



**Instituto Politécnico de Lisboa**

**Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Lisboa**



**Mestrado em Radioterapia**

**Avaliação da distribuição de dose em doentes com cancro da  
mama: cobertura e homogeneidade no volume alvo e dose nos  
órgãos de risco**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Radioterapia

Mestranda: Adriana Ferreira Rosão

Orientadora: Professora Coordenadora Fátima Monsanto

Co-orientadora: Engenheira Ana Pinheiro

Lisboa, Dezembro de 2012

**Instituto Politécnico de Lisboa**  
**Escola Superior de Tecnologias de Saúde de Lisboa**

**Mestrado em Radioterapia**

**Avaliação da distribuição de dose em doentes com cancro da  
mama: cobertura e homogeneidade no volume alvo e dose nos  
órgãos de risco**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Radioterapia

Mestranda: Adriana Ferreira Rosão

Orientadora: Professora Coordenadora Fátima Monsanto

Co-orientadora: Engenheira Ana Pinheiro

Presidente do Júri: Professor Doutor Miguel Brito – Prof. Adjunto da ESTeSL;

Arguente: Doutora Miriam Zarza – Assistente Hospitalar do IPOFG de Lisboa

Arguente: Mestre Carina Isabel Marques Coelho – Assistente do 1º Triénio da ESTeSL;

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

Lisboa, Dezembro de 2012

---

## **Copyright**

Autorizo os direitos de copyright da presente tese de mestrado, denominada “Avaliação da distribuição de dose em doentes com cancro da mama: cobertura e homogeneidade no volume alvo e dose nos órgãos de risco”. A Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa tem o direito perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, bem como de divulgar o seu conteúdo através de repositórios científicos, com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor. No entanto, todos os direitos são reservados à ESTeSL, e nenhuma parte desta investigação pode ser reproduzida ou transmitida por quaisquer meios (eletrónico ou mecânico, incluindo fotocópia e gravação) ou arquivada em qualquer sistema ou banco de dados sem autorização da referida instituição.

## **Agradecimentos**

A realização deste projeto de investigação só foi possível graças ao esforço e colaboração de pessoas e instituições que, direta ou indiretamente, contribuíram para a sua concretização.

Quero agradecer, em especial, à minha orientadora, a Professora Coordenadora Fátima Monsanto, pelo apoio, incentivo, disponibilidade, orientação prestados e pela partilha de conhecimentos, contribuindo significativamente para o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço à Engenheira Ana Pinheiro, minha co-orientadora, toda a ajuda e orientação, no decorrer deste trabalho.

Quero, deste modo, também dirigir uma palavra de apreço à Dra. Inmaculada Maldonado, diretora do Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, pela autorização concedida para a recolha de dados, bem como o seu contributo para a interpretação das estruturas anatómicas.

Um especial agradecimento a todos os profissionais deste Serviço, e, em especial, a todos os membros da física/dosimetria, pelo acolhimento, colaboração, disponibilidade demonstrados e pela partilha constante de saberes.

À D. Violante, pela disponibilização dos dados da amostra de doentes, da base de dados, necessários para a realização deste estudo.

Estou grata à Professora Elizabete Carolino, pelo seu contributo no tratamento dos dados estatísticos.

Um obrigado a todos os docentes deste Mestrado em Radioterapia, por possibilitarem a estimulação das capacidades e conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação, possibilitando o desenvolvimento de novas competências, bem como, por inculcarem a importância da formação contínua para a realização da minha atividade, enquanto profissional na área da Radioterapia e da Investigação em Portugal.

Agradeço à minha família pelos valores e princípios que me transmitiram ao longo da vida, o amor incondicional, incentivo, compreensão e apoio que me foi dedicado, bem como a oportunidade que me concederam de realizar este Mestrado.

Cabe-me ainda agradecer a todos os meus amigos, em especial, à Patrícia e ao Tiago, pelo encorajamento e apoio prestados, ao longo de todo o mestrado. Todos, de um modo geral, contribuíram, para que fosse possível a conclusão desta tese, uns através de apoio moral e palavras de incentivo, outros partilhando conselhos, sabedoria e experiência profissional. A todos um Muito Obrigado!

## **Resumo**

**Introdução:** A maioria das mulheres, que realizam radioterapia após cirurgia conservadora da mama, são jovens e têm um bom prognóstico, pelo que é importante considerar os riscos do tratamento.

**Objetivo:** Avaliar retrospectivamente os planeamentos dosimétricos, de doentes de cancro da mama, relativamente à cobertura e homogeneidade do volume alvo, e dose nos OAR's.

**Materiais e Métodos:** Em 48 doentes, foi estudada a distribuição de dose através da análise da cobertura do *Planning Target Volume* (PTV) e  $PTV_{boost}$ , pela isodose de 95%, do cálculo dos Índices de Conformidade (IC), Uniformidade (IU) e Homogeneidade (IH), e dos parâmetros dosimétricos nos OAR (pulmões, coração, medula e mama contralateral). Foi também investigada a influência da lateralidade e do tamanho da mama.

**Resultados:** Apenas 22 doentes tiveram uma cobertura adequada do PTV, enquanto no  $PTV_{boost}$  foi bastante boa. Os valores dos índices foram: IC ( $1.41 \pm 0.19$  e  $3.45 \pm 1.12$ ); IU ( $63.78 \pm 8.76\%$  e  $98.26 \pm 4.27\%$ ); e IH ( $42.17 \pm 21.36\%$  e  $7.12 \pm 2.42\%$ ), para o PTV e  $PTV_{boost}$ , respetivamente. Na avaliação dos OAR, a maioria das doentes cumpriu os limites de dose recomendados. Algumas excederam a dose média ( $D_{média}$ ) e  $V_{30}$  no pulmão, ou receberam uma elevada dose na mama contralateral. Foram encontradas diferenças para o  $IC_{PTV}$ , relativamente ao tamanho da mama, enquanto a lateralidade do tumor apenas influenciou a  $D_{média}$  no coração.

**Conclusão:** Da análise deste estudo, a maioria das doentes obteve uma cobertura inadequada do PTV, mas adequada para o  $PTV_{boost}$ . O IC não foi considerado um bom preditor da cobertura do alvo. O IH é um bom indicador da variação de dose no alvo e, combinado com o IU permite uma avaliação mais eficaz da homogeneidade na distribuição de dose. Para a maioria dos parâmetros dose-volume dos OAR, os limites de tolerância não foram excedidos, pelo que existe uma baixa probabilidade de complicações.

**Palavras-chave:** Cancro da Mama, Cobertura do Alvo, Homogeneidade, Órgãos de Risco e Efeitos Secundários.

## **Abstract**

**Introduction:** Most women who performed radiotherapy after conservative breast surgery are young and have a good prognosis, so it is important to consider the risks of the treatment.

**Purpose:** To evaluate retrospectively the dosimetric plans for breast cancer patients, with respect to the coverage and homogeneity of the target, and doses to the OAR.

**Materials and Methods:** In a sample of 48 patients, it was studied the dose distribution through the evaluation of Planning Target Volume (PTV) and PTV<sub>boost</sub> coverage, by the 95% isodose, the calculation of the Conformity (CI), Uniformity (UI) and Homogeneity (HI) Indexes, and the analysis of dosimetric parameters for the OAR (lungs, heart, spinal cord and contralateral breast). It was also investigated the influence of breast laterality and size.

**Results:** Only 22 patients had an adequate coverage of PTV, while in PTV<sub>boost</sub> was very good. The indexes values were: CI ( $1.41 \pm 0.19$  and  $3.45 \pm 1.12$ ); UI ( $63.78 \pm 8.76\%$  and  $98.26 \pm 4.27\%$ ); and HI ( $42.17 \pm 21.36\%$  and  $7.12 \pm 2.42\%$ ) for PTV and PTV<sub>boost</sub>, respectively. Evaluating the OAR, the majority of patients complied with the recommended dose limits. Some exceeded the mean dose ( $D_{\text{mean}}$ ) and  $V_{30}$  for the lung, or received a high dose in the contralateral breast. It was found significant differences in  $CI_{\text{PTV}}$ , according to breast size, while the tumor laterality only influenced the  $D_{\text{mean}}$  in the heart.

**Conclusion:** From this study analysis most patients had an inadequate coverage of the PTV, but it was adequate for PTV<sub>boost</sub>. CI was not considered a good predictor of the target's coverage. The HI was a good indicator of dose variation within the target and, complemented with UI, provides an effective evaluation of the homogeneity in the dose distribution. The majority of the dose-volume parameters were not exceeded; therefore there is a low probability of complications.

**Keywords:** Breast Cancer, Target Coverage, Homogeneity, Organs At Risk and Side Effects.

## **Índice Geral**

---

<b>Copyright</b> .....	i
<b>Agradecimentos</b> .....	ii
<b>Resumo</b> .....	iv
<b>Abstract</b> .....	v
<b>Índice Geral</b> .....	vi
<b>Índice de Tabelas</b> .....	ix
<b>Índice de Figuras</b> .....	xiii
<b>Lista de Siglas e Abreviaturas</b> .....	xiv
<b>1. Introdução</b> .....	1
1.1. Contextualização do problema e pertinência do estudo .....	1
<b>2. Enquadramento Teórico</b> .....	5
2.1. Epidemiologia no Cancro da mama .....	5
2.2. Papel da Radioterapia no tratamento do cancro da mama .....	6
2.3. Uso da Radioterapia 3D Conformacional no cancro da mama .....	7
2.3.1. Vantagens em relação às técnicas convencionais .....	7
2.3.2. Definição de volumes segundo os ICRUs 50 e 62 .....	9
2.3.3. Planeamento e tratamento de Tumores de mama .....	12
2.3.4. Heterogeneidade na distribuição de dose: técnicas de otimização .....	14
2.3.5. Histograma Dose-Volume para a avaliação da distribuição de dose .....	17
2.3.6. Avaliação da cobertura do volume alvo e da homogeneidade de dose .....	18
2.4. Órgãos de Risco .....	21
2.4.1. Definição de Órgãos de Risco .....	21
2.4.2. Tolerância dos OAR .....	22
2.4.3. Efeitos Secundários do tratamento de radioterapia .....	24
2.5. Análise Estatística no SPSS .....	29

<b>3. Metodologia</b> .....	37
3.1. Objetivos .....	37
3.2. Procedimentos realizados durante o tratamento .....	38
3.2.1. Planeamento do set-up dos doentes .....	38
3.2.2. Definição dos volumes para o tratamento .....	38
3.2.3. Planeamento do tratamento no TPS .....	39
3.2.4. Administração do tratamento aos doentes .....	41
3.3. Características da amostra .....	41
3.4. Avaliação dos Parâmetros dosimétricos .....	43
3.4.1. Análise da cobertura dos volumes alvo pela Isodose 95% .....	43
3.4.2. Cálculo da conformidade e homogeneidade no volume alvo .....	44
3.4.3. Avaliação da irradiação dos OAR através dos parâmetros do HDV .....	45
3.4.3.1. Pulmões .....	46
3.4.3.2. Coração .....	46
3.4.3.3. Medula .....	46
3.4.3.4. Mama contralateral .....	47
<b>4. Resultados</b> .....	49
4.1. Análise da cobertura dos volumes alvo pela Isodose 95% .....	50
4.1.1. Relação entre a cobertura e a lateralidade do tumor .....	50
4.1.2. Relação entre a cobertura e o tamanho da mama.....	52
4.1.3. Análise conjunta da cobertura dos volumes alvo.....	54
4.2. Análise da conformidade e homogeneidade no volume alvo .....	55
4.2.1. Relação entre os Índices e a lateralidade do tumor.....	55
4.2.2. Relação entre os Índices e o tamanho da mama .....	58
4.2.3. Análise dos resultados dos Índices .....	60
4.3. Avaliação da irradiação dos OAR através dos parâmetros do HDV .....	65

4.3.1. Pulmões .....	65
4.3.2. Coração .....	70
4.3.3. Medula .....	73
4.3.4. Mama contralateral .....	76
<b>5. Discussão de Resultados .....</b>	<b>77</b>
5.1. Cobertura da isodose dos 95% e conformidade ao PTV .....	77
5.2. Homogeneidade e uniformidade da dose no alvo .....	84
5.3. Avaliação dos OAR: parâmetros dose-volume e risco de complicações .....	88
5.3.1. Irradiação Pulmonar .....	88
5.3.2. Irradiação Cardíaca .....	94
5.3.3. Irradiação da Medula .....	99
5.3.4. Irradiação da Mama contralateral e o risco de tumores secundários .....	101
5.4. Influência da lateralidade na distribuição de dose .....	103
5.5. Influência do tamanho da mama na distribuição de dose .....	105
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>109</b>
<b>7. Referencias Bibliográficas .....</b>	<b>115</b>

## Índice de Tabelas

Tabela 2.1: Classificação do poder discriminante do modelo de regressão, de acordo com a área abaixo da curva ROC .....	35
Tabela 3.1: Características dos doentes da amostra .....	42
Tabela 3.2: Parâmetros avaliados para o PTV e PTV <sub>boost</sub> .....	43
Tabela 4.1: Parâmetros de dose-volume analisados para o PTV .....	49
Tabela 4.2: Parâmetros de dose-volume analisados para o PTV <sub>boost</sub> .....	49
Tabela 4.3: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o V <sub>95%PTV</sub> e V <sub>95%PTVb</sub> , de acordo com a lateralidade .....	50
Tabela 4.4: Medidas descritivas para o V <sub>95%PTV</sub> , de acordo com a lateralidade.....	51
Tabela 4.5 Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para o V <sub>95%PTV</sub> , de acordo com a lateralidade .....	51
Tabela 4.6: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o V <sub>95%PTVb</sub> , de acordo com a lateralidade.....	51
Tabela 4.7 - Discriminação das doentes por tamanho da mama (V <sub>PTV</sub> ) .....	52
Tabela 4.8: Resultados dos testes de ajustamento, de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o V <sub>95%PTV</sub> e V <sub>95%PTVb</sub> , de acordo com o tamanho da mama.....	53
Tabela 4.9: Medidas descritivas para o V <sub>b95%</sub> , de acordo com o tamanho da mama.....	53
Tabela 4.10: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para o V <sub>95%PTV</sub> , de acordo com o tamanho da mama.....	53
Tabela 4.11: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o V <sub>95%PTVb</sub> , de acordo com o tamanho da mama.....	54
Tabela 4.12: Análise da cobertura do PTV e PTV <sub>boost</sub> , pela Isodose do 95%, na soma dos planos .....	54

Tabela 4.13: Índices analisados na distribuição de dose.....	55
Tabela 4.14: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para os Índices, de acordo com a lateralidade .....	56
Tabela 4.15: Medidas descritivas para os Índices, relativamente à lateralidade.....	56
Tabela 4.16: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os índices, de acordo com a lateralidade .....	57
Tabela 4.17: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o $IU_{PTVb}$ e $IH_{PTV}$ , de acordo com a lateralidade .....	58
Tabela 4.18: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para os Índices, de acordo com o tamanho da mama .....	58
Tabela 4.19: Medidas descritivas, para os Índices, de acordo com o tamanho da mama .....	59
Tabela 4.20: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os Índices, de acordo com o tamanho da mama .....	59
Tabela 4.21: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o $IU_{PTVb}$ e $IH_{PTV}$ , de acordo com o tamanho da mama.....	60
Tabela 4.22: Resultados da área abaixo da curva para a capacidade do ICPTV, em prever a cobertura do PTV pela isodose dos 95% .....	63
Tabela 4.23: Parâmetros de dose-volume avaliados nos pulmões, em doentes de mama esquerda .....	65
Tabela 4.24: Parâmetros de dose-volume avaliados nos pulmões, em doentes de mama direita .....	66
Tabela 4.25: Medidas descritivas e resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os Índices, de acordo com o tamanho da mama .....	67
Tabela 4.26: Medidas descritivas para os pulmões, de acordo com a lateralidade.....	67

Tabela 4.27: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os pulmões, de acordo com a lateralidade .....	67
Tabela 4.28: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para os pulmões, de acordo com o tamanho da mama.....	68
Tabela 4.29: Medidas descritivas para os pulmões, de acordo com o tamanho da mama .....	68
Tabela 4.30: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os pulmões, de acordo com o tamanho da mama .....	69
Tabela 4.31: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o Pulmão total, de acordo com o tamanho da mama.....	69
Tabela 4.32: Parâmetros de dose-volume avaliados no coração, de acordo com a lateralidade do tumor .....	70
Tabela 4.33: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o coração, de acordo com a lateralidade .....	71
Tabela 4.34: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o coração, de acordo com a lateralidade .....	71
Tabela 4.35: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o coração, em mamas esquerdas, de acordo com o tamanho da mama.....	71
Tabela 4.36: Medidas descritivas para coração, em mamas esquerdas, de acordo com o tamanho da mama .....	72
Tabela 4.37: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para coração, em mamas esquerdas, de acordo com o tamanho da mama.....	72
Tabela 4.38: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o coração, em mamas direitas, de acordo com o tamanho da mama.....	72

Tabela 4.39: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para coração, em mamas direitas, de acordo com o tamanho da mama .....	73
Tabela 4.40: Parâmetros de dose-volume avaliados na medula, de acordo com a lateralidade do tumor .....	73
Tabela 4.41: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para a medula, de acordo com a lateralidade .....	74
Tabela 4.42: Medidas descritivas para a medula, de acordo com a lateralidade .....	74
Tabela 4.43: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para a medula, de acordo com a lateralidade .....	74
Tabela 4.44: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para a medula, de acordo com o tamanho da mama .....	75
Tabela 4.45: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para a medula, de acordo com o tamanho da mama .....	75
Tabela 4.46: Isodoses que atingem a mama contralateral, de acordo com a lateralidade e tamanho da mama .....	76
Tabela 5.1: Comparação dos parâmetros de dose-volume obtidos para o Pulmão, com a literatura para o risco de efeitos secundários .....	90
Tabela 5.2: Comparação dos parâmetros de dose-volume avaliados no coração, com a literatura para o risco de efeitos secundários .....	96
Tabela 5.3: Comparação dos parâmetros de dose-volume avaliados na medula, com a literatura para o risco de efeitos secundários .....	100

## **Índice de Figuras**

Figura 2.1: Representação de uma curva de ROC .....	35
Figura 4.1: Diagrama de dispersão para verificação da correlação entre as variáveis $V_{95\%_{PTV}}$ e o $IC_{PTV}$ .....	61
Figura 4.2: Curva Característica de Operação do Recetor (ROC) para o $IC_{PTV}$ como preditor da cobertura do PTV pela isodose dos 95% .....	62
Figura 4.3: Diagrama de dispersão para verificação da correlação entre as variáveis $V_{95\%_{PTVboost}}$ e o $IC_{PTVb}$ .....	63
Figura 5.1: Representação de 4 possíveis conformações para as quais o IC é igual a 1...83	

## Lista de Siglas e Abreviaturas

2D - Duas dimensões

3D - Tridimensional

3D-CRT - *3D Conformational Radiotherapy* (Radioterapia 3D-Conformacional)

ALARA - *As Low As Reasonable Achievable* (Tão baixo como razoavelmente possível)

APBI - *Accelerated Partial-Breast Irradiation* (Irradiação acelerada parcial da mama)

BEV - *Beam's Eye View* (Vista Ótica do feixe)

BRCA1 – *Breast Cancer 1*

BRCA2 – *Breast Cancer 2*

CTV - *Clinical Target Volume* (Volume Clínico de Tratamento)

DIBH - *Deep Inspiration Breath-Hold* (Inspiração profunda com suspensão da respiração)

$D_{\text{média}}$  - Dose média

$D_{\text{máx}}$  - Dose máxima

DRR - *Digitally Reconstructed Radiograph* (Radiografia Reconstruída Digitalmente)

EBCTCG - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer

FIF - *Field-in-field*

Gy - Gray

HDV - Histograma Dose-volume

IC - Índice de Conformidade

ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements

IGRT - *Image-Guided Radiation Therapy* (Radioterapia Guiada por Imagem)

IH - Índice de Homogeneidade

IMRT - *Intensity Modulated Radiotherapy* (Radioterapia de Intensidade Modelada)

ITV - *Internal Target Volume* (Volume Interno do Alvo)

IU - Índice de Uniformidade

LADCA - *Left anterior descending coronary artery* (parte anterior esquerda da artéria coronária descendente)

MC - Mama Contralateral

MLC - *Multileaf Collimator* (Colimador Multilâminas)

MV - Megavoltagem

OAR - *Organ at Risk* (Órgãos de risco)

p53 - *Protein 53 or tumor protein 53*

PET - *Positron Emission Tomography* (Tomografia de Emissão de positrões)

PRV - *Planning Organ at Risk Volume* (Volume de Planeamento do Órgãos de Risco)

PTV - *Planning Target Volume* (Volume de Planeamento do Alvo)

PTV<sub>boost</sub> - *Planning Target Volume* do boost (Volume de Planeamento do Alvo para o boost)

QT<sub>adj</sub> - Quimioterapia adjuvante

QT<sub>neo</sub> - Quimioterapia neoadjuvante

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

ROC - *Receiver Operating Characteristic* (Característica de Operação do Recetor)

SD - *Standard Deviation* (Desvio padrão)

SPECT - *Single-Photon Emission Computed Tomography* (Tomografia por Emissão de Fóton Simples)

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

TC - Tomografia Computorizada

TD<sub>5/5</sub> - (Tolerance Dose) Dose de tolerância para os tecidos normais, em que há um risco de 5% de complicações aos 5 anos

TD<sub>50/5</sub> - (Tolerance Dose) Dose de tolerância para os tecidos normais, em que há um risco de 50% de complicações aos 5 anos

TPS - *Treatment Planning System* (Sistema de Planeamento do Tratamento)

V<sub>PTV</sub> - Volume do PTV

V<sub>PTV boost</sub> - Volume do PTV do boost

## **1.Introdução**

### **1.1. Contextualização do problema e pertinência do estudo**

O cancro da mama é um dos tumores de maior incidência e uma das principais causas de morte, por cancro, nas mulheres, em todo o mundo<sup>1-3</sup>. Devido aos programas de rastreio, os tumores são detetados em estadios iniciais, com tamanho reduzido e sem quaisquer gânglios positivos, pelo que a taxa de mortalidade por cancro da mama, tem diminuído, em vários países<sup>2</sup>. A radioterapia é a modalidade de tratamento standard após a cirurgia, sendo efetiva no cancro da mama, em estadios precoces, e resultando numa redução de 2/3 da recidiva local de cancro e da taxa de mortalidade por cancro da mama<sup>4-7</sup>.

A grande maioria das mulheres, que realizam radioterapia após cirurgia conservadora da mama, são relativamente jovens, têm um bom prognóstico e elevada probabilidade de sobrevivência livre da doença, pelo que é importante ter em consideração, o risco de recorrência tumoral, bem como a morbilidade induzida pela radiação<sup>3,8</sup>. Assim, uma longa esperança média de vida, após o diagnóstico e tratamento do cancro da mama é um grande desafio, visto as complicações relacionadas com o tratamento poderem contrastar com as melhorias na sobrevivência livre da doença, obtidas após o tratamento de radioterapia<sup>2</sup>.

Anteriormente, o planeamento do tratamento 2D, baseava-se no uso de um simulador convencional, recorrendo-se às estruturas ósseas de referência, visualizadas nas radiografias, de forma a criar os campos para arranjos dos feixes com a técnica standard. Atualmente, o tratamento baseado na técnica de 3D conformacional distingue-se pela possibilidade de adquirir uma imagem tridimensional, baseada na TC de planeamento, a qual permite que a dose seja administrada, de forma precisa, em todo o volume alvo<sup>9</sup>. Há ainda uma melhoria na delimitação do tumor e dos tecidos adjacentes, e na sua relação geométrica com os campos de tratamento<sup>10</sup>, visto o sistema possuir a vantagem de ter em conta, as variações no contorno e espessura das glândulas mamárias, permitindo uma avaliação precisa do volume absoluto da mama<sup>8</sup>.

Os resultados do tratamento de radioterapia (cura, recidiva, ou desenvolvimento de efeitos secundários) estão dependentes da técnica utilizada e dose prescrita ao tumor, pelo que o desenvolvimento de aceleradores lineares com um MLC tem facilitado a

criação de novas técnicas como o *Field-in-Field*, que permite uma redução do gradiente de dose no PTV, homogeneizando a distribuição de dose dentro deste volume e reduzindo os pontos de elevada dose existentes<sup>11</sup>.

Num planeamento, a distribuição de dose que deve ser aprovada, deve possibilitar a administração da dose prescrita no volume alvo, de forma uniforme<sup>12-13</sup>, sendo que as estruturas críticas devem receber uma dose abaixo do nível de tolerância, especificadas pelo radioterapeuta ou como protocolo da instituição<sup>10,13</sup>. No entanto, a homogeneidade na distribuição de dose, por toda a mama, é difícil de atingir devido às variações no contorno e forma da mama e na densidade dos tecidos<sup>13-14</sup>. Deste modo, em planos de tratamento de doentes de cancro da mama, algumas distribuições de dose podem apresentar uma grande heterogeneidade, o que ocorre particularmente em doentes com mamas volumosas, existindo áreas dentro da mama que recebem uma dose superior à prescrita<sup>8</sup>, o que pode resultar num aumento de toxicidade nos tecidos normais e em pobres resultados cosméticos, especialmente ao nível da pele, como a fibrose da mama<sup>3,13-16</sup>. Por outro lado, a presença de regiões subdosadas (existência de pontos frios) e uma inadequada cobertura do volume alvo, pela isodose prescrita, que, por vezes, resulta do planeamento, podem ter graves consequências, como a falha do controlo tumoral, podendo conduzir a recidiva e, deste modo comprometer o objetivo do tratamento<sup>13,17-18</sup>.

