidelines population screening in primary care. *October*. 2000;321(7268):1068-1070.
 69. Scheer MGW, Sloots CEJ, Van der Wilt GJ, Ruers TJM. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1829-1835. doi:10.1093/annonc/mdn398.
 70. Pimentel N. *Introdução À Radioterapia*. Lisboa; 2017.
 71. World Health Organization. *Radiotherapy Risk Profile*. Vol 49.; 2010.
 72. Pimentel N. *Workflow radiooncology*. 2017.
 73. International Commission on Radiation Units and Measurements. *ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. ICRU. Betshda; 1993. <http://jicru.oxfordjournals.org/>.
 74. International Commission on Radiation Units and Measurements. *ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)*. ICRU. Betshda; 1999. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:ICRU+Report+62#4>.
 75. Karangelis G. 3D simulation of external beam radiotherapy. 2004. <http://elib.tu-darmstadt.de/diss/000557> \n <http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/557> \n http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/557/1/GK_Diss_Part1.PDF.
 76. Nijkamp J, de Jong R, Sonke JJ, van Vliet C, Marijnen C. Target volume shape variation during irradiation of rectal cancer patients in supine position: Comparison with prone position. *Radiother Oncol*. 2009;93(2):285-292. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.007.
 77. Nijkamp J, de Jong R, Sonke JJ, Remeijer P, van Vliet C, Marijnen C. Target volume shape variation during hypo-fractionated preoperative irradiation of rectal cancer patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(2):202-209. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.022.
 78. Lin J, Tsai J, Chen L, Li M, Liu W. Compared planning dosimetry of TOMO , VMAT and IMRT in rectal cancer with different simulated positions. *Oncotarget, Adv Publ*. 2017:1-10. doi:10.18632/oncotarget.14923.
 79. Bosset JF, Meneveau N, Pavy JJ. Les complications intestinales tardives de la

- radiothérapie adjuvante des cancers rectaux. *Cancer/Radiothérapie*. 1997;1((6)):770-774. papers2://publication/uuid/DD7454BF-6C2B-4640-8AD1-0D723FE08ABD.
80. Gilhuijs KGA, van de Ven PJH, van Herk M. Automatic three-dimensional inspection of patient set up in radiation therapy using portal images, simulator, and computed tomography data. *Med Phys*. 1996;23(3):389-399.
 81. Magalhães E. *Radioterapia Guiada Por Imagem*. Lisboa; 2017.
 82. 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;47(3):825-839. doi:10.1016/S0360-3016(00)00476-4.
 83. Magalhães E. *Radioterapia Adaptativa (ART): A Evolução Natural Da Prática Em Rotina Da IGRT.*; 2017.
 84. Guan H, Yin F-F, Kim JH. Accuracy of inhomogeneity correction in photon radiotherapy from CT scans with different settings. *Phys Med Biol*. 2002;47(17):402. doi:10.1088/0031-9155/47/17/402.
 85. Korreman S, Rasch C, McNair H, 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;94(2):129-144. doi:10.1016/j.radonc.2010.01.004.
 86. Vorwerk H, Liersch T, Rothe H, et al. Gold markers for tumor localization and target volume delineation in radiotherapy for rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkol*. 2009;185(2):127-133. doi:10.1007/s00066-009-1928-5.
 87. Briggs G. *Towards Safer Radiotherapy*. London; 2008.
 88. European Commission. *Radiation Protection - General Guidelines on Risk Management in External Beam Radiotherapy*. Luxembourg; 2015. doi:10.2833/667305.
 89. Zhu S, Mizowaki T, Norihisa Y. 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 Clin Oncol*. 2008;13(1):54-61. doi:10.1007/s10147-007-0724-4.
 90. Laughlin PWM, Ygodá A, Sahijdak W, et al. The effect of patient position and treatment technique in conformal treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):407-413.

91. Kasaba M, Faj D, Smilovi D. Verification of the Patient Positioning in the Bellyboard Pelvic Radiotherapy. 2008;32:211-215.
92. Kasabasic M, Faj D, Smilovic Radojcic D, Svabic M, Ivkovic A, Jurkovic S. Verification of the patient positioning in the bellyboard pelvic radiotherapy. *Coll Antropol.* 2008;32 Suppl 2:211-215.
93. Bujko K, Czuchraniuk P, Zolciak A, Kukolowicz P, Kepka L, Bielik A. The potential impact of the tension of the pelvic muscles on set-up errors in radiotherapy for pelvic malignancies. *Acta Oncol.* 2004;43(0284-186X (Print)):740-743. doi:10.1080/02841860512331336635.
94. Shang J, Kong W, Wang Y, Ding Z, Yan G, Zhe H. VMAT planning study in rectal cancer patients. *Radiat Oncol.* 2014;9(1):219. doi:10.1186/s13014-014-0219-1.
95. Barton M, Duchesne G, Fogarty G, Etc. *Clinicians Guide to Radiation Oncology.* (Barton M, ed.). Sydney; 2002.
96. Carter HE, Martin A, Schofield D, et al. A decision model to estimate the cost-effectiveness of intensity modulated radiation therapy (IMRT) compared to three dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) in patients receiving radiotherapy to the prostate bed. *Radiother Oncol.* 2014;112(2):187-193. doi:10.1016/j.radonc.2014.03.020.
97. Dias J, Jaganathan R, Petrovic S. Determining the number of beams in 3D conformal radiotherapy: a classification approach. *Procedia Technol.* 2013;9:958-967. doi:10.1016/j.protcy.2013.12.107.
98. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One.* 2016:1-17. doi:10.1371/journal.pone.0154499.
99. IAEA. *IAEA Human Health Series 31 - Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy.*; 2016. doi:10.1038/sj.bjc.6604224.
100. Do Carmo Lopes M. Um século de Terapia com radiação. *Gaz da Física.* 2007:14-29. http://nautilus.fis.uc.pt/gazeta/revistas/30_1/vol30_fasc1_Art03.pdf.
101. Teixeira N. Da Radioterapia conformacionada à IMRT. 2017:1-5.
102. Yong JHE, Beca J, MCGowan T, Bremner KE, Warde P, Hoch JS. Cost-effectiveness of Intensity-modulated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Clin Oncol.* 2012;24(7):521-531. doi:10.1016/j.clon.2012.05.004.
103. Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder C. *Radiation Oncology An Evience-*

- Based Approach.* (J. Lu J, W. Brady L, eds.). Berlin: Springer; 2008. doi:DOI 10.1007 / 978-3-540-77385-6.
104. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):907-916. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.12.056.
 105. Hartford AC, Galvin JM, Beyer DC, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT). *Am J Clin Oncol.* 2012;35(6):612-617. doi:10.1097/COC.0b013e31826e0515.
 106. Meyer J. *IMRT IGRT SBRT Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy.* (Meyer JL, Hinkelbein W, eds.). San Francisco: Karger; 2007.
 107. Ruben JD, Davis S, Evans C, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1530-1536. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.046.
 108. Hall EJ, Wu C. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):83-88. doi:10.1016/S0360-3016(03)00073-7.
 109. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys.* 2008;35(1):310-317. doi:10.1118/1.2818738.
 110. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol.* 2011;84(1007):967-996. doi:10.1259/bjr/22373346.
 111. Abbas AS, Moseley D, Kassam Z, Kim SM, Cho C. Volumetric-modulated arc therapy for the treatment of a large planning target volume in thoracic esophageal cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2013;14(3):4269.
 112. Tamponi M, Poggiu A, Dedola M, et al. Random and systematic set-up errors in three-dimensional conformal radiotherapy - Impact on planning target volume margins: The experience of the Radiation Oncology Centre of Sassari. *J Radiother Pract.* 2014;13(2):166-179. doi:10.1017/S1460396913000204.
 113. Chong I, Hawkins M, Hansen V, et al. Quantification of organ motion during chemoradiotherapy of rectal cancer using cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):431-438. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.060.
 114. Chen RC, Mamon HJ, Ancukiewicz M, et al. Dose-volume effects on patient-reported acute gastrointestinal symptoms during chemoradiation therapy for

- rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e513-e517. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.013.
115. Gunnlaugsson A, Kjellén E, Nilsson P, Bendahl PO, Willner J, Johnsson A. Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2007;46(7):937-944. doi:10.1080/02841860701317873.
116. Zwahlen DR, Bischoff LI, Gruber G, Sumila M, Schneider U. Estimation of second cancer risk after radiotherapy for rectal cancer: comparison of 3D conformal radiotherapy and volumetric modulated arc therapy using different high dose fractionation schemes. *Radiat Oncol.* 2016;11(1):149. doi:10.1186/s13014-016-0723-6.