Além disso, o tratamento de radioterapia pós-operatória, no cancro da mama, pode também estar relacionado com o aumento de complicações agudas e tardias, devido à exposição indesejada das estruturas sãs à radiação, afetando a qualidade de vida das doentes e a sua probabilidade de sobrevivência<sup>5,19-24</sup>. Desta forma, os efeitos nos órgãos de risco são potencialmente significantes e constituem um problema clínico sério, no tratamento do cancro da mama, em que os efeitos secundários podem reduzir os benefícios na sobrevivência, conseguidos com a radioterapia<sup>1</sup>.

A avaliação dos níveis de tolerância dos tecidos normais à radiação é essencial para determinar a agressividade da terapia e minimizar ou prevenir danos<sup>25</sup>. A consciência do potencial problema dos efeitos induzidos pela radiação tem contribuído para a redução da dose nos tecidos sãos, através de novos esquemas de radioterapia, com a alteração na definição do alvo e novos limites de dose<sup>1</sup>.

Contudo, é impossível evitar completamente a exposição, especialmente a irradiação do coração, no tratamento de doentes de mama esquerda<sup>1</sup>, para os quais existe evidência científica de risco acrescido de complicações, especialmente no que diz respeito à doença cardiovascular e mortalidade a longo prazo, em comparação com as doentes de mama direita<sup>26-27</sup>. Deste modo, a mortalidade cardíaca induzida pela radiação pode diminuir a taxa de sobrevivência conseguida pela radioterapia, pelo que é importante ter em consideração, o fator da lateralidade do tumor, na realização do plano de tratamento, de forma a realizar uma avaliação adequada do risco de complicações durante o planeamento da radioterapia<sup>26-27</sup>.

A possibilidade de administrar uma elevada dose nos tecidos sãos adjacentes é, assim, uma importante preocupação, durante a irradiação de toda a glândula mamária, em doentes de cancro da mama, em estadios iniciais<sup>28-29</sup>. Portanto, a otimização da distribuição de dose, em radioterapia, deve ter como objetivos a maximização da dose mínima, administrada ao tumor, tentando reduzir, ao máximo, a dose recebida pelos órgãos de risco, sem comprometer significativamente a cobertura do tumor<sup>28-29</sup>. Assim, para uma melhor compreensão da relação dose-resposta para o risco de toxicidade e controlo tumoral, devem ser investigados vários parâmetros dose-volume, de modo a avaliar a qualidade de um planeamento<sup>9</sup>.

Desta forma, o intuito do presente estudo é avaliar retrospectivamente, no planeamento dosimétrico de doentes de cancro da mama, se a cobertura e conformação da isodose prescrita, ao volume alvo, foi considerada adequada, bem como se a distribuição de dose dentro do alvo foi homogénea. Por outro lado, pretende-se também analisar a dose recebida pelos órgãos de risco (pulmões ipsilateral, contralateral e total, coração, medula e mama contralateral), segundo vários parâmetros de dosimétricos, de forma a verificar se existe uma proteção adequada dos OAR (Organs At Risk) e a prever, de acordo com a literatura, o risco de possíveis efeitos secundários, induzidos pela radiação. Por fim, este estudo tem ainda como propósito investigar se fatores como a lateralidade do tumor ou o tamanho da mama, podem ter influência significativa no plano de tratamento das doentes da amostra.



## **2. Enquadramento teórico**

### **2.1. Epidemiologia do Cancro da Mama**

Segundo as Recomendações Nacionais para o diagnóstico e tratamento do cancro da mama, o carcinoma da mama é, na Europa, o tumor com maior incidência na mulher<sup>30</sup>. Em Portugal, os dados disponíveis referentes a 2000 indicam uma incidência de 73 por 100.000 pessoas (cerca de 3800 novos casos) e uma mortalidade de 24,9 por 100.000 (cerca de 1300 óbitos)<sup>30</sup>. Estimou-se para 2006, uma incidência de 103,5 por cada 100.000 pessoas<sup>30</sup>. É estimado que uma mulher tem uma probabilidade de 1 em 8, de desenvolver cancro da mama, durante toda a sua vida<sup>31</sup>. O risco de cancro de mama está associado ao sexo feminino, idade avançada, (particularmente em mulheres com idade igual ou superior a 55 anos), fatores genéticos (mutação nos genes supressores de tumores BRCA1, BRCA2 e p53), endócrinos e reprodutivos, o uso de terapia hormonal de substituição, bem como a história familiar, etc., que contribuem para avaliar o risco individual de desenvolver este tipo de cancro<sup>13,32-33</sup>.

Atualmente devido ao uso generalizado de programas de rastreio como a mamografia, há uma deteção precoce do cancro da mama em estádios iniciais<sup>7,34</sup>, mais de dois terços dos tumores de mama são diagnosticados em estádios precoces, os quais estão relacionados com um melhor prognóstico e redução da mortalidade pela doença em 25%, nas últimas duas décadas<sup>30,35</sup>. Desta forma, a cirurgia foca-se, principalmente, em remover apenas o tumor (cirurgia conservadora), mantendo a forma da mama, pelo que é preferível à mastectomia radical<sup>36</sup>, apresentando uma taxa sobrevivência equivalente<sup>34</sup>.

Também as técnicas de imagem modernas de TC e Ressonância magnética, fornecem um modelo 3D completo da anatomia do doente, que é frequentemente complementado com uma imagem funcional como a PET ou SPECT, permitindo uma melhor visualização e uma definição mais precisa do tumor primário e gânglios linfáticos, bem como a sua relação com os tecidos são limitantes de dose, de forma a excluí-los, eficazmente, o máximo possível<sup>10,37</sup>.

## 2.2. O papel da Radioterapia no Cancro da Mama

A Radioterapia no carcinoma da mama é uma terapêutica loco-regional, sendo parte integrante do tratamento após Cirurgia Conservadora, de forma a erradicar a doença residual microscópica e a prevenir a recidiva local<sup>7,30</sup>. Esta abordagem é geralmente administrada 4 semanas após a cirurgia, assim que ocorra cicatrização da zona cirúrgica<sup>33</sup>, e é bastante comum no tratamento de cancro de mama em estadios iniciais<sup>38</sup>, estando demonstrada através de estudos randomizados, uma eficácia equivalente na sobrevivência livre de doença e global, em comparação com a cirurgia radical ou mastectomia<sup>5,7,21,39</sup>. A maioria das doentes de mama que realizam cirurgia conservadora da mama, seguida de radioterapia, apresentam uma maior sobrevivência e expectativa de vida, tendo Donovan et al., confirmado a redução da mortalidade absoluta por cancro da mama, para uma média de 5% aos 10 anos<sup>40</sup>, pelo que é essencial proteger ao máximo os tecidos normais<sup>39</sup>, mantendo a frequência, extensão e severidade dos efeitos, o mais baixo possível<sup>41</sup>.

Várias ferramentas e *guidelines* têm sido descritas para otimizar o tratamento de radioterapia, no que diz respeito ao planeamento, administração e resultados esperados, sendo importante individualizar os procedimentos, que dizem respeito ao tratamento, de acordo com fatores relacionados com o doente ou com o tumor<sup>7</sup>. Assim, a escolha da técnica de tratamento e dose a administrar no doente, vai depender da localização do tumor, tamanho, tipo histológico, grau e extensão da doença, bem como do tamanho da mama, do resultado cosmético esperado ou da escolha da doente<sup>42</sup>. A radioterapia é indicada para a maioria das doentes após cirurgia conservadora, não existindo um grupo de baixo risco, em que a cirurgia como terapia única proporcione um controlo local adequado<sup>42</sup>. Segundo um estudo de Holland et al., o leito cirúrgico e a glândula mamária têm o risco de conter a doença microscópica não removida pela cirurgia conservadora, pelo que é fundamental a irradiação local, de forma a erradicar a doença residual<sup>43</sup>.

No entanto, podem existir casos em que a radioterapia seja desaconselhada, como o caso de doentes com pré-existência de significativas doenças cardíacas ou pulmonares, escleroderma ou mobilidade limitada do braço<sup>42</sup>. Deste modo, a decisão de um doente realizar o tratamento de radioterapia, com todos os benefícios que lhe estão associados, deve ser contrabalançada com os riscos relacionados com a sua história clínica<sup>42</sup>.

Nos últimos 20 anos, o crescente conhecimento da biologia e natureza dos tumores de mama, bem como os avanços tecnológicos, que ocorreram na radioterapia<sup>7</sup>, ao nível dos acessórios de imobilização (plano inclinado, colchão de vácuo), planeamento do tratamento baseado na TC e a administração do tratamento com imagens de verificação (IGRT), permitiram uma melhoria significativa na precisão e na reprodutibilidade do set-up do doente, na definição e localização do volume alvo, homogeneidade na distribuição de dose e precisão na verificação do set-up<sup>7,14,18</sup>. Para além disso, também os aceleradores lineares modernos vêm equipados com sofisticados sistemas MLC, que permitem um melhor controlo da abertura do campo, bem como a capacidade de modelar a intensidade do feixe de radiação, conformando a distribuição de dose<sup>10</sup>. Desta forma, diversas técnicas têm sido desenvolvidas, na tentativa de atingir uma administração de dose ótima, como a 3D-CRT, *Field-in-field*, IMRT, técnicas de controlo respiratório, entre outras<sup>7,44</sup>.

## **2.3. Uso da Radioterapia 3D Conformacional em cancro da mama**

### **2.3.1. Vantagens em relação às técnicas convencionais**

A introdução da TC, no planeamento tridimensional do doente, permitiu avaliar facilmente e com maior precisão, o leito tumoral, identificar o tecido mamário e estruturas sãs adjacentes como o coração ou pulmão<sup>10</sup>, expostos no tratamento de radioterapia da mama, em termos de volume incluído no campo de tratamento e a dose a que este está exposto<sup>19</sup>. Desta forma, a TC de planeamento fornece um modelo geométrico preciso do doente, bem como informação acerca da densidade eletrónica, necessária para o cálculo da distribuição de dose 3D, que tem em conta as heterogeneidades dos vários tecidos<sup>10</sup>.

A superioridade do planeamento 3D, foi demonstrada num estudo<sup>45</sup>, em que a comparação da técnica convencional de irradiação da mama e a 3D-CRT permitiu determinar que há uma redução do parâmetro  $V_{50\%}$  (volume de uma estrutura que recebe 50% da dose prescrita) em 31-67%, nos volumes de interesse analisados (coração, pulmão ipsilateral e tecidos normais), o que permitiu reduzir o risco de mortalidade prevista<sup>45</sup>. Estes planeamentos 3D conformacionais geralmente utilizam um elevado

número de feixes, os quais são ajustados, com o auxílio do BEV, de modo a serem conformacionados ao volume alvo<sup>10</sup>. No entanto, esta técnica exige que haja medidas de controlo da qualidade rigoroso, como um aumento da precisão das imagens para definição do tumor, reprodutibilidade no set-up do doente, avaliação do movimento dos órgãos e verificação da administração do tratamento, através da aquisição de imagens, de forma a assegurar a realização de um tratamento adequado, que reproduza a distribuição de dose planeada<sup>10</sup>.

Os fatores de risco de complicações nos tecidos são têm sido claramente definidos: volume irradiado, dose total e dose por fração, pelo que a incidência desses efeitos pode ser diminuída pela modificação desses parâmetros<sup>15</sup>. Em alguns tumores, a radioterapia conformacional parece reduzir significativamente a incidência de efeitos tardios adversos e possivelmente melhorar a qualidade de vida, ao reduzir o volume de tecidos são irradiados<sup>15</sup>.

Desta forma, a radioterapia conformacional continua a ser uma abordagem vantajosa, que apenas irá alcançar todo o seu potencial quando os radioterapeutas tiverem definido claramente as suas opções de tratamento, ou seja, que estes conheçam os riscos da subdosagem do tumor, associados a um determinado plano, com vista a evitar ultrapassar certos níveis de toxicidade; ou quais os riscos de toxicidade que estão dispostos a aceitar, para assegurar um tratamento ótimo do alvo<sup>46</sup>.

O rápido desenvolvimento das aplicações da radioterapia conformacional pode fornecer ao médico radioterapeuta, uma vasta série de técnicas de irradiação para o mesmo doente, o que, combinado com o aumento da sofisticação dos sistemas, não tem simplificado as decisões de tratamento<sup>46</sup>. Desta forma, o radioterapeuta tem que ter em conta uma grande variedade de parâmetros desde clínicos, radiológicos, geométricos, dosimétricos e radiobiológicos<sup>46</sup>. A análise de cada parâmetro é essencial, mas complexa e consumidora de tempo, pelo que se tem tornado essencial desenvolver ferramentas rápidas para integrar toda esta informação<sup>46</sup>. Idealmente, após a análise de cada parâmetro, estas ferramentas devem fornecer uma informação quantitativa e única da qualidade de uma opção terapêutica<sup>46</sup>.

### 2.3.2. Definição de Volumes segundo os ICRU 50 e 62

Para obter um tratamento ótimo, é necessário relacionar adequadamente e, de forma precisa, o volume alvo e as estruturas críticas, nos doentes, e as posições e orientações dos feixes usadas para o planeamento e tratamento<sup>10</sup>.

A delimitação do volume alvo e órgãos de risco usando os dados volumétricos da TC, é geralmente realizada pelo médico radioterapeuta e dosimetrista, por contorno manual, corte por corte, podendo haver alguns órgãos de risco (como a pele, os pulmões e a medula), cujos limites estão bem definidos e são frequentemente delimitados automaticamente pelo sistema de planeamento<sup>10</sup>.

Desta forma, para o planeamento do tratamento de 3D-CRT, devem ser definidos os vários volumes, de acordo com o International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), nos reportes 50 e 62<sup>10,47,48</sup>:

- GTV

Usando as definições do ICRU, o GTV representa o volume macroscópico do tumor primário, visível, onde se encontra a maior concentração de células tumorais, podendo ser determinado por palpação ou nas imagens de TC, raio-x ou Ressonância magnética<sup>47</sup>. Os termos  $GTV_{\text{primário}}$  e  $GTV_{\text{gânglios}}$  são utilizados para distinguir o tumor primário, de outras áreas de envolvimento macroscópico de tumor, como gânglios linfáticos invadidos<sup>28</sup>. Nos tumores com intenção curativa, uma dose adequada tem de ser administrada ao GTV, de forma a não comprometer o controlo local do tumor, devendo este volume receber uma dose mais elevada, numa sobreimpressão de dose (*boost*)<sup>47</sup>.

- CTV

Ao GTV é posteriormente adicionada uma margem para ter em conta o envolvimento subclínico, de dimensões microscópicas, características biológicas do tumor, vias de metastização e a experiência do radioterapeuta, de forma a constituir o  $CTV_{\text{tumor}}$ <sup>10,42</sup>. Mesmo que o GTV seja removido por cirurgia, a irradiação da loca tumoral é considerada necessária, bem como dos tecidos adjacentes, especialmente os tecidos existentes nos limites entre ambos os volumes, que contém elevada concentração de células tumorais, sendo o volume também designado por  $CTV_{\text{tumor}}$ <sup>47-48</sup>. Este volume deve ser tratado adequadamente, de modo a atingir o objetivo do tratamento, cura ou

paliação<sup>47-48</sup>. Também devem ser considerados volumes adicionais para o presumível envolvimento subclínico dos gânglios regionais, sendo o volume designado por  $CTV_{\text{gânglios}}$ <sup>10</sup>.

- PTV

O PTV é um conceito geométrico, sendo definido para selecionar as dimensões e arranjos apropriados do feixe, tendo em consideração todas as variações geométricas e incertezas que poderão ocorrer, de modo a assegurar que a dose prescrita é administrada de forma homogénea ao  $CTV$ <sup>10,42,47</sup>. O seu tamanho e forma dependem principalmente do  $CTV$  mas também dos efeitos dos movimentos internos dos órgãos e do tumor, bem como da técnica de tratamento usada, a qual vai influenciar a orientação dos feixes e a imobilização do doente<sup>10, 42,47</sup>.

Desta forma, para criação do PTV são adicionadas margens ao  $CTV$ , para ter em conta as variações do set-up e os movimentos internos dos órgãos<sup>48</sup>:

- A margem interna, definida para compensar os previsíveis movimentos fisiológicos do paciente (batimentos cardíacos, movimentos peristálticos, a respiração) e variações no tamanho, forma e posição do  $CTV$  durante o tratamento, difíceis de controlar do ponto de vista prático, sendo esta referenciada por um sistema de coordenadas usando pontos de referência anatómicos. A partir desta margem, o termo ITV foi proposto como a representação do volume que abrange o  $CTV$  e a margem interna<sup>48</sup>.
- Por outro lado, a margem de *set-up*, que é adicionada tendo em conta as variações que podem ocorrer no posicionamento do doente, incertezas dosimétricas ou mecânicas, relacionadas com o equipamento (gantry, colimadores, mesa), erros na transferência de dados da TC ou simulador para a unidade de terapia, e fatores humanos. Estas incertezas podem ser melhoradas com um *set-up* e imobilização mais precisa do doente e melhoria do controlo da qualidade do equipamento. Esta margem é referenciada pelo sistema de coordenadas do equipamento de tratamento<sup>48</sup>.

Para além dos referidos volumes, o ICRU definiu também dois volumes não anatómicos, baseados na distribuição de dose, que são frequentemente usados para avaliação e otimização do plano de tratamento:

- Volume Tratado:

Corresponde ao volume, que segundo o plano aprovado está planeado receber pelo menos uma dose de referência (geralmente a isodose de referência dos 95%), definida pelo médico Radioterapeuta como adequada para atingir o objetivo do tratamento (erradicação do tumor ou palição), dentro dos limites de indução de complicações aceitáveis<sup>47-48</sup>.

A delimitação do Volume Tratado é realizada após o arranjo dos feixes no plano de tratamento estar completo, bem como depois de todos os outros parâmetros de irradiação terem sido verificados<sup>47-48</sup>. Um dos objetivos dos procedimentos do controlo da qualidade de um planeamento é assegurar que o volume tratado, administrado no tratamento, corresponda ao planeado<sup>47-48</sup>. Desta forma, é essencial identificar este volume, bem como a sua forma, tamanho, posição, de modo a avaliar e interpretar as causas de recidiva local (marginal ou dentro do campo de tratamento) e as complicações nos tecidos normais, localizados fora do PTV, mas dentro do Volume tratado<sup>42,47-48</sup>.

- Volume irradiado:

Volume de tecido que recebe uma dose, considerada significativa relativamente à dose de tolerância dos tecidos normais (ex: isodose dos 50%)<sup>47-48</sup>. Este volume irá depender da técnica de tratamento utilizada, sendo que aumenta com o número de campos<sup>47-48</sup>. Desta forma tem que haver um compromisso entre a cobertura do volume alvo e a dose administrada nos tecidos sãos, sendo da responsabilidade do radioterapeuta selecionar o tratamento ótimo<sup>42,47-48</sup>.

### 2.3.3 Planeamento e tratamento de tumores de mama

A primeira etapa do processo de 3D-CRT consiste no planeamento do doente, em que é definida a posição de tratamento, na TC de planeamento<sup>10</sup>, a qual deve ser idêntica, desde esta etapa até ao final do tratamento<sup>42</sup>. De acordo com o posicionamento padrão, em mama, a doente deve ser deitada, em decúbito dorsal, num acessório de imobilização, sendo o plano inclinado, o mais comum, de forma confortável e reproduzível, de modo a permitir uma adequada aquisição de imagens de TC e administração do tratamento<sup>42</sup>. Os braços devem ser colocados acima da cabeça, de forma a remove-los do campo de irradiação, movendo o tórax e, ao mesmo tempo, a mama, no sentido cranial, de forma a reduzir a irradiação cardíaca<sup>42</sup>. Tanto os membros superiores, como inferiores necessitam de conferir um bom apoio, estando os acessórios bem adaptados ao tamanho e forma de cada doente, de forma obter estabilidade no posicionamento e melhorar o conforto do doente, alcançando um tratamento reproduzível<sup>42</sup>. Assim, são utilizados sistemas de posicionamento e imobilização, cujo objetivo principal é tentar evitar ou reduzir os erros de set-up sistemáticos<sup>42</sup>.

De seguida, a doente deve ser alinhada, segundo as tatuagens (laterais e da linha média), definidas em zonas estáveis de referência, e um sistema de lasers ortogonais, de forma a assegurar a consistência e reprodutibilidade do set-up<sup>42</sup>. A TC de planeamento fornece dados detalhados, em cortes seccionais, da anatomia do doente, os órgãos e tecidos normais, bem como informação 3D do tumor. Assim, estas imagens permitem obter dados sobre a densidade para os cálculos de dose, pela conversão das unidades de Hounsfield da TC, em densidades eletrónicas<sup>42</sup>.

Posteriormente, são adquiridas as imagens volumétricas, com o doente na posição de tratamento, sendo estas transferidas para o sistema de planeamento, que permite fazer, a partir destas, a delimitação do volume alvo e órgãos de risco, e determinando-se a orientação da gantry e colimador<sup>10</sup>, energia, tamanho, contribuição dos campos e o uso filtros, apropriados, de acordo com a prescrição do tratamento, de modo a obter uma distribuição de dose que resulte numa administração homogénea de dose, no volume alvo<sup>42</sup>.

Assim, a mama encontra-se fora da cavidade corporal, o que é conveniente à radioterapia, de forma a diminuir a toxicidade nos tecidos adjacentes<sup>39</sup>. A técnica de

radioterapia mais comum na mama consiste na irradiação de toda a glândula mamária com uma dose de 45 a 50Gy, sendo utilizados 2 campos tangenciais paralelos-opostos<sup>39,49</sup>. Esta conformação dos feixes tangenciais permite reduzir significativamente o volume de tecido pulmonar no campo de irradiação<sup>13,39</sup>. Apesar desta vantagem, a forma da cavidade torácica vai influenciar a inclusão do volume de pulmão nos campos tangenciais, de modo haver uma cobertura adequada do tecido mamário<sup>39</sup>. Deste modo, deve ser feita a soma das penumbras, em que os limites posteriores dos feixes são colocados coincidentes para eliminar a divergência do feixe, no pulmão<sup>3,40,42,50</sup>.

De acordo com a literatura<sup>15,51</sup>, os limites destes campos são:

- **Superior:** 2º espaço intercostal ou ao nível da cabeça da clavícula (quando não se irradiam as cadeias ganglionares), de modo a incluir toda a glândula mamária;
- **Inferior:** 1.5-2cm abaixo do sulco inframamário;
- **Lateral:** 2cm para além do tecido mamário palpável, ao nível da linha axilar média;
- **Médio:** 1cm para lá da linha média.

Pode também ser recomendada a realização de um *boost* no leito tumoral ou cicatriz<sup>30</sup>. Apesar de haver uma controvérsia em relação à necessidade de realização do *boost* para o tratamento, estudos clínicos recentes demonstram haver vantagem<sup>52</sup>, entre estes, o EORTC reportou um impacto favorável do *boost* para evitar e/ou reduzir a incidência de recidiva local<sup>53</sup>. Também, segundo Poortmans et al, a administração de um *boost* no leito tumoral após a irradiação de toda a glândula mamária permite uma redução significativa da taxa de recidiva local da doença<sup>54</sup>. A administração de um *boost* é geralmente indicada para doentes com margens positivas ou próximas da ressecção, sendo a seleção do volume e dose total no *boost* (cerca de 60-66Gy na loca tumoral), baseada na informação cirúrgica e patológica do doente<sup>33</sup>.

Segundo as Recomendações nacionais para Cancro da mama, esta sobreimpressão de dose pode ser efetuada com radioterapia externa (com uma dose de 10-20Gy, 2Gy por fração, com fotões ou eletrões) ou com braquiterapia intersticial (dose de 7-10Gy, em 1 a

2 frações ou 15Gy em 3 frações), sendo fundamental que o cirurgião delimite a localidade tumoral com clips cirúrgicos de titânio<sup>30</sup>.

A decisão da administração do *boost* deve ser equilibrada entre o risco de recidiva local (dependendo de fatores como a idade, grau e tamanho do tumor, invasão linfo-vascular, estado das margens, recetores endócrinos e o uso de terapia sistémica), contra o risco de efeitos secundários devido a danos no coração ou pulmões<sup>33,42</sup>.

O tratamento dos gânglios linfáticos loco-regionais não está indicado, em doentes com gânglios negativos, que realizaram ressecção axilar adequada, ou aqueles em estadios iniciais da doença<sup>33</sup>. Também a irradiação dos gânglios da cadeia mamária interna, não está geralmente indicada, devido ao elevado risco de toxicidade cardíaca<sup>42</sup>.

De acordo com o ICRU 62, na realização do plano dosimétrico, deve ser definido um ponto de referência dentro do PTV (Ponto de Referência ICRU), para o qual é administrada 100% da dose prescrita<sup>48</sup>. Este ponto deve ser escolhido, baseado nos seguintes critérios: deve ser clinicamente relevante, definido de forma clara e não ambígua, localizado onde a dose possa ser determinada de forma exata, e onde não exista um acentuado gradiente de dose. Geralmente é colocado no centro do PTV, de preferência, na intersecção dos feixes<sup>10,48</sup>. Posteriormente realiza-se a avaliação do plano de tratamento tanto na distribuição de dose 3D, como no HDV, e, se necessário, a otimização deste (alteração da orientação dos feixes, abertura, contribuição dos campos), na tentativa de obter um plano de tratamento adequado, com uma distribuição de dose ótima, que possa ser aprovado pelo radioterapeuta<sup>10</sup>. Por fim, o plano de tratamento é introduzido no equipamento e o tratamento do doente é verificado através de procedimentos de controlo de qualidade apropriados<sup>10</sup>.

#### 2.3.4. Heterogeneidade na distribuição de dose e técnicas de otimização

Na história da radioterapia, com os progressos tecnológicos e vários métodos de irradiação, o objetivo tem sido administrar homogeneamente 100% da dose prescrita, a 100% do volume alvo, que contém o tumor e as potenciais células tumorais, enquanto se limita a dose nos tecidos sãos adjacentes<sup>46</sup>.

A representação espacial da distribuição de dose tem sido progressivamente facilitada com o progresso da imagem médica e do *software* dosimétrico, de forma a que se atinja os objetivos do tratamento<sup>46</sup>. Assim, estes desenvolvimentos têm permitido a visualização do arranjo espacial do tumor, estruturas críticas e isodoses, numa simples representação tridimensional, que pode ser observada de vários ângulos, de acordo com as imagens da DRR<sup>46</sup>.

Com a introdução da TC de planeamento, os dados 3D permitiram obter um planeamento individualizado do tratamento, baseado na anatomia dos doentes e na delimitação dos volumes alvo, permitindo atingir uma boa homogeneidade de dose, em todo o volume de interesse, e tendo em consideração a dose nas estruturas normais<sup>7,49</sup>. No entanto, apesar dos resultados positivos, em termos de taxa de controlo local, a análise tridimensional da técnica 3D-CRT, com o uso de campos tangenciais, em alguns estudos, demonstra que pode haver uma grande heterogeneidade de dose dentro do volume alvo (até 27%, dependendo do estudo)<sup>3,19,38,55-58</sup>.

A forma tridimensional da mama é complexa, pelo que a estrutura vai sendo deformada não uniformemente ao longo do tratamento de radioterapia<sup>38</sup>. Também, devido ao facto da mama estar próxima de importantes órgãos como os pulmões e o coração (especialmente em doentes de mama esquerda), não sendo fácil atingir uma distribuição de dose homogénea e correndo o risco de aumentar a dose nos tecidos sãos<sup>38</sup>. Deste modo, obter uma homogeneidade de dose em todo o volume de mama é difícil devido a constantes alterações da forma da mama pelos múltiplos planos, o efeito dos tecidos pulmonares de baixa densidade, incluídos no volume de tratamento, que causam uma baixa atenuação do feixe primário<sup>19,49,55,57</sup>, bem como a variabilidade da dose total administrada ao tumor<sup>38</sup>.

Tem sido sugerido que os pobres resultados cosméticos e outros efeitos adversos tardios estejam relacionados com a heterogeneidade de dose na irradiação tangencial do cancro da mama, a qual leva à sobredosagem dos tecidos<sup>56</sup>, podendo estar relacionada com vários fatores, incluindo a forma complexa e irregular e as grandes dimensões de algumas mamas<sup>38,55,57,59</sup>.

Assim, segundo alguns estudos, existe uma variabilidade significativa na dose total administrada na loca tumoral, especialmente em mulheres com mamas volumosas<sup>44,57,59</sup>.

Esta heterogeneidade na distribuição de dose pode ter como consequência a sobredosagem dos tecidos, a qual é responsável por vários efeitos secundários, como pobres resultados cosméticos, dor na mama e pneumonite após a irradiação<sup>19,56</sup>, ou mesmo subdosagem, que resulta numa baixa probabilidade de controlo tumoral<sup>44</sup>, ocorrendo especialmente em doentes com mamas volumosas<sup>56-57</sup>.

Durante a realização do plano de tratamento do doente, o principal objetivo deve ser proporcionar uma elevada probabilidade de controlo tumoral, mantendo um risco aceitável de complicações induzidas pela radiação, pelo que é necessário o desenvolvimento de abordagens adequadas, de modo a otimizar o planeamento de cada doente<sup>60</sup>. Ao longo da sua experiência profissional, a equipa de radioterapia vai adquirindo perícia sobre quais os parâmetros que podem ser considerados adequados para um tipo de cancro, numa determinada localização<sup>60</sup>.

Deste modo, têm sido desenvolvidas várias técnicas para obter uma distribuição de dose homogénea no volume alvo, devido à forma irregular da glândula mamária e tentar diminuir a dose e volume irradiado para um nível seguro<sup>38,49,59</sup>.

Os filtros físicos convencionais são frequentemente aplicados para reduzir a heterogeneidade de dose devido às irregularidades na superfície da mama e heterogeneidades do tecido<sup>19</sup>, sendo fáceis de aplicar uma vez que não são individualizados para cada doente<sup>38</sup>. No entanto, alguns estudos<sup>38,44</sup> evidenciaram que o uso de campos tangenciais com filtros pode resultar em pontos quentes excessivos e numa distribuição de dose não uniforme, entre 10-20%, especialmente nas regiões cranial e caudal da mama, em que podem ocorrer zonas de baixa e elevada dose<sup>38,40</sup>.

Assim, é desejável minimizar os pontos quentes, de forma a reduzir o risco de complicações, e atingir uma distribuição de dose uniforme em toda a mama, pelo que durante as últimas décadas foram realizadas várias pesquisas e propostas técnicas para melhorar a homogeneidade de dose. Uma das técnicas mais comuns, é o *Field-in-Field*, que consiste em criar subcampos com menor contribuição, a partir dos dois campos tangenciais primários, usando as lâminas do MLC, que são estrategicamente colocadas em áreas, em que a dose na mama é consideravelmente maior que a prescrita<sup>21,55,57</sup>. Esta colimação sistemática do feixe contribui para a redução de pontos quentes indesejados, resultando numa distribuição de dose com uma boa cobertura e homogeneidade no

volume alvo<sup>10,19,57</sup>, permitindo reduzir a dose nos OAR e da radiação de dispersão na mama contralateral e noutras partes do corpo, em comparação com a técnica convencional de filtros<sup>7,10-11,38,57</sup>. Tem também a vantagem de poder ser realizada em qualquer centro que possua um MLC, necessitando de um baixo *workload* adicional, em relação à 3D-CRT com filtros, e não requer tanto tempo para o planeamento, nem um controlo da qualidade pré-tratamento ou planeamento inverso, como a IMRT<sup>21,38,58</sup>.

Assim, o método de administração do feixe de radiação por subcampos permite uma distribuição de dose conformacional à forma do tumor, diminuindo a probabilidade de complicações nos tecidos normais<sup>11,38,60</sup>. No entanto, devido a esta proteção de estruturas, algumas zonas do tumor, com volumes alvos e formas mais complexas, podem receber uma dose inferior, o que pode conduzir a um risco acrescido de recorrência<sup>60</sup>.

Com os desenvolvimentos tecnológicos, vários planos de tratamento são fáceis e relativamente rápidos de realizar para o mesmo doente. A escolha entre várias opções que asseguram a mesma cobertura do tumor e proteção dos órgãos críticos, é geralmente a favor da opção que protege mais efetivamente os restantes tecidos sãos, com o plano de tratamento mais simples e menos dispendioso<sup>12,46</sup>.

### 2.3.5. Histograma Dose-Volume para avaliação da distribuição de dose

As técnicas de planeamento tridimensional têm sido utilizadas como técnicas padrão, na prática clínica do tratamento de vários tipos de tumores, incluindo o cancro da mama, fornecendo informação detalhada sobre a distribuição de dose-volume pelo alvo e estruturas de interesse, de forma a calcular com precisão e diretamente, o volume de tecido exposto a uma determinada dose de radiação<sup>25,61-63</sup>. Desta forma, a avaliação quantitativa da distribuição de dose é geralmente representada graficamente por HDV's, principalmente na forma cumulativa, em que o volume ou a percentagem de volume da estrutura de interesse, no eixo y, recebe uma dose igual ou superior à dose de radiação indicada, no eixo x, os quais permitem colocar a informação tridimensional da distribuição de dose num gráfico 2D<sup>10</sup>.

A forma e área dentro da curva do HDV é usada para assegurar que o volume alvo está adequadamente coberto por uma dose homogénea e a dose administrada nas estruturas

críticas estão dentro de limites aceitáveis<sup>10,42</sup>. O sistema de planeamento 3D permite calcular a dose em cada pixel de um órgão delimitado, de modo a criar o HDV, sendo possível avaliar a relação dose-volume de uma estrutura e não apenas um ponto de dose<sup>42</sup>. Assim o HDV é uma ferramenta gráfica poderosa, que permite quantificar a complexidade da distribuição de dose<sup>17</sup>, de forma a sumarizar e apresentar a dose 3D, no tumor e nas estruturas críticas, em formato 2D, possibilitando uma fácil interpretação e identificação das áreas de tecido normal, que recebem uma dose de radiação acima de um determinado limite de tolerância<sup>10,20</sup>.

Estes gráficos podem ser usados para definir os valores máximos, mínimos e médios de cada volume de interesse, bem como a dose administrada por unidade ou percentagem de volume destas estruturas, entre outros<sup>10</sup>. Este modelo também permite avaliar a dose administrada aos órgãos críticos delimitados (especialmente as doses máximas e doses administradas por unidade ou percentagem de volume do órgão crítico), sendo possível a comparação destas com doses teóricas, consideradas as doses máximas de tolerância<sup>46</sup>.

No entanto, apesar de esta ferramenta fornecer um resumo de toda a matriz de dose, indicando a quantidade de volume alvo e estruturas críticas, que recebem mais ou menos que a dose prescrita, este não faculta qualquer informação espacial, pelo que apenas pode ser usado como complemento da avaliação da distribuição de dose<sup>10</sup>.

### 2.3.6. Avaliação da cobertura do volume alvo e da homogeneidade de dose

A concretização dos objetivos de um plano de tratamento, em radioterapia, que consiste na administração de uma dose terapêutica, a um alvo bem definido, enquanto se tenta reduzir a dose nos tecidos sãos adjacentes e órgãos críticos, requiere otimização, segundo os seguintes parâmetros<sup>17</sup>:

- Conformidade da dose prescrita ao PTV;
- Homogeneidade de dose dentro do PTV;
- Minimização da dose nos tecidos normais adjacentes e órgãos críticos.

Atualmente, a Radioterapia Conformacional permite obter, na maioria dos casos, uma boa conformação da forma da isodose prescrita ao volume alvo, no entanto, não é especificado o grau de conformidade do alvo<sup>46</sup>. De acordo com as recomendações dos ICRUs 50 e 62, 100% do volume do PTV deve receber pelo menos o volume de tratamento, que corresponde à isodose dos 95%, de forma a atingir o objetivo do tratamento<sup>47</sup>. No entanto, devido à dificuldade em atingir esta conformação, a cobertura do PTV pode ser considerada adequada, quando 95% deste volume recebe pelo menos 95% da dose prescrita<sup>15</sup>.

Um dos métodos mais importantes para avaliação de um plano de tratamento, é ainda a verificação observacional da distribuição de dose nos vários planos<sup>64</sup>. A informação da dose e volume pode ser reduzida em histogramas de dose-volume para as diferentes estruturas, o qual permite obter informação do volume de uma determinada estrutura que recebe uma dose em particular, sendo bastante útil, especialmente na comparação de planos<sup>64</sup>. No entanto, quando se considera um grande número de planos de tratamento, na comparação de diferentes estratégias de planeamento ou na decisão de um critério geral para avaliar um plano, os HDV's podem conter demasiada informação<sup>64</sup>, havendo necessidade de desenvolver ferramentas adicionais, para a integração e análise destes dados<sup>46</sup>.

Desta forma, existe um interesse crescente em definir parâmetros quantitativos para analisar a qualidade de um plano de tratamento. Assim, têm sido realizados esforços para descrever um único parâmetro para o grau de conformidade da isodose prescrita ao volume alvo, que integre todos os dados e os apresente de forma simples e quantitativa, com a atribuição de um valor que represente a relação entre os tecidos tumorais irradiados e a isodose prescrita<sup>64</sup>.

Deste modo, foi criado o Índice de Conformidade, em 1993, pela RTOG, para avaliação de planos de tratamento de Radioterapia Estereotáxica, sendo depois descrito pelo ICRU 62, o qual permite comparar vários planeamentos, através dos valores atribuídos, baseados em alguns parâmetros como o volume tratado (definido como a isodose de referência) e o volume do alvo. Assim, com o uso generalizado da Radioterapia 3D Conformacional, o Índice de Conformidade desempenha um papel importante, como ferramenta complementar na avaliação dos planos de tratamento<sup>46,63</sup>. Este instrumento de

avaliação foi desenvolvido como um complemento da análise dosimétrica visual, por cortes, e nos histogramas dose-volume, sendo definido por um valor absoluto, que resulta da relação entre o volume ou fração da isodose de referência, e o volume do alvo ou fração do mesmo<sup>46</sup>.

Na ausência de claras *guidelines* de prescrição, tem sido reportado diferenças na administração de dose até 13%<sup>7</sup>. Assim, houve necessidade de definir protocolos e procedimentos de controlo da qualidade, em estudos multi-institucionais<sup>7</sup>.

Durante a avaliação dos planos de tratamento, um dos maiores benefícios do HDV e da distribuição de dose, é que estes possibilitam uma apreciação da homogeneidade, dentro do PTV, devendo a cobertura de dose no volume alvo, ser uniforme, e, segundo o ICRU 50, variar apenas entre -5% e + 7%, da dose prescrita, não excedendo as doses de tolerância dos órgãos de risco<sup>10,65</sup>. No entanto, nem sempre este grau de homogeneidade pode ser atingido para todos os casos, sendo da responsabilidade do médico radioterapeuta decidir se a heterogeneidade de dose pode ou não ser aceite. Em alguns casos, uma dose mais elevada pode ser encontrada na parte do PTV, em que se espera que haja maior concentração de células tumorais (GTV ou loca tumoral), pelo que a situação pode constituir um benefício<sup>10,47</sup>. Por outro lado, pode resultar na subdosagem do PTV, pela presença de pontos frios ou de baixa dose na distribuição de dose, o que poderá resultar em falha do controlo local e recidiva tumoral, enquanto que a sobredosagem dos tecidos sãos, pela existência de pontos quentes muito elevados, pode originar um pobre resultado cosmético e efeitos secundários agudos<sup>56</sup>.

Contudo, é essencial uma avaliação precisa da homogeneidade no PTV para garantir a eficácia do tratamento<sup>17</sup>, pelo que foi desenvolvida a definição de Índice de Homogeneidade, o qual é caracterizado pela percentagem de diferença entre a dose máxima (representada por  $D_{2\%}$ ) e a dose mínima (representada por  $D_{98\%}$ ), em relação à dose prescrita, a qual permite obter informação da variação de dose dentro do volume alvo, sendo considerada um bom indicador da homogeneidade neste volume<sup>3,11,17,58</sup>.

## 2.4. Órgãos de Risco

### 2.4.1. Definição de Órgãos de Risco

Segundo o ICRU 50 e 62, os órgãos de risco são tecidos normais com propriedades funcionais importantes, que se encontram adjacentes ao volume alvo e podem, assim, estar incluídos no campo de tratamento, em que o risco de irradiação pode afetar de forma irreversível o seu funcionamento normal, pelo que a sua sensibilidade à radiação, irá influenciar significativamente o planeamento do tratamento e/ou a prescrição de dose<sup>10,42,47-48,66</sup>. Desta forma, é importante assegurar que estas estruturas recebam a menor dose de radiação possível<sup>10,42,47-48</sup>.

A realização do planeamento do tratamento envolve a delimitação tridimensional, não só do tumor e suas potenciais extensões, mas também dos OAR<sup>42</sup>. Segundo Hoskin et al., os principais órgãos de risco no tratamento de radioterapia de tumores de mama, sem irradiação ganglionar, são: os pulmões (especialmente o ipsilateral), o qual varia de acordo com a lateralidade do tumor, o coração (principalmente em tumores de mama esquerda), a medula, a mama contralateral, o esófago, e podendo também serem considerados os músculos e a grelha costal<sup>40</sup>. Posteriormente, a dose administrada nessas estruturas deve ser quantificada, tanto visualmente pela distribuição de dose, como graficamente pelo HDV, sendo fundamental incluir as tolerâncias de dose para os órgãos de risco, na estratégia de tratamento<sup>66</sup>.

De acordo com o ICRU 62, ao volume dos OAR pode ser adicionada uma margem para compensar o movimento dos órgãos e as incertezas geométricas (erros sistemáticos e aleatórios da administração do tratamento), sendo assim, criado um PRV<sup>10,42,66</sup>. Apesar de ser teoricamente correto criar um PRV para cada órgão, de forma que, em cada fração, a posição real desse órgão esteja dentro do PRV. No entanto, na prática, os limites de dose para os órgãos de risco são geralmente aplicados à delimitação, como estes estão definidos nas imagens de planeamento<sup>42</sup>.

A dose total administrada a um órgão, bem como o volume exposto a uma determinada dose são duas importantes variáveis que podem ser utilizadas para prever o risco de toxicidade tardia<sup>25</sup>. Os danos tardios também irão depender da organização hierárquica dos tecidos irradiados, os quais podem ser classificados como: órgãos em série, cuja

funcionalidade de todo órgão fica comprometida, mesmo se um pequeno volume deste exceder o limite de tolerância de dose, em qualquer ponto (ex.: medula, nervo ótico e quiasma ótico); pelo contrário, os órgãos em paralelo, são estruturas em que os danos numa porção do órgão vão afetar apenas essa parte, não alterando ou comprometendo significativamente a sua função, a não ser que um grande volume esteja incluído no campo de irradiação (ex.: pulmão, fígado)<sup>42,66-67</sup>. Pode ainda existir uma combinação dos dois modelos, sendo um exemplo de um órgão em serie-paralelo, o coração, em que as artérias coronárias são estruturas em paralelo, enquanto que o miocárdio é definido como sendo em série<sup>66</sup>.

Os OAR podem estar localizados à distância, nas proximidades ou dentro do PTV, o que deve ser considerado no planeamento do tratamento, sendo essencial atingir uma administração de dose homogénea e ter em conta a dose máxima recebida, de acordo com a tolerância de cada órgão, e a distribuição de dose no PTV<sup>66</sup>.

Em alguns tumores, o PTV pode ser tratado com um planeamento em que as doses de tolerância para os órgãos de risco não são excedidas<sup>42</sup>. No entanto, por vezes os médicos radioterapeutas necessitam de avaliar os riscos relativos a possíveis danos nos tecidos normais com as consequências da perda de controlo tumoral, uma vez que o risco de não administrar dose suficiente no PTV pode ser maior que o risco de danos nos tecidos normais, podendo levar ao aumento do risco de recidiva da doença<sup>42</sup>. Assim, é fundamental considerar o tipo e severidade dos efeitos previstos, as possíveis consequências da recorrência local do tumor e a forma como cada doente vai tolerar a radioterapia<sup>42</sup>.

#### 2.4.2. Tolerâncias dos OAR

O tratamento de Radioterapia tem como objetivo o controlo loco-regional do tumor, minimizando, ao mesmo tempo, os efeitos adversos agudos e tardios provocados pela radiação<sup>20</sup>. Deste modo, quando se pretende atingir o melhor resultado do tratamento de radioterapia é fundamental perceber o conceito de rácio terapêutico. A concretização dos objetivos do tratamento é alcançada a algum custo, em relação aos danos provocados nos tecidos normais, pelo que é essencial que estes sejam equilibrados entre a tentativa de

assegurar que todas as células tumorais recebem uma dose letal de radiação e que os efeitos agudos e tardios sejam toleráveis<sup>42</sup>. Desta forma, os tecidos normais contidos no campo de tratamento e a sua sensibilidade limitam a dose total de radiação, administrada ao tumor<sup>27</sup>.

O conceito de tolerância dos tecidos normais consiste no valor máximo de dose que corresponde a uma incidência ou probabilidade de complicações aceitável, num grupo de doentes<sup>25</sup>. Estes efeitos dependem de vários fatores como a radiosensibilidade do órgão de risco ou tecido normal em causa, bem como o efeito dos danos neste, para o funcionamento do doente<sup>25</sup>.

Segundo vários autores, a tolerância de diferentes tecidos e órgãos varia com alguma frequência, estando a incidência e magnitude das complicações induzidas pela radiação, dependente de alguns fatores de risco<sup>20,23,25,42,68,69</sup>:

- Relacionados com o tratamento – dose total, dose por fração, a relação dose-volume (percentagem de volume de órgão que recebe uma determinada dose), taxa de dose, duração da administração do tratamento, energia, volume de tratamento, técnica utilizada, uso de quimioterapia concomitante radiosensibilizante, protetores da radiação ou outros modificadores biológicos, intervalo entre frações e entre tratamentos em doentes que realizam re-irradiação.
- Relacionadas com o doente – a existência de co-morbilidades (diabetes, pré-existência de doença coronária ou pulmonar, hipertensão, processo inflamatório do braço, etc.), resposta à radiação e idade do doente.
- Relacionadas com o órgão – funcionamento base dos órgãos, a radiosensibilidade específica de cada tecido (tolerância para o risco de desenvolver danos provocados pela radiação), o comprometimento ou perda do órgão pré-irradiação, o desenvolvimento de toxicidade aguda severa (que resulta em efeitos tardios), a variação regional da radiosensibilidade dentro de um órgão e a organização hierárquica de um órgão. Para além disso, um órgão pode ter mais de um tipo de toxicidade tardia, ao qual podem ou não estar associadas diferentes doses de tolerância.

- Relacionadas com o tumor – O tipo de tumor tratado, a sua extensão, e a sua influência no funcionamento dos órgãos adjacentes (se se encontra nas proximidades ou invade uma porção significativa de tecidos normais, em que a administração de uma elevada dose para intuito curativo pode comprometer o funcionamento do órgão e conduzir a uma elevada probabilidade de causar sequelas tardias).

Os efeitos nos tecidos normais podem ser definidos, em relação à probabilidade de ocorrerem, à sua severidade e à altura do seu desenvolvimento. Subjacente aos danos nos tecidos normais está a desregulação de um mecanismo de reparação dos danos provocados pela radiação<sup>42</sup>. Assim, estes podem ser expressos durante ou logo depois do tratamento (efeitos agudos que ocorrem geralmente nos tecidos de resposta precoce), ou após 6 meses até anos da conclusão da radioterapia (efeitos tardios, que surgem com maior frequência nos tecidos de resposta tardia), dependendo da susceptibilidade genética, especialmente se existirem condições de predisposição para sensibilidade à radiação<sup>42,69</sup>.

A administração segura da radioterapia requer o conhecimento da resposta do tumor e tecidos normais à radiação<sup>20</sup>, pelo que a informação da tolerância dos tecidos à radiação é fundamental para a determinação da agressividade do tratamento ou para potencialmente amenizar ou evitar danos.

#### 2.4.3. Efeitos secundários do tratamento de radioterapia:

Uma das principais preocupações do tratamento do cancro da mama é o risco de desenvolver efeitos secundários agudos e tardios, induzidos pela radiação, uma vez que o número de doentes tratados é grande e a sua expectativa de sobrevivência é elevada, em comparação com outras doenças<sup>26,70</sup>. Dados representativos da frequência e severidade dos efeitos adversos associados às técnicas atuais e esquemas de tratamento são difíceis de encontrar na literatura, devido ao elevado número de anos de follow-up necessário para o desenvolvimento de complicações relacionadas com o tratamento<sup>40</sup>. Os sintomas agudos induzidos pela radiação podem ocorrer até 6 meses após o término da radioterapia, podendo depois progredir para um estado fibroso crónico<sup>41</sup>.

Neste contexto, as complicações associadas à radioterapia em cancro da mama podem ser classificadas em<sup>15,19,40,42,70,71</sup>:

- Efeitos secundários agudos (ocorrem entre a 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> semanas após o início do tratamento): radiodermite, eritema ou irritação da pele, descamação húmida da prega inframamária ou da prega axilar (especialmente em mama volumosas), prurido, fadiga, sensação de formigueiro ou mama dorida.
- Efeitos secundários tardios (ocorrem 3-6 meses após o final do tratamento de radioterapia): fibrose da mama, linfedema do braço, disfunção do plexo braquial, diminuição do volume e/ou endurecimento da mama, dor e sensibilidade na mama, rigidez do ombro, paralisia do braço, fratura de costelas, toxicidade pulmonar (como pneumonite radiógena ou fibrose pulmonar apical), ou toxicidade cardíaca (como o acidente vascular cerebral, a isquémia cardíaca, lesão cardíaca sintomática, aterosclerose acelerada ou pericardite). Alguns doentes podem ainda desenvolver tumores secundários, relacionados com a exposição à radiação.

A compreensão do risco de toxicidade tardia nos parâmetros de dose-volume tem-se tornado clinicamente mais relevante com a investigação ativa de novas técnicas de tratamento<sup>25</sup>. No entanto, este desejo de aumentar as taxas de cura, deve ser ponderado com a dose administrada aos tecidos normais e a sua resposta à radiação. Qualquer alteração no regime de tratamento, como o uso de técnicas avançadas, o aumento de dose ou a adição de quimioterapia ou agentes biológicos, vai alterar o rácio terapêutico<sup>42</sup>. O desafio do radioterapeuta é assegurar que esta alteração melhore o rácio terapêutico e que um aumento de dose não resulte em efeitos secundários agudos ou tardios<sup>42</sup>.

É fundamental que os médicos reconheçam os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de complicações relacionadas com a radiação<sup>68</sup>. A prevenção e minimização dos fatores de risco para os danos tardios causados pela radiação devem estar subjacentes no processo de decisão clínica<sup>68</sup>. O processo de cura dos doentes deve ser equilibrado com a probabilidade do risco de desenvolvimento de complicações tardias<sup>68</sup>. Em alguns casos, os danos tardios da radiação são inevitáveis quando se pretende atingir a cura, o que deve ser discutido com o doente durante o consentimento informado<sup>68</sup>.

- Toxicidade Pulmonar:

O tratamento de radioterapia, apesar de reduzir a taxas de recidiva local, permite uma administração de radiação indesejável no pulmão<sup>72</sup>. Atualmente são conhecidas as toxicidades pulmonares que se desenvolvem a seguir à exposição dos tecidos pulmonares à radiação, para doenças torácicas, sendo as mais comuns a pneumonite radiógena induzida pela radiação, cuja incidência é reportada como sendo entre 1-34%<sup>62,69</sup>, podendo posteriormente progredir para fibrose pulmonar<sup>69</sup>. Embora a pneumonite radiógena se desenvolva com menor frequência em doentes de cancro da mama (incidência global de aproximadamente 1-5%), relativamente a outros tumores torácicos como o cancro do pulmão ou a doença de Hodgkin, uma vez que volumes mais pequenos de pulmão são irradiados<sup>62,69,73</sup> esta deve ser mantida com a menor incidência possível, visto a maioria dos doentes terem uma elevada probabilidade de sobrevivência e devido ao facto deste efeito secundário poder ser problemático, para alguns doentes com a anatomia desfavorável ou cuja técnica de irradiação seja inadequada<sup>62</sup>.

A Pneumonite Radiógena é um processo inflamatório, que afeta os pulmões e geralmente ocorre 1-6 meses após o tratamento de radioterapia, sendo uma das complicações limitantes de dose mais comum em irradiações torácicas<sup>20,73</sup>, o que pode ter consequências no controlo tumoral<sup>73</sup>. Assim, à medida que a Pneumonite Radiógena se desenvolve, vai afetando consideravelmente a função respiratória e a qualidade de vida do doente. Esta inflamação persistente pode ser completamente tratada ou progredir, causando lesões nos pulmões e podendo desenvolver-se para fibrose pulmonar radiógena, que surge 6-24 meses depois, e tem como consequência, a diminuição irreversível da troca de oxigénio, originando morbidades (falta de ar, hipertensão pulmonar ou falha cardíaca)<sup>20,23,38,62</sup>. Estes doentes, com fibrose pulmonar, variam o seu nível de incapacidade, o que está dependente do volume de pulmão incluído, bem como a capacidade compensatória do parênquima pulmonar não irradiado (se apenas um pequeno volume de pulmão for irradiado, as regiões adjacentes do pulmão são capazes de compensar e prevenir alterações clínicas significativas)<sup>20</sup>.

- Toxicidade Cardíaca:

A administração de radiação indesejada ao coração e às artérias coronárias, aumenta o risco de toxicidade tardia<sup>5,19,21,22,24,26</sup> como problemas cardíacos (especialmente a insuficiência cardíaca, mas também, isquémia do miocárdio, arritmias, hipertensão e trombo-embolismos) e/ou a mortalidade cardíaca devido a estas morbidades<sup>6,7,10,21,26,40,71</sup>. A toxicidade cardiovascular relacionada com a radiação pode ser progressiva e complexa, podendo ocorrer lesões nas artérias coronárias, válvulas, miocárdio e sistema de condução, bem como disfunção diastólica. Os grupos em que as lesões cardíacas, associadas à exposição à radiação são de grande importância clínica, são os tumores curáveis ou tratados em doentes relativamente jovens, em que a maioria dos doentes atinge a cura ou tem a sobrevida prolongada, pelo que existe tempo suficiente para desenvolver lesões cardíacas tardias, clinicamente significativas<sup>26,27</sup>.

A consciência do potencial problema da doença coronária induzida pela radiação tem, assim, contribuído para a redução da dose recebida pelo coração, através de novos regimes de radioterapia no cancro da mama, com técnicas de tratamento modernas, alteração na definição do alvo e novos limites de dose<sup>22</sup>. No entanto, apesar destes esforços, é impossível evitar completamente a irradiação cardíaca, e o uso dos campos tangenciais padrão incluem frequentemente parte do miocárdio e das artérias coronárias, dentro do volume de tratamento, especialmente em doentes de mama esquerda<sup>1,21,22</sup>. A abordagem de tratamento, de doentes da mama esquerda, permite ainda, administrar, em algumas zonas do coração, doses superiores a 20Gy, na maioria dos doentes, sendo importante investigar a magnitude do risco de doença cardiovascular após radioterapia<sup>5,21</sup>. Por outro lado, não há dúvida, que existem doentes com anatomia desfavorável, em combinação com a localização do leito tumoral, próximo do coração, permite administrar uma maior dose no coração<sup>2</sup>.

Deste modo, existe uma vasta evidência que sugere que a irradiação cardíaca é prejudicial, sendo que os efeitos secundários cardíacos da radioterapia na mama têm um longo período de latência, sendo apenas visualizados 10-15 anos após a exposição à radioterapia (mais evidentes a partir da segunda década), e mais frequentes em doentes com idades superior a 50 anos<sup>5-7,10,19,22,24,40</sup>.

- Toxicidade Medular:

O espectro de danos na medula, causados pela radiação inclui tanto os sintomas transitórios, como os irreversíveis<sup>69</sup>. O sintoma mais comum é a mielopatia reversível da medula, que pode ocorrer 2-4 meses após a irradiação<sup>69</sup>. Um aumento do risco de mielopatia está associado a doses por fração e/ou totais mais elevadas, tempo de tratamento mais curto (menor número de sessões), e uma maior extensão de medula irradiada (especialmente >10cm). Outros sintomas que podem também surgir, mais tarde, são geralmente a paralisia parcial ou total e alterações sensoriais, que têm início 9-15 meses após a radioterapia, a perda da tensão muscular, dos reflexos e da percepção de temperatura e dor, os quais podem progredir tornando-se progressivamente piores<sup>68-69</sup>. Com a irradiação da medula pode também ocorrer paralisia permanente ou mielite progressiva crónica, mas estas são raras<sup>69</sup>. Existem também outros fatores que podem estar associados a neurotoxicidade, como o uso concomitante de agentes de quimioterapia intratecais e intravenosos, que incluem o metrotexato, cisplatina e citarabina<sup>69</sup>, no entanto, o seu efeito combinado com o tratamento de radioterapia não constituiu um dos objetivos deste estudo.

- Risco de Tumores Secundários:

Estudos clínicos e epidemiológicos evidenciaram que doentes que foram tratados com radioterapia têm um risco acrescido de desenvolver tumores secundários<sup>74</sup>. Uma vez que o risco de tumores secundários induzidos pela radiação aumenta com o tempo, uma maior atenção tem de ser dada a esta e outras toxicidades de longa latência<sup>34</sup>.

Dado que a radiocarcinogénese varia de tecido para tecido<sup>34</sup>, qualquer incremento de dose aumenta o risco de tumores secundários, pelo que não é possível definir limites de dose seguros. Assim, um dos objetivos do tratamento deveria ser administrar a mínima dose efetiva de radiação e não a dose máxima tolerada (Princípio ALARA)<sup>74,75,76</sup>.

## 2.5. Análise Estatística no SPSS

O SPSS é um programa informático poderoso de apoio à estatística, cuja análise dos dados, faz-se em 4 etapas<sup>77,78</sup>:

- Introduzir as variáveis da amostra, no editor dos dados, tendo em conta o tipo de variáveis em estudo (escala métrica);
- Selecionar o procedimento de análise de um dos menus;
- Selecionar as variáveis a analisar e as opções dos vários campos, de forma a obter-se os resultados (outputs);
- Examinar e interpretar os resultados, tendo em conta que o SPSS não testa a priori os pressupostos, pelo que pode ser necessário realizar determinados testes, antes ou depois da análise principal.

### Testes de Hipóteses

Nos testes de hipóteses, o objetivo é validar ou não determinadas afirmações sobre a população, com base na informação amostral. No caso particular dos testes de hipóteses paramétricos, a validação diz apenas respeito aos parâmetros da população. A hipótese nula ( $H_0$ ) contém sempre uma igualdade, a qual se assume como correta até prova em contrário, enquanto que a hipótese alternativa ( $H_1$ ) contém sempre uma desigualdade ( $>$ ,  $<$  ou  $\neq$ )<sup>79</sup>. Nestes, o valor-p obtido (nível de significância calculado) nos resultados dos outputs do SPSS deve ser comparado com o nível de significância,  $\alpha$  (probabilidade de erro tipo I) cujo valor utilizado é geralmente de 0.05, de forma a rejeitar ou não a hipótese nula<sup>80</sup>.

- Testes Paramétricos

Os testes paramétricos exigem que a forma da distribuição amostral seja conhecida, sendo a Distribuição Normal, a mais utilizada<sup>81</sup>. De um modo geral, a potência dos testes paramétricos é superior à dos testes não-paramétricos, ou seja, a capacidade de rejeitar corretamente  $H_0$  é maior num teste paramétrico<sup>81</sup>.

No entanto, os testes paramétricos exigem a verificação da condição de a variável em estudo possuir a distribuição normal<sup>81</sup>. Para testar a Normalidade, os testes mais utilizados são o teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste de Shapiro-Wilk<sup>81</sup>.

#### ❖ Testes de ajustamento à Distribuição Normal

A função de densidade de probabilidade mais importante no processo de inferência estatística é a chamada distribuição normal ou de Gauss<sup>81</sup>. Com efeito, do ponto de vista das aplicações empíricas, têm-se comprovado que muitos atributos observáveis, de determinada população são bem representados por variáveis aleatórias que seguem uma distribuição normal<sup>79</sup>. Uma variável aleatória  $X$  com distribuição normal de média  $\mu$  e desvio padrão  $\sigma$ , representa-se por  $X \sim N(\mu, \sigma)$ , o que se lê como "X tem uma distribuição normal de média  $\mu$  e desvio padrão  $\sigma$ "<sup>81</sup>.

A exigência de que a distribuição amostral seja do tipo normal é um dos requisitos do grupo dos métodos paramétricos. Desta forma, para testar a normalidade dos dados de uma amostra deve ser realizado um teste de ajustamento, no qual o Kolmogorov-Smirnov é mais adequado para decidir se a distribuição da variável em estudo ( $F(X)$ ), numa determinada amostra, provem de uma população com uma distribuição específica<sup>81</sup>. Neste caso, estamos apenas interessados em testar se a distribuição da variável é ou não normal, estando os dados na escala ordinal. No entanto, este teste deve apenas ser utilizado em amostras grandes ( $>50$ )<sup>81</sup>.

Assim, em alternativa ao teste de Kolmogorov-Smirnov, o ajustamento a uma distribuição normal, para uma dimensão da amostra igual ou inferior a 50, é realizado através do teste de Shapiro-Wilk, o qual apresenta um melhor desempenho, pelo que o SPSS produz o valor-p para testar se a variável sob estudo, na amostra, possui ou não uma distribuição normal<sup>81</sup>. Posteriormente, se o valor-p obtido for igual ou inferior a 0.05, rejeita-se  $H_0$ , ou seja, a hipótese de normalidade dos dados. Por outro lado, a não concretização deste requisito leva a que se tenha que optar por um teste não paramétrico<sup>81-82</sup>.

❖ Teste t para comparar 2 grupos independentes

O teste t para duas amostras independentes, como as variáveis analisadas no presente estudo, aplica-se sempre que se pretende comprovar se existem diferenças significativas para as médias de uma variável quantitativa, em dois grupos diferentes de sujeitos, entre os quais não existe qualquer relação, e em que as variáveis possuam distribuição normal<sup>81</sup>. Este requer que as duas amostras tenham sido obtidas aleatoriamente de duas populações e com variâncias populacionais conhecidas ou não<sup>81</sup>.

Sempre que se esteja perante variâncias populacionais desconhecidas, ter-se-á que proceder ao teste de igualdade de variâncias, neste caso o teste de Levene<sup>81</sup>. Neste, as hipóteses a testar são:

$$H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2 \quad \text{vs} \quad H_1: \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2 \quad \text{e rejeita-se } H_0, \text{ sempre que o valor-p} \leq 0.05$$

Este resultado permite decidir como determinar o valor da estatística de teste do teste t.

Relativamente ao teste de t para 2 grupos independentes, em que a variável X em estudo possui distribuição normal, as hipóteses a testar dependem do tipo de teste<sup>77,81</sup>:

**Teste bilateral:** é o mais utilizado, em que a hipótese alternativa não explicita o sentido da variação da variável, tendo  $H_1$  apenas o sinal de diferente.

$$H_0: \mu_A = \mu_B \quad \text{vs} \quad H_1: \mu_A \neq \mu_B, \quad \text{que equivale a} \quad H_0: \mu_A - \mu_B = 0 \quad \text{vs} \quad H_1: \mu_A - \mu_B \neq 0$$

**Testes unilaterais:** quando se pretende verificar se existem diferenças entre as médias de 2 variáveis, e qual das populações apresenta uma média maior.

Esquerda -  $H_0: \mu_A = \mu_B \quad \text{vs} \quad H_1: \mu_A < \mu_B,$

Direita -  $H_0: \mu_A = \mu_B \quad \text{vs} \quad H_1: \mu_A > \mu_B,$

Ao utilizar o SPSS, o primeiro quadro apresenta as medidas descritivas, e o segundo quadro apresenta o teste de Levene para a homogeneidade das variâncias<sup>81</sup>. Assim, a estatística de teste e os graus de liberdade são calculados de forma ligeiramente diferentes consoante se pode assumir variâncias homogéneas ou não. Sendo que, para um valor-p maior que 0.05, conclui-se que as variâncias são homogéneas e assim a estatística

de teste a utilizar, para o teste de t-Student, é a que assume as variâncias iguais (“Equal variances assumed”), ou seja, os valores a utilizar para a análise dos resultados são os dessa linha<sup>77,81</sup>. Por outro lado, no caso do valor-p ser  $\leq 0.05$ , conclui-se que as variâncias são diferentes, pelo que o valor da estatística de teste a escolher será aquele que se apresenta na linha (“Equal variances not assumed”).

Finalmente, para um teste bilateral, o valor-p corresponde a Asymp. Sig (2-tailed), cujo valor tem que ser comparado com o nível de significância ( $\alpha=0.05$ ) e, no caso de ser maior que este, confirma-se a igualdade das médias das duas amostras, para um determinado parâmetro. Se por outro lado, valor-p  $\leq 0.05$ , então rejeita-se  $H_0$ , e conclui-se que existem diferenças significativas para as médias de duas amostras<sup>77-78</sup>.

- **Testes Não Paramétricos**

Os testes não-paramétricos não exigem, à partida, o conhecimento da distribuição da variável sob estudo e devem apenas ser aplicados como alternativa aos testes paramétricos, ou seja, quando não é possível validar as condições de aplicação destes testes, nomeadamente a normalidade da variável dependente sob estudo, ou quando a escala de medida da variável dependente é qualitativa (situação em que se pode usar testes não-paramétricos, mas não testes paramétricos)<sup>81</sup>.

O teste de Mann-Whitney é o teste alternativo ao teste t, para dois grupos independentes. Enquanto o teste paramétrico t compara as médias de duas amostras independentes, o teste de Mann-Whitney compara o centro de localização das duas amostras, como forma de detetar diferenças entre as duas populações correspondentes. Este teste é de utilização preferível ao t quando há violação da normalidade, ou ainda quando as variáveis são de nível, pelo menos ordinal<sup>77</sup>. As hipóteses para um teste de Mann-Whitney são<sup>77</sup>:

$H_0$ : As duas populações são iguais em tendência central

$H_1$ : As duas populações não são iguais em tendência central

Assim, através da análise dos resultados no SPSS, é importante verificar se o valor-p obtido é inferior ou igual a 0.05, de forma a que a hipótese nula possa ser rejeitada e se conclua que as duas distribuições não diferem em tendência central.

### **Gráficos de dispersão**

A forma mais eficaz de demonstrar a relação entre duas variáveis quantitativas é através dos gráficos de dispersão. Uma variável aparece no eixo horizontal x (geralmente a variável explicativa), enquanto que os valores da outra variável y aparecem no eixo vertical (geralmente a variável resposta). Assim, cada indivíduo da amostra surge como um ponto do gráfico, o qual é caracterizado pelos valores de ambas as variáveis para esse indivíduo<sup>80</sup>.

Para interpretação do gráfico de dispersão deve-se analisar a distribuição geral, a qual caracteriza a direção, forma e força da relação entre as duas variáveis. Deste modo, a representação gráfica do conjunto de dados constitui uma representação dos pares de valores num sistema cartesiano, em que três situações poderiam acontecer<sup>80</sup>:

- Quando uma variável tem o seu valor aumentado com o aumento da outra, dizemos que entre as duas variáveis existe correlação positiva, tanto mais forte quanto mais perto de uma reta imaginária os pontos estiverem;
- Quando uma variável tem o seu valor diminuído com o aumento da outra, diz-se que entre as duas variáveis existe correlação negativa, tanto mais forte quanto mais perto de uma reta imaginária os pontos estiverem;
- Se os pontos estiverem dispersos, sem definição de direção, afirma-se que a correlação é muito baixa, ou mesmo nula, e que as variáveis não estão correlacionadas.

Este gráfico permite a realização de uma regressão linear, em que se determina uma reta, que mostra o relacionamento linear entre as duas variáveis, através de uma função linear<sup>80</sup>.

Deste modo, a utilização de diagramas de dispersão como ferramenta da qualidade tem uma particular importância devido à possibilidade de verificar a existência ou não de uma relação causa-efeito entre duas variáveis de natureza quantitativa. Isto não prova que uma variável afeta a outra, mas torna claro se a relação existe e em que intensidade<sup>80</sup>.

### **Curvas de ROC**

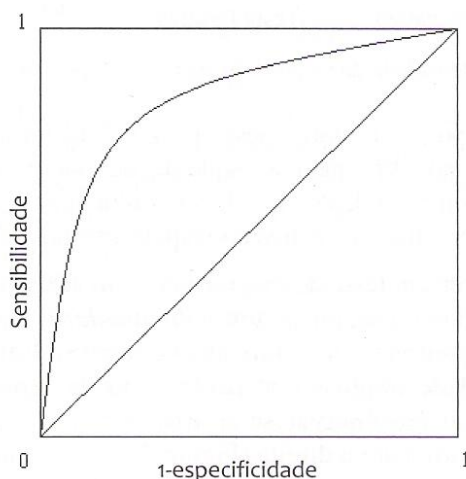
A rápida evolução científica e tecnológica permite o constante aparecimento de novos testes de diagnóstico, pelo que a comparação das suas performances é de extrema importância, de modo a decidir qual o mais adequado, pois um falso diagnóstico implicaria ações terapêuticas inapropriadas ou desnecessárias<sup>82</sup>.

Uma maneira mais eficaz de mostrar a relação entre a sensibilidade e especificidade de um teste que tem resultados contínuos é utilizar as curvas de ROC (Receiver Operating Characteristic)<sup>83</sup>, que representam a relação entre a sensibilidade de um teste (taxa de verdadeiros-positivos) e a taxa de falsos positivos<sup>82</sup>.

A metodologia ROC avalia a performance de um teste de diagnóstico, que discrimina entre duas populações (doente/não doente) e a sua construção baseia-se nos valores de sensibilidade e da especificidade, calculadas fazendo variar o ponto de corte ao longo do eixo de decisão (valores possíveis do teste diagnóstico)<sup>82</sup>.

Num plano unitário, como o representado na figura 2.1 representam-se os valores de sensibilidade (proporção de testes positivos na população de doentes), no eixo das ordenadas e no eixo das abcissas os valores de 1-especificidade (proporção de testes positivos na população de não doentes), para todos os pontos de corte definidos<sup>82</sup>. A curva ROC é não decrescente e deve ser definida acima da linha na diagonal, que corresponde a um teste que é positivo ou negativo, por acaso<sup>82-83</sup>.

À medida que a curva de ROC se aproxima do canto superior esquerdo do gráfico, mais preciso é o teste, visto que a taxa de verdadeiros-positivos se aproxima de 1, e a taxa de falsos positivos de 0.



**Figura 2.1: Representação de uma curva de ROC, num plano unitário**<sup>82</sup>

A Área Abaixo da Curva, representada entre a curva e a linha diagonal, é um dos índices mais utilizados para descrever a exatidão de um teste diagnóstico, correspondendo à capacidade de um teste ou modelo discriminar os sujeitos com a característica de interesse vs sujeitos sem essa característica de interesse (ex: a probabilidade de um teste classificar corretamente um indivíduo como doente ou não doente)<sup>82</sup>.

Esta área varia entre 0,5 a 1 (uma vez que a curva só está definida acima da diagonal positiva), em que se for igual a 0,5, o modelo não consegue discriminar os sujeitos com vs sem característica, melhor do que a escolha por mero acaso, ou, por outro lado, quanto mais próximo a área for de 1, melhor é a capacidade do teste em discriminar os indivíduos que apresentam a característica de interesse, dos indivíduos que não a apresentam<sup>81</sup>. Foram apresentados valores indicativos da área ROC, que podem ser utilizados para classificar o poder discriminante do modelo de regressão, sendo representados na tabela 2.1<sup>81</sup>:

**Tabela 2.1: Classificação do poder discriminante do modelo de regressão, de acordo com a área abaixo da curva ROC**<sup>81</sup>

<u>Area ROC</u>	<u>Poder Discriminante do Modelo</u>
0.5	Sem poder discriminativo
]0.5 ; 0.7[	Discriminação fraca
[0.7 ; 0.8[	Discriminação aceitável
[0.8 ; 0.9[	Discriminação boa
≥ 0.9	Discriminação excepcional



## 3. Metodologia

---

### 3.1. Objetivo geral do estudo

- Avaliar a cobertura do tumor pela isodose prescrita, a homogeneidade da distribuição de dose na mama, bem como a dose nos órgãos de risco (pulmões ipsilateral, contralateral e total, coração, medula e mama contralateral), segundo vários parâmetros de otimização, no planeamento dosimétrico, de forma a prever o risco de complicações.

#### Objetivos específicos:

- Avaliar retrospectivamente o HDV para as várias estruturas (PTV, PTV<sub>boost</sub> e OAR), no tratamento de radioterapia adjuvante da mama, na soma dos planos de tratamento.
- Analisar a cobertura do PTV e PTV<sub>boost</sub> pela isodose dos 95%.
- Calcular o Índice de Conformidade, avaliando a sua capacidade de estimar a cobertura do alvo (PTV e PTV<sub>boost</sub>), pela isodose dos 95%.
- Avaliar a homogeneidade da distribuição de dose dentro do PTV e PTV<sub>boost</sub>, através do cálculo dos Índices de Uniformidade e Homogeneidade.
- Comparar doentes de cancro da mama direita e esquerda, quanto à irradiação do PTV e PTV<sub>boost</sub> (cobertura e Índices avaliados), e a dose recebida pelos OAR, de modo a estimar se existem diferenças significativas, de acordo com a lateralidade do tumor.
- Estudar a influência do volume de PTV (representativo do tamanho da mama), na cobertura pela isodose prescrita e nos índices calculados, para o PTV e PTV<sub>boost</sub>, bem como na dose administrada aos OAR.
- Avaliar os vários parâmetros de dose-volume nos OAR (coração, pulmões, medula e mama contralateral), relacionando-os com a literatura para o risco de desenvolvimento de possíveis efeitos secundários, induzidos pela radiação

## 3.2. Procedimentos realizados durante o tratamento

### 3.2.1. Planeamento do *set-up* dos doentes

Todas as doentes foram colocadas na posição de tratamento, em decúbito dorsal, num plano inclinado e as pernas sob o apoio popliteu, de modo a que fiquem o mais confortável possível. Os braços foram colocados em abdução, acima da cabeça (para afastá-los do campo de irradiação), ajustados, de modo a entrarem na gantry da TC, enquanto que a cabeça da doente foi colocada em frente. Nesta fase, foi importante definir o posicionamento da doente, adaptando-o à sua anatomia e maximizando o seu conforto, de forma a aumentar a reprodutibilidade do *set-up*, ao longo do tratamento<sup>42</sup>. Desta forma, a probabilidade de ocorrerem erros de *set-up* é reduzida, assegurando-se uma imobilização precisa da doente, tanto na TC, como em todas as sessões de tratamento. Posteriormente a doente foi alinhada com o auxílio do sistema de lasers, pelas 2 tatuagens da linha média, as quais devem estar alinhadas com os pontos de referência anatómicos da linha média do corpo (glabella, nasion, sínfise mentoniana, fúrcula esternal, apêndice xifoideu e sínfise púbica) e pelas tatuagens laterais do corte zero. Nesta etapa foi colocado material radiopaco, em torno da mama, para referência, nas imagens de TC, dos limites da glândula mamária, bem como da cicatriz cirúrgica, representativa da localização da loca tumoral para planeamento do *boost*.

O planeamento do tratamento foi realizado na TC de planeamento (GE LightSpeed®), sendo adquiridos cortes com 2,5mm de espessura, de forma a produzir uma boa qualidade de imagem para definição do volume alvo e OAR, na posição de tratamento e em respiração normal, cujos limites foram definidos desde o mento até à inserção dos pilares diafragmáticos, de forma a englobar toda a glândula mamária, o volume pulmonar e outras estruturas torácicas.

### 3.2.2. Definição dos volumes para o tratamento

Após a aquisição dos cortes de TC, as imagens foram transferidas para o Sistema de planeamento do tratamento, sendo feitas a correção das heterogeneidades dos tecidos, de forma a que o médico radioterapeuta responsável determinasse a extensão do parênquima mamário, definindo o CTV, através da informação anatómica dos cortes de TC.

Os volumes de interesse foram definidos, de acordo com as recomendações dos ICRU's, *Reports 50 e 62*, em que à glândula mamária ou à cavidade da lumpectomia é incluída uma margem para incluir a potencial doença microscópica, constituindo-se, deste modo, o CTV ou CTVboost. Posteriormente, o PTV é criado a partir da adição de uma margem ao CTV de cada doente, para ter em conta a variação do tamanho, forma e posição do volume alvo (movimentos internos como a respiração e deglutição), variações no posicionamento do doente e os erros de set-up, em relação aos feixes dos campos<sup>7,42</sup>. Os órgãos de risco delimitados no planeamento, nos vários cortes de TC, foram os pulmões ipsilateral e contralateral e medula, através da ferramenta de delimitação automática do sistema de planeamento. Para além do PTV, a delimitação do coração e, em alguns casos, do esófago, também foi colocada a cargo do médico. Não foi feita qualquer distinção entre o coração e as estruturas que o constituem, como o miocárdio, nem foi realizada a delimitação das artérias coronárias. O impacto da movimentação dos órgãos não foi tido em conta na delimitação dos volumes de interesse, ou seja, não foi criado um PRV. Toda a glândula mamária foi incluída no volume alvo definido, tendo sido dada uma margem de 3mm de tecido epitelial, entre o tecido mamário e a pele à superfície, para criação do PTV e PTV<sub>boost</sub>, de modo a compensar o efeito de build-up do feixe, evitando o efeito de aparente subdosagem do volume alvo, na distribuição de dose. A mama contralateral não foi delimitada, no entanto foi avaliado a linha de isodose que atingiu o seu limite interno.

### 3.2.3. Planeamento do tratamento no TPS

Os planeamentos dos tratamentos de 3D-CRT foram realizados no Eclipse™ Treatment Planning System (TPS), versão 8.6, da Varian Medical Systems, com o algoritmo de cálculo *Pencil Beam Convolution* e com a técnica ao isocentro, visto ser o protocolo utilizado no serviço, em que se realizou a recolha dos dados, tendo como objetivo englobar o volume alvo e evitar ao máximo os órgãos de risco. Todas as doentes foram tratadas com campos paralelos-opostos tangenciais para irradiação de toda a glândula mamária. Os planeamentos foram otimizados, de forma a obter a melhor cobertura possível, com minimização da exposição dos tecidos são adjacentes, definindo-se a angulação, tamanho e a contribuição de campo e a angulação do colimador, mais adequados à forma da mama.

Ao uso de filtros físicos ou dinâmicos apropriados foi complementada a adição de subcampos, com menor contribuição, a partir dos campos tangenciais principais (técnica *field-in-field*), nas zonas de elevada dose, cuja forma e contribuição é otimizada, de forma a melhorar a homogeneidade de dose no volume alvo, e reduzir significativamente os pontos quentes e a dose nos OAR<sup>3,44-45,57-58</sup>. A utilização de uma amostra, em cujas doentes foram tratadas com ambas as técnicas deveu-se ao facto de permitir obter um maior nº de doentes, na amostra. Através da projecção do campo de tratamento no BEV (Beam's Eye View), as lâminas do MLC foram colocadas, de modo a proteger o máximo possível de coração, pulmões e tecidos sãos, sem comprometer a cobertura do volume alvo. As energias de fótons variaram entre 6-16MV, dependendo da distribuição de dose e da anatomia da mama.

Na 1ª fase, a dose prescrita ao PTV foi de 50Gy em 25 frações, 2Gy em cada fração, enquanto que na 2ª fase foi realizado um *boost* ou sobreimpressão, na loca tumoral, com fótons de 6-16MV, de forma a melhorar o controlo tumoral, tendo sido administrada uma dose de 10Gy (dose total de 60Gy nesta zona), em 5 frações, com a aplicação de 2 ou 3 campos oblíquos. Em nenhum dos doentes foi realizada irradiação regional dos gânglios axilossupraclaviculares, de forma a obter uma amostra uniforme de doentes.

A prescrição de dose foi realizada para o ponto de referência ICRU, ou seja, o ponto para onde foi administrada 100% da dose prescrita, o qual deve estar localizado no centro do volume da mama, de preferência, na intersecção dos feixes, tentando-se que a variação de dose no volume de PTV fosse entre -5% e + 7%, em relação à dose prescrita, de acordo com as recomendações dos ICRUs 50 e 62. A técnica 3D conformacional foi utilizada em todos os doentes, realizada para englobar adequadamente o volume alvo, de forma a maximizar a probabilidade de controlo local, e minimizar as doses nos OAR, para evitar complicações severas. Posteriormente procedeu-se à análise do HDV e, se necessário, a uma nova otimização do plano de tratamento. Posteriormente os campos de tratamento foram verificados antes do início do tratamento, no Simulador (Acuity™; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), onde se procedeu à marcação do isocentro, nas doentes.

### 3.2.4. Administração do tratamento aos doentes

O tratamento de radioterapia foi administrado nos aceleradores lineares (Clinac 2100CD® e DHX®; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), com energias de fótons de 6 e 16 MV, de acordo com profundidade do tumor e anatomia da mama, de forma a homogeneizar a distribuição de dose, e com a doente na posição de tratamento, anteriormente definida na TC de planeamento. Ao longo do tratamento foram realizadas imagens portais de verificação, para assegurar um *set-up* preciso do doente.

### 3.3. Características da amostra:

**Amostra:** 48 doentes de tumores de mama pós-operatório, com intuito curativo, em estadios T<sub>is</sub>-T<sub>2</sub>, tratados com Radioterapia 3D-Conformacional, no serviço de radioterapia do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo. Os doentes deste estudo foram selecionados consecutivamente da base de dados do serviço de radioterapia, durante o período de Janeiro de 2011 até Junho de 2012, segundo os seguintes critérios:

#### **Critérios de inclusão:**

- Doentes do sexo feminino com tumores de mama unilaterais, tratados entre 2011 e Junho de 2012;
- Realizaram radioterapia como tratamento adjuvante, a seguir à cirurgia conservadora e/ou quimioterapia e com intuito curativo;
- Doentes tratadas com campos tangenciais no PTV e um *boost* de fótons no leito tumoral, sem irradiação dos gânglios axilosupraclaviculares;
- O plano dosimétrico do tratamento ter sido realizado com as técnicas de FIF e uso de filtros, em simultâneo.

#### **Critérios de exclusão:**

- Doentes que foram tratadas com diferentes esquemas de fracionamento para além do convencional (50Gy, 2Gy por fração);
- Doentes tratadas com feixes de eletrões;
- Doentes que realizaram Gating respiratório;
- Doentes que não tenham o coração delimitado;

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, a amostra apresentava as características descritas na tabela 3.1:

**Tabela 3.1: Características dos doentes da amostra**

<b><u>Características dos doentes:</u></b>		<b><u>Nº de doentes</u></b>
<b>Idade das doentes</b>	Média:	65.5 anos (37-83 anos)
<b>Estadio do tumor:</b>	T <sub>is</sub>	1 (2.08%)
	T <sub>1</sub> N <sub>0-1</sub>	37 (77.08%)
	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	9 (18.75%)
	Não refere	1 (2.08%)
<b>Lateralidade:</b>	Esquerda	24 (50%)
	Direita	24 (50%)
<b>Protocolo realizado:</b>	CC + RT	6 (12.5%)
	CC + RT + HT	18 (37.5%)
	CC + QT <sub>adj</sub> + RT	2 (4.17%)
	CC + QT <sub>adj</sub> + RT + HT	19 (39.58%)
	QT <sub>neo</sub> + CC + QT <sub>adj</sub> + RT	1 (2.08%)
	Não refere	2 (4.17%)

(Legenda: CC – Cirurgia Conservadora, RT – Radioterapia adjuvante, HT – Hormonoterapia, QT<sub>neo</sub> – Quimioterapia neoadjuvante, QT<sub>adj</sub> – Quimioterapia adjuvante)

A amostra foi constituída por 24 doentes de mama direita e 24 doentes de mama esquerda, cuja média das idades em ambos os grupos foi de 65.5 anos, variando entre os 37 e os 83 anos. Na história clínica de um doente não há referência ao estadio do tumor, e dois não referem o protocolo terapêutico realizado.

Este estudo é do tipo quantitativo, observacional e retrospectivo. O método de amostragem utilizado foi acidental ou por conveniência<sup>84</sup>, em que a amostra foi constituída pelos doentes existentes, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, até conseguir o mesmo número de doentes de mama esquerda e direita, de modo a obter uma amostra homogénea, quanto à lateralidade.

### 3.4. Avaliação dos Parâmetros dosimétricos

Neste estudo procedeu-se à análise retrospectiva de vários parâmetros dosimétricos, de forma a analisar a distribuição de dose que foi aplicada em várias doentes, tanto ao nível da cobertura e homogeneidade dentro do volume alvo, como a dose nas estruturas sãs adjacentes. Todos os planos avaliados foram criados de acordo com as práticas clínicas normais do serviço.

Desta forma, para avaliar as doses no volume alvo e tecidos normais procedeu-se à análise de vários parâmetros dosimétricos, tanto visualmente, como através do HDV (Histograma de dose-volume) cumulativo, sendo analisada cada estrutura, de acordo com o volume que recebe uma determinada dose, ou vice-versa, relacionando-se posteriormente com a dose de tolerância estimada.

Em primeiro lugar realizou-se a medição dos parâmetros, em relação ao PTV e PTV<sub>boost</sub>, descritos na tabela 3.2:

**Tabela 3.2: Parâmetros avaliados para o PTV e PTV<sub>boost</sub>**

Abreviatura	Definição
$V_{PTV}$	Volume do PTV
$V_{PTV_{boost}}$	Volume do PTV do boost
$V_{95\%PTV/PTV_b}$	Volume de PTV ou PTV <sub>boost</sub> que recebe pelo menos 95% da dose prescrita
$D_{média\ PTV/PTV_b}$	Dose média no PTV e PTV <sub>boost</sub>
$D_{máx\ PTV/PTV_b}$	Dose máxima no PTV e PTV <sub>boost</sub>

#### 3.4.1. Análise da Cobertura dos volumes alvo pela Isodose de 95%

Para todos os doentes foi estudado, a percentagem de volume de PTV e PTV<sub>boost</sub>, que foi englobado pela isodose de referência (isodose dos 95%), de acordo com as recomendações do ICRU 50. Esta análise foi realizada na soma dos planos de tratamento (que representa a junção das distribuições de dose da 1ª fase com a 2ª), de modo a ter em conta a dose total recebida pelas diferentes estruturas, ao longo do tratamento. Assim, foram analisadas diretamente no HDV, as isodoses dos 47.5Gy e 57Gy (correspondente à isodose dos 95%) para avaliação da cobertura do PTV e PTV<sub>boost</sub>, respetivamente.

Desta forma, primeiramente procede-se à análise estatística, com o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 17.0, para a igualdade da cobertura do PTV e PTV<sub>boost</sub>, de acordo com a lateralidade do tumor. Seguidamente, no caso de não existirem diferenças significativas segundo a lateralidade, divide-se a amostra total em 2 grupos, de acordo com o V<sub>PTV</sub> (representativo do tamanho da mama), em Grupo1 (V<sub>PTV</sub> < média V<sub>PTV</sub>) e Grupo2 (V<sub>PTV</sub> ≥ média V<sub>PTV</sub>), de forma a avaliar se existem diferenças significativas, de acordo com este fator. Se estas não existirem, a amostra dos doentes é analisada em conjunto.

A situação ideal seria que todo o volume alvo estivesse englobado pela isodose de referência. No entanto, visto ser difícil, num plano de tratamento, esta isodose englobar os 100% do volume, a cobertura dos volumes alvo foi considerada adequada quando, através da análise direta no HDV, pelo menos 95% dos volumes de PTV e PTV<sub>boost</sub> estava englobado pela isodose dos 95% (V<sub>95%</sub> ≥ 95%). Desta forma, as doentes foram divididas, em dois grupos, de acordo com a concretização ou não deste critério.

#### 3.4.2. Cálculo da Conformidade e Homogeneidade no volume alvo:

Posteriormente, para avaliar a eficácia do tratamento e a qualidade da distribuição de dose, dentro do volume alvo (PTV), procedeu-se à análise dos seguintes índices<sup>17,44,46,64</sup>:

- O **Índice de Conformidade (IC)**: mede o grau de conformidade da isodose prescrita (isodose dos 95%) ao volume do alvo (PTV ou PTV<sub>boost</sub>), ou seja, a forma como esta se adapta ao tumor, podendo ser calculado, segundo o RTOG, pela equação (1):

$$(1) \quad IC = \frac{V_{95\%}}{V_{alvo}} \quad \text{em que } V_{95\%} \text{ é o volume da isodose dos 95\% e o } V_{alvo} \text{ é o volume do PTV ou PTV}_{boost}, \text{ em cm}^3.$$

- **Índice de Uniformidade (IU)**: (% de volume do alvo, que recebe entre 95% e 107% da dose prescrita), em que V<sub>95%</sub> (% volume que recebe pelo menos 95% da dose prescrita) e V<sub>107%</sub> (% volume que recebe pelo menos 107% da dose prescrita). Esta fórmula (2) é uma adaptação da usada nos artigos<sup>21,55</sup>, de forma a estar de acordo com as recomendações do ICRU 50 e as práticas do serviço. Este

permite avaliar, em termos absolutos, como varia a dose no tumor, em termos de diferença de dose:

$$(2) IU = V_{95\%} - V_{107\%}$$

- **Índice de Homogeneidade (IH):** Esta equação (3) fornece uma análise adequada, em termos relativos, da homogeneidade e da variação de dose dentro do alvo (PTV ou PTV<sub>boost</sub>), ou seja se há ou não zonas de dose significativamente diferentes dentro destes volumes)<sup>11,17,58</sup>:

$$(3) IH = \frac{D_2 - D_{98 \text{ alvo}}}{D_{\text{prescrita alvo}}} \times 100$$

em que o  $D_2$  é a dose correspondente a 2% do  $V_{\text{alvo}}$ , e o  $D_{98}$ , corresponde à dose recebida por 98% do  $V_{\text{alvo}}$ , em relação à Dose prescrita ao

Estes índices foram calculados para todos os doentes da amostra, para o PTV e PTV<sub>boost</sub>, de forma a avaliar a distribuição de dose nestes volumes, em todo o tratamento, pelo que os parâmetros foram recolhidos na soma, de modo a ter em conta a contribuição das duas fases para a irradiação dos volumes. Seguidamente também se procedeu à análise estatística, através dos testes t-Student bilateral e Mann-Whitney, com o auxílio do *software* aplicativo SPSS, versão 17, para avaliar a igualdade dos valores médios dos vários Índices utilizados, para 2 grupos independentes, de acordo com a lateralidade do tumor (doentes de mama esquerda e direita) e o tamanho da mama (grupos 1 e 2). Foi posteriormente também analisado estatisticamente, a capacidade do IC em prever a cobertura dos volumes pela isodose dos 95%, através de diagramas de dispersão e da análise da curva de ROC, pelo que se recorreu ao SPSS, versão 15.0, visto estas análises não estarem disponíveis na versão 17.0, utilizada para os restantes dados.

### 3.4.3. Avaliação da irradiação dos OAR através dos parâmetros do HDV

Em algumas doentes, o contorno do pulmão contralateral e da medula não foi realizado anteriormente para a realização do tratamento, pelo que se teve de proceder à sua delimitação. Nesta parte do estudo, as doentes foram divididas em 2 grupos: mama esquerda e mama direita, com o objetivo de avaliar a diferença da irradiação dos órgãos

de risco, de acordo com a lateralidade do tumor. De modo a avaliar adequadamente o nível de irradiação recebido pelos órgãos de risco, foram analisados os seguintes parâmetros de dose:

#### 3.4.3.1. Pulmões:

- Cálculo da **Dose média ( $D_{média}$ )** e **dose máxima ( $D_{máx}$ )**, nos pulmões ipsilateral, contralateral e pulmão total.
- Avaliação do  **$D_{33\%}$ ,  $D_{66\%}$  e  $D_{100\%}$**  (dose administrada em 33%, 66% e 100% do volume) e  **$V_{20}$**  no **pulmão total**, para avaliar a dose em todo o parênquima pulmonar.
- Análise do  **$V_5$ ,  $V_{13}$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{30}$ ,  $V_{40}$**  - % de volume de pulmão ipsilateral que recebe uma dose de pelo menos 5, 13, 20, 30, 40Gy, respetivamente.

#### 3.4.3.2. Coração:

- Cálculo das **doses média e máxima** recebida por este órgão;
- Avaliação do  **$D_{33\%}$ ,  $D_{66\%}$  e  $D_{100\%}$**  (dose administrada em 33%, 66% e 100% do volume, respetivamente)
- Análise do  **$V_5$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$ ,  $V_{40}$  e  $V_{50}$** , ou seja, da % de volume de coração que recebe pelo menos 5, 20, 25, 30, 40 e 50Gy, respetivamente.
- Visualizar se o volume de coração nas doentes de mama direita está completamente protegido pelas lâminas do MLC.

#### 3.4.3.3. Medula:

- Avaliação da **dose máxima** administrada neste órgão.

#### 3.4.3.4. Mama contralateral:

Segundo a prática do serviço, é aconselhável que a isodose dos 10% não atinja a mama contralateral.

- Deste modo procedeu-se à verificação se a mama contralateral é irradiada ou não pela **isodose dos a 10%**. Nos casos em que esta atingiu a glândula mamária contralateral, fez-se avaliação da curva de isodose que atingiu esta estrutura, sendo avaliadas sucessivamente as isodoses mais elevadas, em intervalos de 10%, como a de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% ou 80%, no caso da curva de isodose anterior alcançar o seu limite.

Também na avaliação dos órgãos de risco procedeu-se à análise estatística com o SPSS (versão 17.0), através dos testes t-Student bilateral e Mann-Whitney, para avaliar a igualdade da  $D_{média}$  nos pulmões e coração, e  $D_{máx}$  na medula, para 2 grupos independentes, de acordo com a lateralidade do tumor (doentes de mama esquerda e direita), ou em relação ao volume de PTV (doentes dos grupos 1 e 2), de forma a aferir se estes são fatores de influência significativos, na irradiação dos OAR. O critério de escolha para a realização destes testes deveu-se aos resultados do teste de ajustamento, à distribuição Normal, sendo que neste caso deve ser utilizado o de Shapiro-Wilk, visto a amostra ser pequena. Assim, deve ser realizado um teste paramétrico t-Student, no caso da amostra ter um ajustamento à Normalidade, ou então proceder-se à realização de um teste não paramétrico de Mann-Whitney, nos dados da amostra, que não seguirem uma distribuição normal.



## 4. Resultados

Neste estudo foram analisados 48 doentes, com tumores de mama, em cujos critérios de inclusão e exclusão foram descritos anteriormente, sendo 24 doentes de mama esquerda e 24 doentes de mama direita. Procedeu-se à medição e análise dos vários parâmetros de dose e volume para o PTV e PTV<sub>boost</sub>, de acordo com as tabelas 4.1 e 4.2:

**Tabela 4.1: Parâmetros de dose-volume analisados para o PTV**

<b>PTV</b>	<b>Volume±SD (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>V<sub>95%</sub>±SD (%)</b>	<b>D<sub>média</sub> PTV±SD (Gy)</b>	<b>D<sub>máx</sub> PTV±SD (Gy)</b>
<b>Média total</b>	1151.40 ± 500.90	94.80 ± 2.36	52.38 ± 0.93	63.46 ± 1.32
<b>Valor Min.</b>	301.10	89.36	50.35	60.01
<b>Valor Max.</b>	2532.90	98.86	54.39	66.17

Foram avaliados os volumes de PTV (V<sub>PTV</sub>) de cada mama, os quais variaram entre 301.10cm<sup>3</sup> (valor mínimo) e 2532.90cm<sup>3</sup> (valor máximo), cujo valor médio foi de 1151.40cm<sup>3</sup>. A média de dose no PTV, na soma das fases, foi de 52.38Gy (SD=±0.93), que corresponde a uma média de 104.76% da dose prescrita, e variando entre 50.35Gy e 54.39Gy.

**Tabela 4.2: Parâmetros de dose-volume analisados para o PTV<sub>boost</sub>**

<b>PTV<sub>boost</sub></b>	<b>Volume±SD (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>V<sub>95%</sub>±SD (%)</b>	<b>D<sub>média</sub>PTV<sub>boost</sub>±SD (Gy)</b>	<b>D<sub>máx</sub>PTV<sub>boost</sub>±SD (Gy)</b>
<b>Média total</b>	67.08 ± 42.86	99.41 ± 1.29	60.60 ± 1.58	63.36 ± 1.31
<b>Valor Min.</b>	10,40	91.83	51.76	59.86
<b>Valor Max.</b>	231,70	100.00	62.95	66.07

Todas as doentes foram tratadas com um *boost* no leito tumoral, numa 2<sup>a</sup> fase de tratamento, cujo volume médio de PTV<sub>boost</sub> foi de 67.08cm<sup>3</sup> (SD=±42.86), variando entre 10.40-231.70cm<sup>3</sup>, e a dose média administrada neste volume foi de 60.60Gy (SD=±1.58), na soma das duas fases.

#### 4.1. Análise da cobertura dos volumes alvo pela isodose de 95%

Segundo o ICRU 50, todo o volume do PTV deve estar coberto pela isodose de referência (neste caso, a isodose dos 95%). No entanto, nenhum dos doentes teve 100% do volume de PTV englobado pela isodose dos 95%, sendo que na amostra, a percentagem média de volume de PTV que recebeu a isodose dos 95%, foi de 94.80%, variando entre 89.36%-98.86%.

Assim, devido à dificuldade em conseguir que a isodose dos 95% cobrisse todo o volume alvo, foi avaliado o número de doentes, em que pelo menos 95% do volume do PTV foi englobado pela isodose dos 95% (isodoses dos 47.5Gy e 57Gy, para o PTV e PTV<sub>boost</sub>, respetivamente), de forma a perceber como foi realizada a cobertura nos volumes alvo.

##### 4.1.1. Relação entre a cobertura e a lateralidade do tumor

Em primeiro lugar, procedeu-se à análise estatística, com o SPSS (versão 17.0), para a igualdade da cobertura do PTV e PTV<sub>boost</sub> pela isodose dos 95%, para 2 grupos independentes, de acordo com a lateralidade (doentes de mama esquerda e direita).

Assim, foi realizado um teste à Normalidade dos dados, que pelo teste de ajustamento de Shapiro-Wilk (amostra inferior a 50) comprovou que os dados da cobertura do PTV pelas isodoses dos 95% ( $V_{95\%PTV}$ ), se ajustavam a uma distribuição normal ( $p > 0.05$ ), enquanto que os dados relativos à cobertura do PTV<sub>boost</sub> pela isodose dos 95% ( $V_{95\%PTVb}$ ) não se ajustaram a uma distribuição normal ( $p < 0.05$ ) (tabela 4.3).

**Tabela 4.3: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o  $V_{95\%PTV}$  e  $V_{95\%PTVb}$ , de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetros</u>	Lado	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	Df	Sig.
$V_{95\%PTV}$	Esquerdo	0,95	24	0,26
	Direito	0,94	24	0,20
$V_{95\%PTVb}$	Esquerdo	0,49	24	0,00
	Direito	0,71	24	0,00

Legenda: df – grau de liberdade; Sig. – valor-p

Seguidamente realizou-se o teste t-Student bilateral para a igualdade das médias do  $V_{95\%}$  no PTV, para 2 amostras independentes (mama esquerda e mama direita), de forma a

aferir se existiram diferenças significativas, de acordo com a lateralidade do tumor (tabelas 4.4 e 4.5).

**Tabela 4.4: Medidas descritivas para o  $V_{95\%PTV}$ , de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Lado	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
$V_{95\%PTV}$	Esquerdo	24	94,70	2,46	0,50
	Direito	24	94,89	2,30	0,47

**Tabela 4.5: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para o  $V_{95\%PTV}$ , de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	<u>Teste de Levene para a Igualdade de Variâncias</u>		<u>Teste t para Igualdade das Médias</u>				
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
$V_{95\%PTV}$							
Equal variances assumed	0,27	0,60	-0,28	24	0,78	-0,19	0,69
Equal variances not assumed			-0,28	24	0,78	-0,19	0,69

Legenda: N - amostra; t - estatística de teste; df – grau de liberdade; Sig. – valor-p

Da aplicação do teste t conclui-se a não existência de diferenças significativas para a % de volume de PTV coberto pela isodose dos 95%, de acordo com a lateralidade ( $t_{24} = -0.28$ ,  $p = 0.78 > 0.05$ ).

Posteriormente, devido à distribuição não normal dos dados, recorreu-se a um teste não paramétrico de Mann-Whitney, para a igualdade das médias do  $V_{95\%PTVb}$ , para 2 amostras independentes (mama esquerda e mama direita), de modo a verificar se existiram diferenças significativas, de acordo com a lateralidade (tabela 4.6).

**Tabela 4.6: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o  $V_{95\%PTVb}$ , de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Lado	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<u>Teste de Mann-Whitney</u>			Asymp. Sig. (2-tailed)
					Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	
$V_{95\%PTVb}$	Esquerdo	24	23,67	568,00				
	Direito	24	25,33	608,00				
	Total	48			268,00	568,00	-0,42	0,67

Desta forma, conclui-se não existirem diferenças significativas para a % de volume de  $PTV_{boost}$  coberto pela isodose 95%, de acordo com a lateralidade ( $U=268,00$ ,  $p=0.67 > 0.05$ ).

#### 4.1.2. Relação entre a cobertura e o tamanho da mama

De seguida foi também realizada a comparação do parâmetro  $V_{95\%}$ , de acordo com o tamanho da mama. Para isso, juntou-se os doentes de mama esquerda e mama direita, visto não terem sido encontradas quaisquer diferenças estatisticamente significativas para a % de volume de PTV ou  $PTV_{boost}$ , coberto pela isodose dos 95%, de acordo com a lateralidade. A partir do valor da média de  $V_{PTV}$  da amostra, os doentes foram divididos em 2 grupos, de acordo com o volume do PTV calculado, o qual foi considerado representativo do tamanho da mama. Assim, a divisão dos doentes deu origem ao grupo 1 (doentes com  $V_{PTV} < \text{média}$ ), formado por 25 doentes (13 de mama esquerda e 12 de mama direita), e ao grupo 2 (doentes com  $V_{PTV} \geq \text{média}$ ), com 23 doentes (11 de mama esquerda e 12 de mama direita), indicado na tabela 4.7:

**Tabela 4.7 - Discriminação das doentes por tamanho da mama ( $V_{PTV}$ )**

<u>Volumes do PTV</u>	Nº doentes	Mama esquerda	Mama direita
<b>Grupo 1 (<math>\bar{x} &lt; 1151.40</math>)</b>	25	13	12
<b>Grupo 2 (<math>\bar{x} \geq 1151.40</math>)</b>	23	11	12

(Legenda:  $\bar{x}$  - média)

Deste modo, realizou-se também a análise estatística, com o SPSS (versão 17.0), para a igualdade da cobertura do PTV e  $PTV_{boost}$ , para 2 grupos independentes, relativamente ao volume do PTV.

À semelhança do procedimento anterior, foi realizado um teste à Normalidade dos dados, que pelo teste de ajustamento de Shapiro-Wilk, se comprovou que os dados do PTV se ajustavam a uma distribuição normal ( $p > 0.05$ ), enquanto que os do  $PTV_{boost}$  não apresentavam uma distribuição normal ( $p < 0.05$ ) (tabela 4.8).

**Tabela 4.8: Resultados dos testes de ajustamento, de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o  $V_{95\%PTV}$  e  $V_{95\%PTVb}$ , de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetros</u>	$V_{PTV}$ (cm <sup>3</sup> )	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
$V_{95\%PTV}$	<1151.40	0,95	25	0,22
	≥1151.40	0,95	23	0,26
$V_{95\%PTVb}$	<1151.40	0,73	25	0,00
	≥1151.40	0,44	23	0,00

Depois efetuou-se a análise para igualdade da cobertura do PTV e  $PTV_{boost}$ , de acordo com o tamanho da mama. Assim, para comparar o  $V_{95\%PTV}$ , recorreu-se ao teste paramétrico t-student bilateral, para a igualdade entre 2 grupos independentes (grupos 1 e 2), relativamente ao volume do PTV (pois verificou-se normalidade dos dados nos 2 grupos) (tabelas 4.9 e 4.10).

**Tabela 4.9: Medidas descritivas para o  $V_{95\%}$ , de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	$V_{PTV}$ (cm <sup>3</sup> )	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
$V_{95\%}$	<1151.40	25	94,45	2,53	0,51
	≥1151.40	23	95,17	2,13	0,44

**Tabela 4.10: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para o  $V_{95\%PTV}$ , de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	<u>Teste de Levene para a Igualdade de Variâncias</u>		<u>Teste t para Igualdade das Médias</u>				
	F	Sig.	t	df	Sig.	Mean	Std. Error
					(2-tailed)	Difference	Difference
$V_{95\%}$ (%)							
Equal variances assumed	0,16	0,70	-1,07	46,00	0,29	-0,72	0,68
Equal variances not assumed			-1,07	45,65	0,29	-0,72	0,68

Da aplicação do teste t conclui-se a não existência de diferenças significativas para a % de volume de PTV coberto pela isodose dos 95%, de acordo com o tamanho da mama ( $t_{46}=-1.07$ ,  $p=0.29 > 0.05$ ).

Por outro lado, para o  $PTV_{boost}$  teve de se recorrer ao teste não paramétrico de Mann-Whitney, para a igualdade do das médias do  $V_{95\%PTVb}$ , para 2 amostras independentes, para verificar se existem diferenças significativas, de acordo com o tamanho da mama (tabela 4.11).

**Tabela 4.11: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o  $V_{95\%PTVb}$ , de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	VPTV (cm <sup>3</sup> )	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<u>Teste de Mann-Whitney</u>			
					Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
$V_{95\%PTVb}$	<1151.40	25	24.90	622.50	277,50	553,50	0,21	0,83
	≥1151.40	23	24.07	553.50				
	Total	48						

Desta forma, conclui-se não existirem diferenças significativas para a % de volume de  $PTV_{boost}$  coberto pela isodose dos 95%, de acordo com o tamanho da mama ( $U=277.50$ ,  $p=0.83 > 0.05$ ).

#### 4.1.3. Análise conjunta da cobertura dos volumes alvo

Como não foram encontradas diferenças significativas, para a cobertura do PTV e  $PTV_{boost}$ , de acordo com a lateralidade e tamanho da mama, efetuou-se esta análise, para todos os doentes da amostra, em conjunto, na soma dos planos, de acordo com a tabela 4.12.

**Tabela 4.12: Análise da cobertura do PTV e  $PTV_{boost}$ , pela Isodose do 95%, na soma dos planos**

<u>Análise da Isodose de 95%</u>	<u>PTV</u>		<u><math>PTV_{boost}</math></u>	
	Nº doentes	Amplitude	Nº doentes	Amplitude
$V_{95\%} (%) < 95\%$	26	89.36% - 94.90%	1	91.83%
$V_{95\%} (%) \geq 95\%$	22	95.13% - 98.86%	47	97.57% - 100%
$V_{95\%} (%) = 100\%$	0	-	18	100%

Mais de metade dos doentes (26 doentes) não tiveram uma cobertura de pelo menos 95% do volume do PTV por 95% da dose prescrita (isodose dos 47.5Gy), tendo o volume de PTV englobado por esta isodose variado entre 89.36% e 94.90%. Por outro lado, 22

doentes (45.83%) tiveram uma cobertura considerada adequada, com  $V_{95\%}$  do PTV  $\geq 95\%$ , tendo estes valores variado entre 95.13% e 98.86%. Na soma das fases, em 18 doentes (37.5%), houve uma cobertura total do volume de PTV<sub>boost</sub> pelo isodose dos 95% (isodose dos 57Gy). Para além disso, nesta fase, a grande maioria dos doentes (47 doentes) tiveram uma % de volume de PTV<sub>boost</sub>, coberto pela isodose de referência, de pelo menos 95%. Apenas 1 doente teve uma cobertura deste volume pela isodose dos 95%, inferior a 95%, sendo o valor de 91.83%.

## 4.2. Análise da conformidade e homogeneidade no volume alvo

Para análise quantitativa da conformidade e homogeneidade no volume alvo, no plano de tratamento, foi realizada a avaliação de vários índices, tanto para o PTV como para o PTV<sub>boost</sub>, cujos resultados obtidos estão dispostos na tabela 4.13:

**Tabela 4.13: Índices analisados na distribuição de dose**

<u>Parâmetros</u>	<u>PTV<math>\pm</math>SD</u>	<u>Amplitude</u>	<u>PTV<sub>boost</sub><math>\pm</math>SD</u>	<u>Amplitude</u>
<b>Índice Conformidade</b>	1.41 $\pm$ 0.19	1.03 -1.99	3.45 $\pm$ 1.12	1.79 -6.78
<b>Índice Uniformidade</b>	63.78% $\pm$ 8.76	46.24 -87.64%	98.26% $\pm$ 4.27	76.24 -100%
<b>Índice Homogeneidade</b>	42.17% $\pm$ 21.36	5.30 -114.84%	7.12% $\pm$ 2.42	2.78 -15.50%

Simultaneamente foi também estudada a influência dos fatores lateralidade do tumor e tamanho da mama nestes parâmetros.

### 4.2.1. Relação entre os Índices e a lateralidade do tumor

Foi realizado um teste à Normalidade dos dados, pelo que o teste de ajustamento de Shapiro-Wilk, comprovou que os dados do IC<sub>PTV</sub>, IC<sub>PTV<sub>b</sub></sub>, IU<sub>PTV</sub> e IH<sub>PTV<sub>b</sub></sub>, se ajustavam a uma distribuição normal ( $p > 0.05$ ), enquanto que os dados relativos ao IU<sub>PTV<sub>b</sub></sub> e IH<sub>PTV</sub>, não se ajustaram a uma distribuição normal ( $p < 0.05$ ) (tabela 4.14).

**Tabela 4.14: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para os Índices, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetros</u>	Lado	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
<b>IC<sub>PTV</sub></b>	Esquerdo	0,96	24	0,37
	Direito	0,92	24	0,06
<b>IC<sub>PTVb</sub></b>	Esquerdo	0,94	24	0,13
	Direito	0,92	24	0,07
<b>IU<sub>PTV</sub></b>	Esquerdo	0,97	24	0,77
	Direito	0,96	24	0,37
<b>IU<sub>PTVb</sub></b>	Esquerdo	0,53	24	0,00
	Direito	0,41	24	0,00
<b>IH<sub>PTV</sub></b>	Esquerdo	0,91	24	0,03
	Direito	0,80	24	0,00
<b>IH<sub>PTVb</sub></b>	Esquerdo	0,92	24	0,06
	Direito	0,99	24	0,99

Desta forma efetuou-se a análise para igualdade dos vários Índices, para o PTV e PTV<sub>boost</sub>, de acordo com a lateralidade do tumor. Assim, para comparar os Índices (IC<sub>PTV</sub>, IC<sub>PTVb</sub>, IU<sub>PTV</sub> e IH<sub>PTVb</sub>) recorreu-se ao teste paramétrico t-student bilateral, para a igualdade entre 2 grupos independentes (esquerda e direita), relativamente ao lado, visto que se verificou normalidade dos dados nos 2 grupos (tabela 4.15 e 4.16).

**Tabela 4.15: Medidas descritivas para os Índices, relativamente à lateralidade**

<u>Parâmetros</u>	Lado	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
<b>IC<sub>PTV</sub></b>	Esquerdo	24	1,41	0,20	0,04
	Direito	24	1,43	0,19	0,04
<b>IC<sub>PTVb</sub></b>	Esquerdo	24	3,42	1,06	0,22
	Direito	24	3,47	1,19	0,24
<b>IU<sub>PTV</sub></b>	Esquerdo	24	63,45	8,42	1,72
	Direito	24	64,11	9,26	1,89
<b>IH<sub>PTVb</sub></b>	Esquerdo	24	7,22	2,75	0,56
	Direito	24	7,01	2,09	0,43

**Tabela 4.16: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os índices, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetros</u>	<u>Teste de Levene para a Igualdade de Variâncias</u>		<u>Teste t para Igualdade das Médias</u>				
	F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
<b>IC<sub>PTV</sub></b>							
Equal variances assumed	0,41	0,52	-0,42	46,00	0,67	-0,02	0,06
Equal variances not assumed			-0,42	45,91	0,67	-0,02	0,06
<b>IC<sub>PTVb</sub></b>							
Equal variances assumed	0,62	0,44	-0,13	46,00	0,90	-0,04	0,33
Equal variances not assumed			-0,13	45,42	0,90	-0,04	0,33
<b>IU<sub>PTV</sub></b>							
Equal variances assumed	0,08	0,78	-0,26	46,00	0,80	-0,65	2,56
Equal variances not assumed			-0,26	45,59	0,80	-0,65	2,56
<b>IH<sub>PTVb</sub></b>							
Equal variances assumed	1,16	0,29	0,30	46,00	0,77	0,21	0,70
Equal variances not assumed			0,30	42,89	0,77	0,21	0,70

Da aplicação do teste t conclui-se a não existência de diferenças significativas, para o IC<sub>PTV</sub>, IC<sub>PTVb</sub>, IU<sub>PTV</sub> e IH<sub>PTVb</sub>, de acordo com a lateralidade ( $t_{46} = -0,42$ ,  $p = 0,67 > 0,05$ , para o IC<sub>PTV</sub>;  $t_{46} = -0,13$ ,  $p = 0,90 > 0,05$ , para o IC<sub>PTVb</sub>;  $t_{46} = -0,26$ ,  $p = 0,80 > 0,05$ , para o IU<sub>PTV</sub>, e  $t_{46} = 0,30$ ,  $p = 0,77 > 0,05$ , para o IH<sub>PTVb</sub>).

Seguidamente, devido à distribuição não normal dos dados, recorreu-se a um teste não paramétrico de Mann-Whitney, para a igualdade das médias do IU<sub>PTVb</sub>, para 2 amostras independentes (mama esquerda e mama direita), de modo a verificar se existem diferenças significativas, de acordo com a lateralidade (tabela 4.17).

**Tabela 4.17: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o  $IU_{PTVb}$  e  $IH_{PTV}$ , de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetros</u>	Lado	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<u>Teste de Mann-Whitney</u>			
					Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
$IU_{PTVb}$	Esquerdo	24	24.06	577.50				
	Direito	24	24.94	598.50				
	Total	48			277,50	577,50	-0,22	0,83
$IH_{PTV}$	Esquerdo	24	23.25	558,00				
	Direito	24	25.75	618,00				
	Total	48			258,00	558,00	-0,62	0,54

Desta forma, conclui-se não existirem diferenças significativas para o  $IU_{PTVb}$  e  $IH_{PTV}$  ( $U=277.50$ , com  $p=0.83 > 0.05$ , e  $U=258.00$ , com  $p=0.54 > 0.05$ , respetivamente), de acordo com a lateralidade.

#### 4.2.2. Relação entre os Índices e o tamanho da mama

Foi realizado um teste à Normalidade dos dados, que pelo teste de ajustamento de Shapiro-Wilk, que comprovou que os dados do  $IC_{PTV}$ ,  $IC_{PTVb}$ ,  $IU_{PTV}$  e  $IH_{PTVb}$ , se ajustavam a uma distribuição normal ( $p > 0.05$ ), enquanto que os dados relativos ao  $IU_{PTVb}$  e  $IH_{PTV}$ , não se ajustaram a uma distribuição normal ( $p < 0.05$ ) (tabela 4.18).

**Tabela 4.18: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para os Índices, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetros</u>	$V_{PTV}$ (cm <sup>3</sup> )	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
$IC_{PTV}$	<1151,40	0,94	25	0,13
	$\geq$ 1151,40	0,97	23	0,79
$IC_{PTVb}$	<1151,40	0,92	25	0,05
	$\geq$ 1151,40	0,96	23	0,42
$IU_{PTV}$	<1151,40	0,96	25	0,46
	$\geq$ 1151,40	0,97	23	0,64
$IU_{PTVb}$	<1151,40	0,44	25	0,00
	$\geq$ 1151,40	0,48	23	0,00
$IH_{PTV}$	<1151,40	0,78	25	0,00
	$\geq$ 1151,40	0,91	23	0,04
$IH_{PTVb}$	<1151,40	0,98	25	0,86
	$\geq$ 1151,40	0,94	23	0,17

Desta forma efetuou-se a análise para igualdade dos vários Índices, para o PTV e PTV<sub>boost</sub>, de acordo com o tamanho da mama. Assim, para comparar os Índices (IC<sub>PTV</sub>, IC<sub>PTVb</sub>, IU<sub>PTV</sub> e IH<sub>PTVb</sub>) recorreu-se ao teste paramétrico t-student bilateral, para a igualdade entre 2 grupos independentes (grupos 1 e 2), relativamente ao volume do PTV, visto que se verificou normalidade dos dados, nos 2 grupos, ou seja,  $p > 0.05$  (tabela 4.19 e 4.20).

**Tabela 4.19: Medidas descritivas, para os Índices, de acordo com o tamanho da mama**

<b>Parâmetros</b>	V <sub>PTV</sub> (cm3)	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
<b>IC<sub>PTV</sub></b>	<1151,40	25	1,51	0,18	0,04
	≥1151,40	23	1,31	0,14	0,03
<b>IC<sub>PTVb</sub></b>	<1151,40	25	3,56	1,24	0,25
	≥1151,40	23	3,33	0,98	0,20
<b>IU<sub>PTV</sub></b>	<1151,40	25	63,94	6,00	1,20
	≥1151,40	23	63,61	11,17	2,32
<b>IH<sub>PTVb</sub></b>	<1151,40	25	6,87	1,97	0,39
	≥1151,40	23	7,38	2,85	0,59

**Tabela 4.20: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os Índices, de acordo com o tamanho da mama**

<b>Parâmetros</b>	<b>Teste de Levene para a Igualdade de Variâncias</b>		<b>Teste t para Igualdade das Médias</b>				
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
<b>IC<sub>PTV</sub></b>							
Equal variances assumed	1,61	0,21	4,28	46,00	0,00	0,20	0,05
Equal variances not assumed			4,32	44,86	0,00	0,20	0,05
<b>IC<sub>PTVb</sub></b>							
Equal variances assumed	1,47	0,23	0,71	46,00	0,48	0,23	0,32
Equal variances not assumed			0,71	45,00	0,48	0,23	0,32
<b>IU<sub>PTV</sub></b>							
Equal variances assumed	7,84	0,01	0,13	46,00	0,90	0,33	2,56
Equal variances not assumed			0,13	33,09	0,90	0,33	2,62
<b>IH<sub>PTVb</sub></b>							
Equal variances assumed	1,71	0,20	-0,73	46,00	0,47	-0,51	0,70
Equal variances not assumed			-0,72	38,76	0,48	-0,51	0,71

Da aplicação do teste t conclui-se a não existência de diferenças significativas, para o  $IC_{PTVb}$ ,  $IU_{PTV}$  e  $IH_{PTVb}$ , de acordo com o tamanho da mama ( $t_{46} = 0,71$ ,  $p=0,48 > 0.05$ , para o  $IC_{PTVb}$ ;  $t_{46} = 0,13$ ,  $p=0,90 > 0.05$ , para o  $IU_{PTV}$ ; e  $t_{46} = -0,73$ ,  $p=0,47 > 0.05$ , para o  $IH_{PTVb}$ ). Quanto ao  $IC_{PTV}$ , foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $t_{46} = 4,28$ ,  $p=0,00 > 0.05$ ), de acordo com o volume do PTV.

Posteriormente, devido à distribuição não normal dos dados ( $p < 0.05$ ), recorreu-se a um teste não paramétrico de Mann-Whitney, para a igualdade das médias do  $IU_{PTVb}$  e  $IH_{PTV}$ , para 2 amostras independentes (grupos 1 e 2), de modo a verificar se existem diferenças significativas, de acordo com o tamanho da mama (tabela 4.21).

**Tabela 4.21: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o  $IU_{PTVb}$  e  $IH_{PTV}$ , de acordo com o tamanho da mama**

	$V_{PTV}$ (cm <sup>3</sup> )	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<b>Teste de Mann-Whitney</b>			
					Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
<b><math>IU_{PTVb}</math></b>	<1151.40	25	26,16	654,00				
	≥1151.40	23	22,70	522,00				
	Total	48			246,00	522,00	-0,87	0,38
<b><math>IH_{PTV}</math></b>	<1151.40	25	26,68	667,00				
	≥1151.40	23	22,13	509,00				
	Total	48			233,00	509,00	-1,13	0,26

Conclui-se não existirem diferenças significativas para o  $IU_{PTVb}$  e  $IH_{PTV}$  ( $U=246.00$ ,  $p=0.38 > 0.05$ , e  $U=233.00$ ,  $p=0.26 > 0.05$ , respetivamente), de acordo com o tamanho da mama.

#### 4.2.3. Análise dos resultados dos Índices

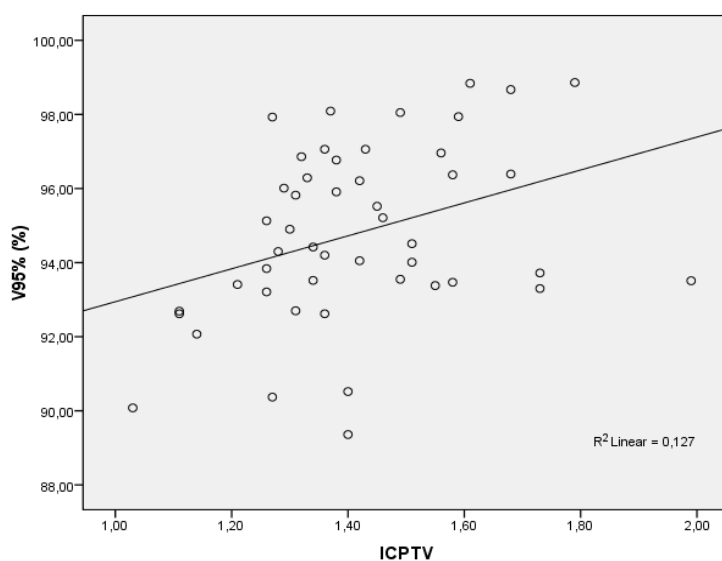
Para o **Índice de Conformidade (IC)**, o valor ideal seria geralmente próximo de 1, que sugere que o volume que recebe a isodose prescrita é idêntico ao volume do alvo, fornecendo uma cobertura adequada e poupando ao máximo os tecidos são adjacentes, de forma a que estes não sejam irradiados com a isodose prescrita. Os valores obtidos foram um pouco díspares entre o volume da isodose dos 47.5Gy (95% da dose prescrita) e o volume do PTV, com uma média de 1.41 ( $SD=\pm 0.19$ ) e variando entre 1.03 e 1.99. Os resultados são ainda mais discrepantes para a conformidade do volume da isodose dos

57Gy, no volume do  $PTV_{boost}$ , em cujo valor médio foi de 3.45 ( $SD=\pm 1.12$ ), variando entre 1.79 e 6.78 (Tabela 4.13).

Assim, da aplicação dos testes estatísticos, conclui-se a não existência de diferenças significativas, para o  $IC_{PTV}$  e  $IC_{PTVb}$  ( $t_{46} = -0.42$ ,  $p=0.67 > 0.05$  e  $t_{46} = -0.13$ ,  $p=0.90 > 0.05$ , respetivamente), de acordo com a lateralidade do tumor (Tabelas 4.14 e 4.16) e, para o  $IC_{PTVb}$ , de acordo com o tamanho da mama ( $t_{46} = 0.71$ ,  $p=0.48 > 0.05$ ), segundo as Tabelas 4.18 e 4.20.

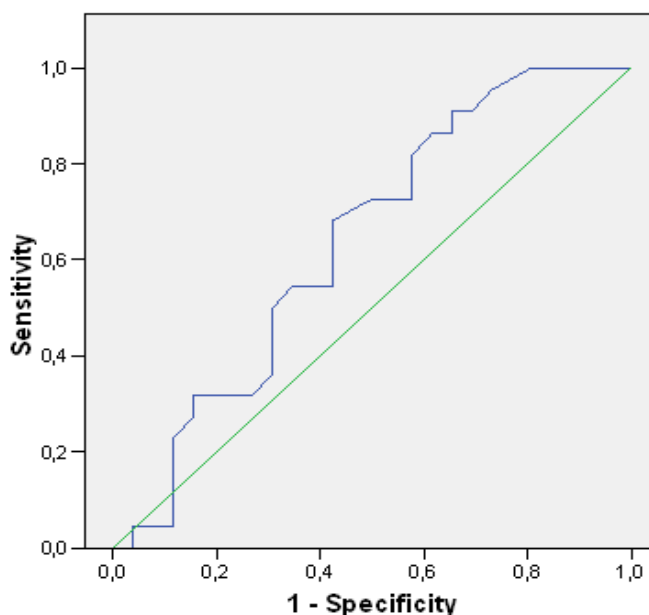
Quanto ao  $IC_{PTV}$ , segundo as Tabelas 4.15 e 4.16, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $t_{46} = 4.28$ ,  $p=0,00 < 0.05$ ), entre os dois grupos, de acordo com o volume do PTV, havendo uma tendência para a distribuição de dose apresentar um índice de conformidade superior, em doentes com tamanho de mama inferiores à média (média  $IC_{PTV}=1.51$ ) vs iguais ou superiores à média (média  $IC_{PTV}=1.31$ ) (Tabela 4.19).

Posteriormente procedeu-se à análise da capacidade do  $IC_{PTV}$  e  $IC_{PTVb}$ , em prever a cobertura dos volumes PTV e  $PTV_{boost}$ , respetivamente, pela isodose dos 95%, pelo que se recorreu à análise estatística, com recurso ao SPSS, versão 15.0, visto esta não estar disponível na versão 17.0, utilizada para a análise dos restantes dados. Da análise do diagrama de dispersão (Figura 4.1), pode-se verificar que valores mais elevados de  $IC_{PTV}$  estão associados a valores mais altos para a cobertura do PTV pela isodose dos 95% (correlação positiva).



**Figura 4.1:** Diagrama de dispersão para verificação da correlação entre as variáveis  $V_{95\% PTV}$  e o  $IC_{PTV}$

Na tentativa de melhor perceber estes resultados, considerou-se uma nova variável dicotómica, relativamente à cobertura do volume de PTV pela isodose de 95% ( $V_{95\% \text{ PTV}} (\%) < 95\%$ , que corresponde a uma cobertura não adequada; e  $V_{95\% \text{ PTV}} (\%) \geq 95\%$ , que indica uma cobertura adequada do alvo). Assim, para perceber se o  $IC_{\text{PTV}}$  discrimina bem a cobertura, em adequada ou não adequada, recorreu-se à análise da curva de ROC (Figura 4.2), através do SPSS, versão 15.0, (teste não disponível na versão 17.0 utilizada).



**Figura 4.2:** Curva Característica de Operação do Recetor (ROC) para o  $IC_{\text{PTV}}$  como preditor da cobertura do PTV pela isodose dos 95%.<sup>1</sup>

A área sob a curva ROC é uma medida estatística da capacidade e precisão do  $IC_{\text{PTV}}$ , em avaliar a cobertura do PTV pela isodose de 95%, em adequada ou não adequada. Assim, da análise dos resultados da curva de ROC (figura 4.2), e da área abaixo da curva (tabela 4.22), concluiu-se que o  $IC_{\text{PTV}}$  apresentou uma fraca capacidade de discriminação da cobertura (a área abaixo da curva=0.64, com  $p=0.10 > 0.05$ , que se encontra no intervalo ]0.5-0.7[, o qual caracteriza o fraco poder do  $IC_{\text{PTV}}$ , em discriminar a cobertura, em adequada ou não adequada)<sup>81</sup>.

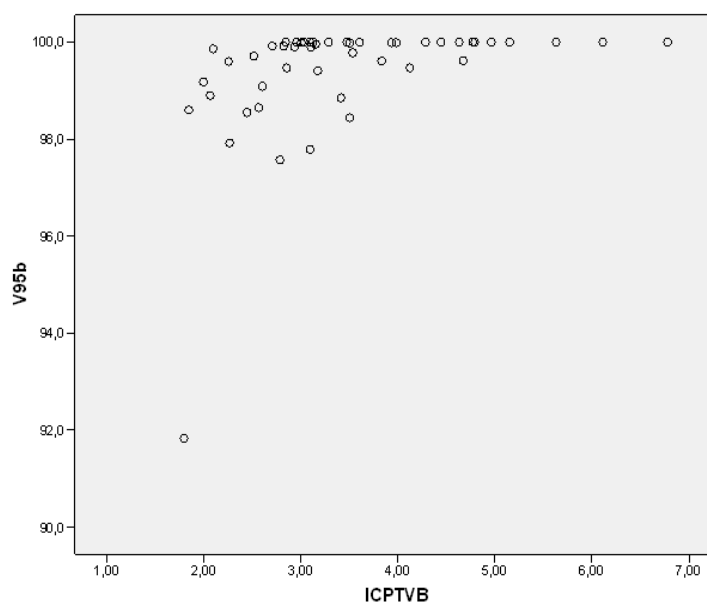
<sup>1</sup> Legenda: Sensitivity (Sensibilidade): resultados verdadeiros positivos; 1-Specificity (1-Especificidade): resultados falsos positivos; A linha verde corresponde a uma área da curva de 0.5 (hipótese nula), demonstrando o que seria espectável de um parâmetro sem valor preditivo. A linha azul corresponde à curva de ROC, que quanto mais próxima está do canto superior esquerdo do gráfico (área próxima de 1), maior é a capacidade preditiva do  $IC_{\text{PTV}}$ .

**Tabela 4.22: Resultados da área abaixo da curva para a capacidade do  $IC_{PTV}$ , em prever a cobertura do PTV pela isodose dos 95%.**

Area	Std. Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Upper Bound	Lower Bound
0,64	0,08	0,10	0,48	0,80

Raciocínio análogo foi utilizado para avaliar o poder discriminativo do  $IC_{PTVb}$ , relativamente à cobertura do  $PTV_{boost}$  pela isodose de 95%.

Como se pode verificar da análise do diagrama de dispersão (Figura 4.3), apenas um individuo é que apresentava uma cobertura não adequada ( $V_{95\% PTV_{boost}} < 95\%$ ) e os restantes 47 doentes obtiveram uma cobertura adequada ( $V_{95\% PTV_{boost}} \geq 95\%$ ), pelo que não fazia sentido proceder à análise da curva de ROC, visto não ser possível fazer qualquer correlação entre as variáveis.



**Figura 4.3: Diagrama de dispersão para verificação da associação entre as variáveis  $V_{95\% PTV_{boost}}$  e o  $IC_{PTVb}$**

Segundo o ICRU 50, a homogeneidade é definida como a uniformidade da irradiação dentro do volume alvo, sendo todo englobado por uma isodose de 95% e não excedendo os 107% da dose prescrita. Deste modo, é aplicado o **Índice de Uniformidade (IU)**, de forma a calcular a % de volume que se encontra dentro do intervalo referido. O ideal

seria que 100% do volume se encontrasse neste intervalo, de forma a reduzir o risco de subdosagem do tumor e sobredosagem dos tecidos sãos. Assim, a percentagem média de volume de PTV e PTV<sub>boost</sub>, que se encontra dentro das recomendações do ICRU 50 é 63.78% e 98.26%, respetivamente (Tabela 4.13).

Da aplicação dos testes estatísticos conclui-se a não existência de diferenças significativas, para o IU<sub>PTV</sub> ( $t_{46} = -0,26$ ,  $p = 0,80 > 0,05$ , Tabelas 4.14 e 4.16) e para o IU<sub>PTVb</sub> ( $U = 277,50$ , com  $p = 0,83 > 0,05$ , Tabelas 4.14 e 4.17), de acordo com a lateralidade do tumor. Da mesma forma, também para o tamanho da mama, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para IU<sub>PTV</sub> ( $t_{46} = 0,13$ ,  $p = 0,90 > 0,05$ , Tabelas 4.18 e 4.20) e IU<sub>PTVb</sub> ( $U = 246,00$ , com  $p = 0,38 > 0,05$ , Tabelas 4.18 e 4.21).

No entanto, o IU não conseguiu aferir a heterogeneidade, relativamente à variação de dose dentro do volume alvo, permitindo apenas verificar a percentagem desta estrutura se encontrava dentro do intervalo entre a dose mínima e máxima recomendada, segundo o ICRU 50, pelo que se recorreu também ao cálculo do IH. O **Índice de Homogeneidade (IH)** é outra forma de avaliar a homogeneidade dentro do alvo, correspondendo à % de diferença entre a dose máxima (representada por D<sub>2%</sub>) e a dose mínima (representada por D<sub>98%</sub>), em relação à dose prescrita (50Gy ou 60Gy, para PTV ou PTV<sub>boost</sub>, respetivamente). Deste modo, o valor de IH ideal seria um valor pequeno, que representa a existência de pouca heterogeneidade. No entanto, os valores obtidos foram muito discrepantes, como demonstra o Tabela 4.13, cujo valor médio foi de  $42,17 \pm 21,36\%$  (entre 5.30% e 114.84%), para o PTV e de  $7,12 \pm 2,42\%$  (entre 2.78% e 15.50%) para o PTV<sub>boost</sub>.

Da aplicação dos testes estatísticos conclui-se a não existência de diferenças significativas, para o IH<sub>PTV</sub> ( $U = 258,00$ , com  $p = 0,54 > 0,05$ , Tabelas 4.14 e 4.17) e IH<sub>PTVb</sub> ( $t_{46} = 0,30$ ,  $p = 0,77 > 0,05$ , Tabelas 4.14 e 4.16), de acordo com a lateralidade do tumor. Também relativamente ao volume do PTV, representativo do tamanho da mama, não foram encontradas diferenças significativas para o IH<sub>PTV</sub> ( $U = 233,00$ , com  $p = 0,26 > 0,05$ , Tabelas 4.18 e 4.21) e o IH<sub>PTVb</sub> ( $t_{46} = -0,73$ ,  $p = 0,47 > 0,05$ , tabelas 4.18 e 4.20).

### 4.3. Avaliação da irradiação dos OAR através dos parâmetros do HDV

Nesta parte do estudo foi realizada uma análise em separado, em que a amostra total foi dividida em 2 grupos (doentes de mama esquerda e direita) com o objetivo de avaliar a diferença da irradiação dos órgãos de risco, de acordo com a lateralidade do tumor. Da análise dos volumes e doses recebidas em cada estrutura irradiada, na soma dos dois planos de tratamento, durante o tratamento foram obtidos os seguintes resultados:

#### 4.3.1. Pulmões

Os volumes de pulmão ipsilateral e contralateral são bastante diferentes, de acordo com a lateralidade, tanto em termos de volume, como de constituição, pelo que é adequado dividir as doentes em dois grupos. Para ambos os pulmões (ipsilateral e contralateral), bem como para o pulmão como um órgão todo, foram avaliados vários parâmetros dosimétricos, os quais se encontram representados nos seguintes nas tabelas 4.23 e 4.24:

**Tabela 4.23: Parâmetros de dose-volume avaliados nos pulmões, em doentes de mama esquerda**

<b>Parâmetros dosimétricos</b>	<b>Pulmão Ipsilateral</b>		<b>Pulmão Contralateral</b>		<b>Pulmão Total</b>	
	<b>Média±SD</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Média±SD</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Média±SD</b>	<b>Amplitude</b>
<b>Volume (cm<sup>3</sup>)</b>	980.04 ±223.08	633.60 - 1544.00	1240.27±280.33	810.50- 1937.50	2220.35 ±494.90	1444.10 - 3481.50
<b>D<sub>média</sub> (Gy)</b>	7.45 ±2.30	2,29 - 10.88	0,60 ±0.22	0,20 - 1.08	3.57 ±1.06	1.27 - 5.10
<b>D<sub>máx</sub> (Gy)</b>	56,74 ±3.13	50.30 - 61,60	2,64 ±0.89	1.19 - 4.41	56.25 ±3.42	50.30 - 61.60
<b>D<sub>33%</sub> (Gy)</b>	-	-	-	-	1.48 ±0.43	0.78 - 2.27
<b>D<sub>66%</sub> (Gy)</b>	-	-	-	-	0.55 ±0.18	0.22 - 0.88
<b>D<sub>100%</sub> (Gy)</b>	-	-	-	-	0.04 ±0.04	0.00 - 0.15
<b>V<sub>5Gy</sub> (%)</b>	24.09 ±8.19	6,81 - 38.01	-	-	-	-
<b>V<sub>13Gy</sub> (%)</b>	13.32 ±4.73	2,65 - 20.58	-	-	-	-
<b>V<sub>20Gy</sub> (%)</b>	11.53 ±4.46	1,73 - 18.03	-	-	5.06 ±1.96	0.76 - 7.86
<b>V<sub>30Gy</sub> (%)</b>	9.65 ±4.12	0,92 - 15.97	-	-	-	-
<b>V<sub>40Gy</sub> (%)</b>	7.84 ±3.90	0,41 - 14.43	-	-	-	-

Nas doentes de mama esquerda, o pulmão ipsilateral (esquerdo) é, em média, menor que o contralateral 980.04cm<sup>3</sup> (633.60 - 1544.00cm<sup>3</sup>) vs 1240.27cm<sup>3</sup> (810.50 - 1937.50), respetivamente, recebendo, em média, uma dose média de 7.45Gy e máxima de 56.74Gy.

**Tabela 4.24: Parâmetros de dose-volume avaliados nos pulmões, em doentes de mama direita**

<b>Parâmetros dosimétricos</b>	<b>Pulmão Ipsilateral</b>		<b>Pulmão Contralateral</b>		<b>Pulmão Total</b>	
	<b>Média±SD</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Média±SD</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Média±SD</b>	<b>Amplitude</b>
<b>Volume (cm<sup>3</sup>)</b>	1263.56±216.38	791.70 - 1667.60	1019.48±216.68	631.9 - 1347.90	2283.05 ±415.8	1423.60 - 2969.70
<b>D<sub>média</sub> (Gy)</b>	8.06 ±1.75	4.43 - 11.64	0.50 ± 0.15	0,28 - 0.83	4.70 ±1.02	2.55 - 6.33
<b>D<sub>máx</sub> (Gy)</b>	56,79 ± 3.51	49.95 - 61,43	2,03 ± 0.64	0.23 - 2.94	56.88 ±3.29	51.39-61.43
<b>D<sub>33%</sub> (Gy)</b>	-	-	-	-	2.03 ± 0.55	1.08 - 3.17
<b>D<sub>66%</sub> (Gy)</b>	-	-	-	-	0.57 ± 0.17	0.32 - 0.95
<b>D<sub>100%</sub> (Gy)</b>	-	-	-	-	0.09 ± 0.04	0.00 - 0.21
<b>V<sub>5Gy</sub> (%)</b>	26.07 ± 6.68	12.53 - 38.46	-	-	-	-
<b>V<sub>13Gy</sub> (%)</b>	14.16 ± 3.50	6.63 - 20.19	-	-	-	-
<b>V<sub>20Gy</sub> (%)</b>	12.50 ± 3.32	5.49 - 18.60	-	-	6.92 ± 1.89	3.00 - 9.79
<b>V<sub>30Gy</sub> (%)</b>	10.75 ± 3.12	4.41 - 16.97	-	-	-	-
<b>V<sub>40Gy</sub> (%)</b>	9.01 ±3.00	3.37 - 15.31	-	-	-	-

Nas doentes de mama direita, o pulmão ipsilateral (direito) é, em média, maior que o contralateral 1263.56cm<sup>3</sup> (791.70 - 1667.60cm<sup>3</sup>) vs 1019.48cm<sup>3</sup> (631.9 - 1347.90 cm<sup>3</sup>), respetivamente, recebendo uma dose média de 8.06Gy e máxima de 56,79Gy (Tabela 4.24).

A dose média no pulmão ipsilateral é maior para os doentes de mama direita (8.06±1.75Gy), em comparação com os doentes de mama esquerda (7.45±2.30Gy), bem como a percentagem de volume deste órgão que recebe uma determinada dose (V<sub>x(Gy)</sub>), sendo o volume de pulmão ipsilateral (direito), também maior, para este grupo.

No entanto, através da análise estatística, comparou-se a igualdade da dose média no pulmão ipsilateral e contralateral, para 2 amostras independentes, de acordo com a lateralidade do tumor.

Desta forma, e, primeiro lugar foi realizado um teste à Normalidade dos dados, que pelo teste de ajustamento de Shapiro-Wilk comprovou que os dados para os pulmões ipsilateral e contralateral, se ajustavam a uma distribuição normal (p>0.05) (tabela 4.25).

**Tabela 4.25: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para os pulmões, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Lado	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
<b>Dmédia Pulmão Ipsilateral</b>	Esq.	0,96	24	0,38
	Dto	0,97	24	0,73
<b>Dmédia Pulmão Contralateral</b>	Esq.	0,97	24	0,66
	Dto	0,93	24	0,09

Assim, para os 2 pulmões comparou-se a igualdade da dose média nos pulmões ipsilateral e contralateral, para 2 amostras independentes, de acordo com a lateralidade do tumor, através de um teste t-student (tabela 4.26 e 4.27)

**Tabela 4.26: Medidas descritivas para os pulmões, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Lado	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
<b>Dmédia</b>	Esquerdo	24	7.45	2.30	0,47
<b>P.Ipsilateral</b>	Direito	24	8.06	1.75	0,36
<b>Dmédia</b>	Esquerdo	24	0.60	0.22	0,04
<b>P. Contlat.</b>	Direito	24	0.50	0.15	0,03

Legenda: P - pulmão

**Tabela 4.27: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os pulmões, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Levene's Test for Equality of Variances		<u>T-test for Equality of Means</u>				
	F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
<b>Dmédia P. Ipsilateral</b>							
Equal variances assumed	3,58	0,07	-1,03	46,00	0,31	-0,61	0,59
Equal variances not assumed			-1,03	42,91	0,31	-0,61	0,59
<b>Dmédia P. Contralateral</b>							
Equal variances assumed	2,26	0,14	1,90	46,00	0,06	0,10	0,05
Equal variances not assumed			1,90	40,38	0,07	0,10	0,05

Legenda: P – pulmão

Da aplicação do teste paramétrico t-Student, concluiu-se a não existência de diferenças estatisticamente significativas, de acordo com a lateralidade ( $t_{46}=-1.03$ ,  $p=0.31 > 0.05$ , para a dose média no pulmão ipsilateral, e  $t_{46}=1.90$ ,  $p=0.06 > 0.05$ , no pulmão contralateral).

Depois, este teste estatístico foi também realizado para avaliar a influência do tamanho da mama na igualdade da dose média recebida pelos pulmões ipsilateral e contralateral, dividindo-se a amostra total, nos grupos 1 e 2, de acordo com o volume de PTV.

Desta forma, foi realizado um teste à Normalidade dos dados, que pelo teste de ajustamento de Shapiro-Wilk comprovou que apenas os dados para o pulmão ipsilateral e contralateral, se ajustavam a uma distribuição normal ( $p > 0.05$ ), pelo que apenas se pode recorrer a um teste paramétrico para estes; enquanto que para o pulmão total, visto os dados não se terem ajustado a uma distribuição normal ( $p < 0.05$ ) (tabela 4.28).

**Tabela 4.28: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para os pulmões, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	$V_{PTV} (cm^3)$	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
<b>Dmédia Pulmão Ipsilateral</b>	<1151.40	0,94	25	0,12
	$\geq$ 1151.40	0,93	23	0,10
<b>Dmédia Pulmão Contlat.</b>	<1151.40	0,89	25	0,10
	$\geq$ 1151.40	0,97	23	0,60
<b>Dmédia Pulmão Total</b>	<1151.40	0,96	25	0,47
	$\geq$ 1151.40	0,91	23	0,05

Assim, para os 2 pulmões comparou-se a igualdade da dose média no pulmão ipsilateral e contralateral, através de um teste t-student, para 2 amostras independentes, de acordo com o tamanho do tumor (tabela 4.29 e 4.30).

**Tabela 4.29: Medidas descritivas para os pulmões, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	$V_{PTV} (cm^3)$	N	Mean	Std. Deviation	Std.Error Mean
<b>Dmédia</b>	<1151.40	25	7,69	1,81	0,36
<b>Pulmão Ipsilateral</b>	$\geq$ 1151.40	23	7,82	2,31	0,48
<b>Dmédia</b>	<1151.40	25	0,54	0,20	0,04
<b>Pulmão Contralat.</b>	$\geq$ 1151.40	23	0,55	0,19	0,04

**Tabela 4.30: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para os pulmões, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	Levene's Test for Equality of Variances		<u>Teste t para Igualdade das Médias</u>				
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
<b>Dmédia P. Ipsilateral</b>							
Equal variances assumed	4,03	0,05	-0,23	46,00	0,82	-0,13	0,60
Equal variances not assumed			-0,22	41,76	0,83	-0,13	0,60
<b>Dmédia P. Contralateral</b>							
Equal variances assumed	0,00	0,95	-0,23	46,00	0,82	-0,01	0,06
Equal variances not assumed			-0,23	45,91	0,82	-0,01	0,06

Aferiu-se não haver diferenças estatisticamente significativas, de acordo com o tamanho da mama ( $t_{46}=-0.23$ ,  $p=0.82 > 0.05$ , para o pulmão ipsilateral e  $t_{46}=-0.23$ ,  $p=0.82 > 0.05$ , para o pulmão contralateral).

Por outro lado, no caso do pulmão total, visto os dados não se ajustarem a uma distribuição normal, teve de se recorrer ao teste não paramétrico de Mann-Whitney, para a igualdade da dose média no pulmão total, para 2 amostras independentes, de acordo com o tamanho da mama (tabela 4.31).

**Tabela 4.31: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o Pulmão total, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	V <sub>PTV</sub> (cm <sup>3</sup> )	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<u>Teste de Mann-Whitney</u>			
					Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
<b>Dmédia</b>	<1151.40	25	23,36	584,00				
<b>P. Total</b>	≥1151.40	23	25,74	592,00				
	Total	48			259,00	584,00	-0,59	0,56

Legenda: P – pulmão

Assim, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para a dose média no pulmão total ( $U=259.00$ ,  $p=0.56 > 0.05$ ), de acordo com o tamanho da mama.

### 4.3.2. Coração

Para análise da dose no coração foram analisados os seguintes parâmetros dose-volume, nos corações delimitados, para os 2 grupos de doentes, na tabela 4.32:

**Tabela 4.32: Parâmetros de dose-volume avaliados no coração, de acordo com a lateralidade do tumor**

<b>Coração</b>	<b>Mama Esquerda</b>		<b>Mama Direita</b>	
	<b>Média±SD</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Média±SD</b>	<b>Amplitude</b>
<b>Volume</b> (cm <sup>3</sup> )	506,33 ±111.03	(341,10 - 790,90)	501,00 ±106.03	(321,6 - 862,00)
<b>D<sub>média</sub></b> (Gy)	4,49 ±1.97	(1,37 - 8,29)	1,19 ±0.33	(2,21 - 8,21)
<b>D<sub>máx</sub></b> (Gy)	49,25 ±7.61	(27,66 - 56,81)	4,48 ±1.62	(2,21 - 8,21)
<b>D<sub>33%</sub></b> (Gy)	2,99 ±1.17	(1,23 - 5,94)	1,27 ±0.35	(0,84 - 2.03)
<b>D<sub>66%</sub></b> (Gy)	1.76 ±0.62	(0,79 - 3.13)	0,76 ±0.16	(0,53 - 1,04)
<b>D<sub>100%</sub></b> (Gy)	0,75 ±0.24	(0,26 - 1,18)	0,34 ±0.08	(0,18 - 0,48)
<b>V<sub>5Gy</sub></b> (%)	15,37 ±9.94	(1,23 - 40,85)	0,47 ±1.10	(0,00 - 4,78)
<b>V<sub>20Gy</sub></b> (%)	4,81 ±3.24	(0,02 - 10,49)	-	-
<b>V<sub>25Gy</sub></b> (%)	4,18 ±2.95	(0,00 - 9,43)	-	-
<b>V<sub>30Gy</sub></b> (%)	3,63 ±2.67	(0,00 - 8,52)	-	-
<b>V<sub>40Gy</sub></b> (%)	2,52 ±2.10	(0,00 - 6,78)	-	-
<b>V<sub>50Gy</sub></b> (%)	0,42 ±0.76	(0,00 - 3,20)	-	-

Desta forma, para investigar a influência da lateralidade do tumor, foi também avaliada a dose média, administrada ao coração (Tabela 4.32), que foi superior na mama esquerda 4.49Gy vs 1.19Gy, para a mama direita, visto o coração se localizar na parte esquerda do corpo, sendo que estes doentes apresentam um maior volume de coração dentro do campo de tratamento e exposto à radiação. Nos doentes de mama esquerda, a dose máxima no coração foi superior à dose prescrita ao tumor (50Gy), para 16 doentes (um terço da amostra total), atingindo um máximo de 56.81Gy.

De modo a confirmar os resultados obtidos foi realizado um teste estatístico para a igualdade da dose média no coração, para 2 amostras independentes, de acordo com a lateralidade do tumor. Desta forma, visto que os dados não se ajustaram a uma distribuição Normal) ( $p < 0.05$ ) (tabela 4.33), aplicou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney (tabela 4.34).

**Tabela 4.33: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o coração, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Lado	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
<b>Dmédia Coração</b>	Esq.	0,97	24	0,60
	Dto	0,88	24	0,01

**Tabela 4.34: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para o coração, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Lado	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<u>Teste de Mann-Whitney</u>			
					Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
<b>Dmédia Coração</b>	Esquerdo	24	35,88	861,00	15,00	315,00	-5,63	0,00
	Direito	24	13,13	315,00				
	Total	48						

Assim, para o coração, concluiu-se que existem diferenças estatisticamente significativas para a dose média no coração ( $U=15.00$ ,  $p=0.00 < 0.05$ ), verificando-se que o lado esquerdo apresenta valores de dose superiores, o que é demonstrado por um Mean Rank (média das ordens) de 35.88 vs 13.13, para a mama direita.

Seguidamente foi também realizado um teste estatístico, para a igualdade da  $D_{média}$  no coração, para 2 grupos independentes, de acordo com o volume do PTV, de forma a verificar se o tamanho da mama teria influência na dose administrada ao coração. Como anteriormente foram encontradas diferenças significativas na dose média do coração, de acordo com a lateralidade da mama, realizou-se esta análise em separado (mama esquerda e direita).

- Doentes de Mama esquerda:

Foi realizado o mesmo procedimento para determinar se os dados se ajustam a uma distribuição normal ( $p>0.05$ ) (tabela 4.35).

**Tabela 4.35: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o coração, em mamas esquerdas, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	$V_{PTV}$ (cm <sup>3</sup> )	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
<b>Dmédia Coração</b>	<1151.40	0,95	13	0,54
	≥1151.40	0,97	11	0,86

Assim, visto os dados terem um ajustamento à distribuição normal, para o coração comparou-se a igualdade da dose média, para 2 amostras independentes, de acordo com o tamanho da mama, através de um teste paramétrico t-Student (tabela 4.36 e 4.37).

**Tabela 4.36: Medidas descritivas para coração, em mamas esquerdas, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	V <sub>PTV</sub> (cm <sup>3</sup> )	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
<b>Dmédia Coração</b>	<1151.40	13	3,86	1,78	0,49
	≥1151.40	11	5,23	1,99	0,60

**Tabela 4.37: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para coração, em mamas esquerdas, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	Levene's Test for Equality of Variances		<u>T-test for Equality of Means</u>				
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
<b>Dmédia Coração</b>							
Equal variances assumed	0,01	0,92	-1,79	22,00	0,09	-1,38	0,77
Equal variances not assumed			-1,77	20,37	0,09	-1,38	0,78

Foi aferido não haver diferenças estatisticamente significativas, para a D<sub>média</sub> no coração, em doentes de mama esquerda, de acordo com o tamanho da mama ( $t_{22}=-1.79$ ,  $p=0.09 > 0.05$ ).

- Doentes de Mama Direita:

Foi realizado um teste à normalidade dos dados (tabela 4.38):

**Tabela 4.38: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para o coração, em mamas direitas, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	VPTV (cm <sup>3</sup> )	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
<b>Dmédia Coração</b>	<1151.40	0,95	12	0,61
	≥1151.40	0,74	12	0,00

Neste caso, recorreu-se ao teste não paramétrico de Mann-Whitney, para a igualdade da dose média no coração nas doentes de mama direita, para 2 amostras independentes, de acordo com o tamanho da mama (tabela 4.39), visto os dados não se ajustarem a uma distribuição normal ( $p < 0.05$ ).

**Tabela 4.39: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para coração, em mamas direitas, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	$V_{PTV}$ (cm <sup>3</sup> )	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<u>Teste de Mann-Whitney</u>			
					Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
<b>Dmédia</b>	<1151.40	12	11,92	143,00				
	≥1151.40	12	13,08	157,00				
	<b>Coração</b> Total	24			65,00	143,00	-0,40	0,69

Desta forma, para o coração, concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas para a dose média no coração nas doentes de mama direita, de acordo com o tamanho da mama ( $U=65.00$ ,  $p=0.69 > 0.05$ ).

De acordo com a análise visual da distribuição de dose, em doentes de mama direita, todo o volume de coração encontrava-se completamente fora do campo de irradiação ou totalmente protegido pelas lâminas do MLC. Apesar disso, coração deste grupo de doentes ainda recebeu, em média, uma dose máxima de  $4,48 \pm 1.62$ Gy.

### 4.3.3. Medula

Os valores de volume de medula delimitada foram muito discrepantes, entre 33.60 e 79.10cm<sup>3</sup> na mama esquerda e 30.50 e 76,50cm<sup>3</sup> na mama direita. Os valores para a dose máxima, de acordo com a lateralidade foram relativamente baixos e não muito discrepantes 1.62Gy vs 2.04GGy, para as mamas esquerda e direita, respetivamente (Tabela 4.40).

**Tabela 4.40: Parâmetros de dose-volume avaliados na medula, de acordo com a lateralidade do tumor**

<u>Medula</u>	<u>Mama Esquerda</u>		<u>Mama Direita</u>	
	<u>Média±SD</u>	<u>Amplitude</u>	<u>Média±SD</u>	<u>Amplitude</u>
<b>Volume</b> (cm <sup>3</sup> )	50.63 ± 14.20	(33.60 - 79.10)	48.63 ± 11.64	(30.50 - 76.50)
<b>D<sub>máx</sub></b> (Gy)	1.62 ± 0.87	(0.43 - 3.60)	2.04 ± 1.00	(0.47 - 3.51)

Desta forma, em primeiro lugar, foi realizado um teste à Normalidade dos dados, que pelo teste de ajustamento de Shapiro-Wilk comprovou que os dados para a dose máxima na medula, se ajustavam a uma distribuição normal ( $p > 0.05$ ), pelo que apenas se pode recorrer a um teste paramétrico para estes (tabela 4.41).

**Tabela 4.41: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para a medula, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Lado	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
<b>Dmáx Medula</b>	Esq.	0,96	24	0,34
	Dto	0,94	24	0,12

Assim, comparou-se a igualdade da dose máxima na medula, para 2 amostras independentes, de acordo com a lateralidade do tumor, através de um teste t-student (tabela 4.42 e 4.43):

**Tabela 4.42: Medidas descritivas para a medula, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Lado	N	Mean	Std. Deviation	Std.Error Mean
<b>Dmáx Medula</b>	Esquerdo	24	1.62	0.87	0.18
	Direito	24	2.04	1.00	0.20

**Tabela 4.43: Resultados do teste t, para 2 amostras independentes, para a medula, de acordo com a lateralidade**

<u>Parâmetro</u>	Levene's Test for Equality of Variances		<u>T-test for Equality of Means</u>				
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
<b>Dmáx Medula</b>							
Equal variances assumed	0,80	0,38	-1,54	46,00	0,13	-0,42	0,27
Equal variances not assumed			-1,54	45,03	0,13	-0,42	0,27

Da aplicação do teste paramétrico t-Student, concluiu-se a não existência de diferenças estatisticamente significativas, para a dose máxima na medula, de acordo com a lateralidade ( $t_{46} = -1.54$ ,  $p = 0.13 > 0.05$ ).

Desta forma, foi também avaliado, estatisticamente, a influência do tamanho da mama para a dose máxima, recebida pela medula, sendo que os dados obtidos não se ajustaram a uma distribuição normal ( $p < 0.05$ ) (tabela 4.44).

**Tabela 4.44: Resultados dos testes de ajustamento de Shapiro-Wilk, à distribuição Normal, para a medula, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	Lado	<u>Shapiro-Wilk</u>		
		Statistic	df	Sig.
<b>Dmáx Medula</b>	<1151.40	0,96	25	0,32
	≥1151.40	0,91	23	0,05

Por outro lado, no caso da medula teve de se recorrer ao teste não paramétrico de Mann-Whitney (tabela 4.45), para a igualdade da dose máxima na medula, para 2 amostras independentes, de acordo com o tamanho da mama:

**Tabela 4.45: Medidas descritivas e resultados para o teste de Mann-Whitney, para 2 amostras independentes, para a medula, de acordo com o tamanho da mama**

<u>Parâmetro</u>	$V_{PTV}$ (cm <sup>3</sup> )	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<u>Teste de Mann-Whitney</u>			
					Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
<b>Dmáx Medula</b>	<1151.40	25	22,84	571,00				
	≥1151.40	23	26,30	605,00				
	Total	48			246,00	571,00	-0,86	0,39

Legenda: P – pulmão

Por outro lado, em relação ao tamanho da mama realizou-se um teste não paramétrico de Mann-Whitney, em que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para a  $D_{máx}$  na medula ( $U=246.00$ ,  $p=0.39 > 0.05$ ), de acordo com o  $V_{PTV}$ .

Assim, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para a dose média no pulmão total ( $U=259.00$ ,  $p=0.56 > 0.05$ ), nem na dose máxima na medula ( $U=246.00$ ,  $p=0.39 > 0.05$ ), de acordo com o tamanho da mama.

#### 4.3.4. Mama Contralateral

Segundo a prática do serviço, é recomendado que a curva de isodose dos 10% não atinja a mama contralateral (MC).

Deste modo, foram avaliadas as isodoses que atingiram pelo menos o bordo interno da glândula mamária contralateral com a isodose dos 10%, cujos resultados estão sumarizados na tabela 4.46, de acordo com a lateralidade do tumor e o tamanho da mama.

**Tabela 4.46: Isodoses que atingem a mama contralateral, de acordo com a lateralidade e tamanho da mama**

<u>Parâmetros</u>	<u>Mama Contralateral</u> Nº doentes (%)	<u>Tamanho da mama</u>		<u>Lateralidade</u>	
		Grupo 1	Grupo 2	Grupo Dta	Grupo Esq
<b>Não atinge a MC</b>	25 (52.08%)	12	13	14	11
<b>Isodose<sub>10%</sub></b>	8 (16.67 %)	5	3	5	3
<b>Isodose<sub>20%</sub></b>	6 (12.50%)	3	3	2	4
<b>Isodose<sub>30%</sub></b>	4 (8.33%)	2	2	1	3
<b>Isodose<sub>40%</sub></b>	1 (2.08%)	1	0	0	1
<b>Isodose<sub>50%</sub></b>	1 (2.08%)	0	1	0	1
<b>Isodose<sub>60%</sub></b>	1 (2.08%)	0	1	0	1
<b>Isodose<sub>70%</sub></b>	1 (2.08%)	1	0	1	0
<b>Isodose<sub>80%</sub></b>	1 (2.08%)	0	1	1	0

Esta recomendação foi conseguida para 52.08% das doentes estudadas (25 doentes), em que a isodose dos 10% da dose prescrita não atingiu a mama contralateral. Nas doentes em cujas isodoses atingiram a mama contralateral, foram avaliadas sucessivamente as doses mais elevadas, em intervalos de 10%, como a isodose dos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% ou 80%, sucessivamente, sendo a maior registada, de 80% da dose prescrita, em uma doente de mama direita e cujo volume do PTV foi superior a 1151.40cm<sup>3</sup> (pertencente ao grupo 2). Relativamente às diferenças nas curvas de isodose que atingiram a mama contralateral, de acordo com a lateralidade do tumor e o tamanho da mama, da análise da tabela pode-se afirmar que não existiram muitas discrepâncias na irradiação da mama contralateral, tendo em consideração estes 2 fatores.

## **5. Discussão dos Resultados**

A realização de um planeamento de dose individualizado tem um papel crítico no tratamento<sup>2</sup>, permitindo obter uma conformação tridimensional à forma do tumor, através da otimização das características dos campos (formas e orientações), de forma a criar distribuições de dose adequadas<sup>14</sup>. O sucesso com o tratamento de radioterapia é atingido através da melhoria do rácio terapêutico, tentando reduzir o volume de tecidos normais irradiados, incluídos no campo de tratamento, que se pode traduzir por uma redução da toxicidade tardia<sup>29,67</sup>, e aumentando a cobertura do alvo, pela isodose prescrita, para um maior controlo da doença<sup>67</sup>. Desta forma, é fundamental avaliar a qualidade da distribuição de dose num plano de tratamento.

### **5.1. Cobertura da isodose dos 95% e Conformidade ao PTV**

De acordo com as recomendações do ICRU 50, 100% do volume do PTV deve receber pelo menos a isodose de referência (95% da dose prescrita ao tumor). No entanto, devido à dificuldade em atingir esta conformação, a cobertura do PTV é geralmente considerada adequada, quando 95% deste volume recebe pelo menos 95% da dose prescrita<sup>15</sup>.

Desta forma, foram avaliadas as isodoses dos 47.5Gy e 57Gy, para o PTV e PTV<sub>boost</sub>, respetivamente, na soma dos planos, de modo a perceber como foi realizada a cobertura dos volumes, tendo-se obtido que apenas 22 em 48 das doentes da amostra tiveram uma cobertura do PTV adequada. No entanto, a maioria das doentes (26 doentes - 54.17%) não conseguiu obter uma cobertura de 95% do volume do PTV, pela isodose dos 95%, recebendo todas as doentes, esta isodose, em pelo menos 89.36% do volume (valor mínimo observado), o que pode conduzir à subdosagem do alvo, ou seja, ao aumento da probabilidade de recidiva tumoral<sup>15</sup>, visto existir a possibilidade de nem todas as células tumorais receberem a dose prescrita, a qual é considerada a adequada para erradicação do tumor.

Por outro lado, avaliou-se também a cobertura do PTV<sub>boost</sub> pela isodose dos 57Gy (95% da dose prescrita para este volume), tendo-se obtido uma cobertura adequada por esta isodose, em 95% do volume, para a grande maioria dos doentes (47 doentes), sendo que

para 10 doentes, 100% do volume desta estrutura estava englobado pela referida isodose. Assim, uma boa irradiação do leito tumoral, zona com maior concentração de células tumorais, irá reduzir as probabilidades de recidiva local do tumor, aumentando a sobrevida livre de doença<sup>18,85</sup>. A cobertura inadequada deste volume, pela isodose dos 57Gy, ocorreu em apenas 1 doente.

Esta subdosagem dos volumes do PTV, na maioria dos doentes, e do PTV<sub>boost</sub>, em uma doente, pode resultar de vários fatores, podendo o médico radioterapeuta optar por comprometer a cobertura do PTV, de forma a respeitar os limites de dose de tolerância, para os órgãos de risco, como é o caso de um estudo de Peulen et al., em que a subdosagem do PTV verificou-se em 9 das 39 doentes da amostra, nas quais se preferiu comprometer a irradiação do PTV, de modo a não ultrapassar os limites de tolerância cardíaca definidos<sup>56</sup>. Esta situação deve ser considerada, especialmente em doentes com fatores de risco, como pré-existência de co-morbilidades, em que a probabilidade de desenvolvimento de complicações pode ser mais prejudicial que o risco de falha do controlo tumoral<sup>25,42</sup>.

Uma das desvantagens da utilização da técnica de Field-in-Field, é o facto do uso de subcampos, formados pelas lâminas do MLC, para proteger as zonas que recebem uma elevada dose, reduzindo, assim os pontos quentes e a dose administrada aos órgãos de risco, poder ter como consequência o aumento do volume do alvo que recebe uma dose inferior a 95% da dose prescrita<sup>57</sup>. No entanto, de acordo com alguns estudos, esta desvantagem pode ser colmatada com a adição de mais subcampos de tratamento, com contribuições muito pequenas, de forma a aumentar a dose no volume alvo, assegurando também uma cobertura uniforme deste volume, com pelo menos 95% da dose prescrita, e mantendo protegidas determinadas estruturas críticas, com as lâminas do MLC<sup>57,77</sup>. Assim, o processo de otimização de um plano constitui um compromisso entre a tentativa de irradiar todo o tumor com a dose prescrita, reduzindo os pontos quentes, e a dose administrada aos órgãos de risco<sup>57</sup>.

A subdosagem dos volumes alvo pode também ocorrer devido a uma sobre-estimativa da margem adicionada ao CTV para criação do PTV, a qual deve ser suficiente para ter em conta os erros de set-up, bem como as incertezas associadas à delimitação do CTV e à movimentação interna dos órgãos (movimentos respiratórios na direção antero-posterior,

batimentos cardíacos)<sup>15,48,86</sup> ou, por outro lado, por não haver uma margem suficiente, a partir da pele, que permita compensar o efeito de build-up<sup>49,56</sup>, pelo que, segundo a literatura, esta margem excluída uniformemente da parte mais superficial do tecido mamário pode variar entre 2mm<sup>87</sup>, 3mm<sup>88</sup>, 5mm<sup>3,34,38,42,49,58,59,65</sup>, e ainda, um estudo usou uma margem entre 5 a 6mm<sup>21</sup>.

Assim, para a delimitação da glândula mamária, a maioria dos estudos utiliza uma margem de 5mm a partir da superfície, excluindo, deste modo a região dérmica e melhorando a distribuição de dose, dentro do volume alvo<sup>89</sup>. No entanto, Yang et al. comparou a utilização de uma margem de 2mm e 5mm, de modo a estudar a influência deste parâmetro, para a cobertura do PTV. Apesar de a margem de 2mm permitir obter uma menor cobertura do volume alvo, em relação à de 5mm, este autor considera que, retirar 5mm a partir da superfície, ao PTV, seria relativamente excessivo, em doentes com tamanhos de mama mais pequenos, uma vez que existiria a possibilidade de excluir uma parte do tecido mamário, próximo da pele<sup>89</sup>.

Por outro lado, um estudo com planos otimizados apresentou, para todos os doentes, um  $V_{95\%}$  para o PTV, superior a 99%, o que pode estar, em parte, relacionado com as diferenças na definição do PTV, em que foi utilizada uma margem de 7mm, a partir da superfície da pele, para compensar o efeito de build-up<sup>56</sup>. Este valor foi escolhido pois, segundo o autor, os campos tangenciais com a energia de 6MV resultam numa subdosagem aleatória do PTV, definido a 5mm a partir da pele, o que torna difícil a avaliação global da subdosagem, em outras partes do PTV<sup>56</sup>. Também segundo a recomendação do EORTC, o uso de uma margem de 5mm entre a superfície da pele e o limite anterior do volume alvo da mama (PTV) apesar de ser útil, pode não ser suficiente para prevenir esta situação<sup>90</sup>.

O tamanho desta margem deve estar dependente da experiência do serviço, mas é geralmente baseado em dados da literatura. Na prática corrente do serviço é geralmente retirada uma margem de 3mm, a partir da pele, de forma a criar o limite anterior do volume de PTV, sendo esta, inferior à de pelo menos 5mm, utilizada na maioria dos estudos de cancro da mama analisados<sup>49,56,59,86,90-91</sup>, o que irá influenciar a avaliação da cobertura do alvo pela isodose de prescrição, obtendo-se resultados mais desfavoráveis e uma errada pressuposição da inadequada cobertura do alvo e conseqüente falha no

controlo tumoral<sup>8,90</sup>. No entanto, apesar do valor desta margem ser um fator de variabilidade para a avaliação da cobertura no volume alvo, a influência deste não foi um dos objetivos deste estudo.

Um estudo concluiu ainda que a delimitação clínica dos volumes alvo deve ser muito precisa, visto implicar um grande risco de falha da cobertura destes, bem como o risco de irradiação desnecessária do tecido mamário<sup>91</sup>. No planeamento do tratamento de radioterapia pode, deste modo, ocorrer erros na definição do volume alvo, relacionados com incertezas da extensão da doença microscópica<sup>7</sup>. Estudos reportaram, a existência de uma variação inter-observador considerável, no processo de delimitação de toda a glândula mamária, especialmente na definição dos limites posterior, cranial e interno e, ainda maiores discrepâncias no contorno da cavidade de lumpectomia pós-cirurgia, as quais podem ter consequências clinicamente significativas, em termos de cobertura do volume alvo e exposição dos órgãos de risco<sup>7,85,91</sup>. Estas diferenças significativas na interpretação da extensão das estruturas, para delimitação dos volumes alvo, podem estar relacionadas com a dificuldade em distinguir claramente, o tecido da glândula mamária da gordura, uma vez que existe uma transição gradual entre as duas estruturas, e não um limite bem definido<sup>85,91</sup>. As diferenças podem estar também dependentes da experiência do médico radioterapeuta na delimitação dos volumes, visto que segundo Hurkmans et al., os médicos com menor experiência têm geralmente mais dúvidas, relativamente à extensão da doença microscópica nos volumes alvo, pelo que tendem a delimitar volumes maiores, em comparação com médicos mais experientes, de forma a evitar que ocorra falha na cobertura do CTV<sup>85</sup>. No presente estudo, da análise observacional dos volumes alvo da amostra, pode-se afirmar que existem claras diferenças na delimitação da glândula mamária, visto que, em alguns doentes o limite interno se estendeu até ao esterno, o que depende de vários fatores, como as práticas e intuito do médico<sup>85,91</sup>, e ainda a história clínica do doente (a localização da lesão tumoral ou necessidade de irradiar gânglios da cadeia mamária interna).

Assim, segundo um estudo, seria importante que, cada serviço, implementasse protocolos ou *guidelines* para a delimitação destes volumes, e se procedesse sempre à colocação de fios radiopacos para marcação da glândula mamária e cavidade de lumpectomia, durante a TC de planeamento, de modo a auxiliar a posterior delimitação destas estruturas<sup>85</sup>, e realizar uma avaliação adequada da sua cobertura.

Também a energia utilizada para o planeamento do tratamento pode afetar a cobertura do alvo pela isodose de prescrição, cuja escolha depende da espessura da mama na posição de tratamento<sup>40</sup>. Este é geralmente administrado com energia de fótons de 6MV, podendo-se recorrer a energias mais elevadas, especialmente em mamas mais volumosas, de forma a melhorar a homogeneidade de dose<sup>11,33,42</sup>. Segundo Hoskin et al., em doentes tratadas com energias mais elevadas, como por exemplo 10 ou 16MV, existe uma maior falha na cobertura da região do alvo, situada mais à superfície, pela isodose prescrita, ou seja, há uma redução da dose depositada mais à superfície<sup>40</sup>. Desta forma, deve ser ponderada a possibilidade de redução dos pontos quentes, com a cobertura adequada do volume alvo, principalmente nos 5mm de tecido mais à superfície, devido ao efeito do build-up<sup>40</sup>, e tendo em especial atenção, os leitos tumorais localizados mais superficialmente<sup>42</sup>. A utilização de energias mistas num plano de tratamento pode possibilitar uma melhoria na homogeneidade da distribuição de dose, podendo, contudo, conduzir a um aumento de dose no coração e pulmões, e a uma redução relativa da dose na pele<sup>92</sup>. Desta forma deve ter-se atenção na escolha da energia adequada para o planeamento, para que não ocorra uma sobredosagem dos tecidos sãos, com aumento do risco de desenvolvimento de efeitos secundários, e/ou subdosagem da pele, podendo levar a um aumento da probabilidade de recidiva ao nível da pele<sup>92</sup>.

Na avaliação da qualidade dos planos de tratamento, a análise das curvas de isodose nos vários cortes da DRR e do HDV, podem ser complementadas com ferramentas como o cálculo de alguns índices<sup>93</sup>. O Índice de Conformidade é uma ferramenta simples para quantificar o grau de concordância entre a isodose prescrita ao tumor e o volume alvo, de forma a determinar com maior rigor, a eficácia do tratamento<sup>46,88</sup>.

Neste estudo procedeu-se ao cálculo o Índice de Conformidade (IC), como descrito anteriormente, tendo-se obtido uma conformação de  $1.41 \pm 0.19$ , para o PTV, o qual variou entre 1.03 e 1.99 (Tabela 4.13). Os valores foram ainda mais discrepantes quando relacionados com o  $PTV_{\text{boost}}$ , cujo valor médio do índice foi de  $3.45 \pm 1.12$ , variando na amostra entre 1.79 e 6.78 (Tabela 4.13), o que sugere que há uma irradiação desnecessária de tecidos, fora deste volume, com a isodose prescrita para o mesmo. Estes elevados valores podem, assim, dever-se ao facto do  $PTV_{\text{boost}}$ , irradiado na 2ª fase, se encontrar dentro do PTV, pelo que recebe uma contribuição significativa da dose que foi administrada na 1ª fase, visto a dose ser cumulativa, o que tem como consequência que o

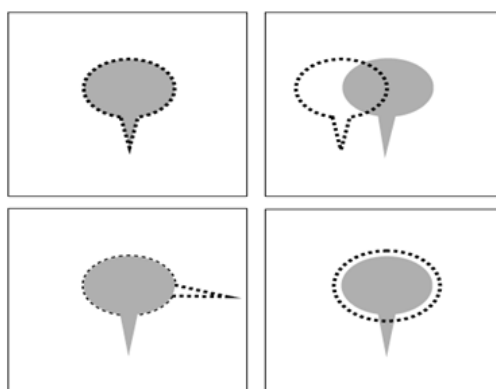
volume que recebe a isodose prescrita (isodose dos 57Gy), nesta fase, seja muito superior ao volume do  $PTV_{\text{boost}}$ .

Por outro lado, poder-se-ia afirmar que quanto maior o volume da isodose prescrita, e como consequência, um  $IC_{(PTV \text{ ou } PTV_b)}$  mais elevado, existiria uma maior probabilidade desta dose se conformacionar ao volume alvo e assegurar uma boa cobertura deste. Porém, mesmo que houvesse uma boa conformação da isodose de referência ao volume alvo, um valor elevado de IC, implicaria a irradiação desnecessária de tecidos são adjacentes, não contidos no volume alvo ( $PTV$  ou  $PTV_{\text{boost}}$ ), com a isodose prescrita, aumentando o risco destes experienciarem complicações. Desta forma, este índice de conformidade permite apenas analisar um dos objetivos do tratamento de radioterapia, ou seja, a cobertura do alvo pela isodose dos 95%, não tendo em consideração o volume de tecidos são adjacentes, englobados pela mesma<sup>46</sup>.

Os índices que atingiram o valor mais próximo de 1 seriam, segundo a literatura, considerados aqueles que apresentaram uma melhor conformidade da isodose de referência ao volume do  $PTV$  e  $PTV_{\text{boost}}$  (sobreposição ótima dos volumes), com uma menor exposição dos tecidos são<sup>46,64</sup>. No entanto, houve uma doente, cujo índice de conformidade seria considerado perto do ideal ( $IC_{PTV}=1.03$ ), mas a cobertura do  $PTV$  pela isodose dos 95% não foi adequada, visto apenas 90.08% deste volume se encontrar coberto pela isodose de referência. Desta forma decidiu-se proceder à análise estatística da capacidade do  $IC_{PTV}$  e  $IC_{PTV_b}$ , em prever a cobertura dos volumes  $PTV$  e  $PTV_{\text{boost}}$ , respetivamente, pela isodose dos 95%. Da análise do diagrama de dispersão (Figura 4.1), pode-se verificar que valores mais elevados de  $IC_{PTV}$  estão associados a valores mais altos para a cobertura do  $PTV$  pela isodose dos 95%, o que contraria o descrito na literatura, que afirma que valores de IC mais baixos, ou seja, próximos ou iguais a 1, correspondem a uma boa conformação da isodose de prescrição (isodose dos 47.5Gy) ao alvo e, assim, a uma boa cobertura deste volume<sup>46,64</sup>. Por outro lado, para o  $IC_{PTV_b}$ , a grande maioria da amostra (47 doentes) obteve uma cobertura adequada do  $PTV_{\text{boost}}$ , pelo que não é possível fazer qualquer correlação entre  $IC_{PTV_b}$  e a cobertura do  $PTV_{\text{boost}}$ , pela isodose dos 57Gy (Figura 4.3).

Foi também realizada uma análise estatística à capacidade do  $IC_{PTV}$ , em discriminar a cobertura em adequada e não adequada (Figura 4.2), tendo sido obtido que este índice

apresenta uma fraca capacidade preditiva da cobertura do alvo (área abaixo da curva de 0.64). Assim, apesar de alguns autores defenderem que o índice de conformidade pode auxiliar na avaliação dos planos de tratamento<sup>46,64</sup>, também apresenta algumas limitações, tendo a desvantagem de não ter em conta o grau de intersecção espacial de dois volumes e as suas formas. Assim, várias estruturas podem resultar no mesmo índice de conformidade, mas estarem situadas longe uma da outra e apresentar formas completamente diferentes, como representado na figura 5.1, em que apesar das 4 situações apresentarem o mesmo IC (IC=1), apenas a 1ª situação tem uma conformação ótima da isodose, ao volume alvo, e apresentando a 2ª situação, uma inadequada cobertura do volume alvo, pela isodose prescrita.



**Figura 5.1: Representação de 4 possíveis conformações para as quais o IC é igual a 1** (a forma sombreada corresponde ao volume alvo e a forma tracejada corresponde ao volume englobado pela isodose de referência)<sup>46</sup>

No entanto, a existência de casos extremos de não concordância do volume alvo com a isodose de referência parece improvável, visto este índice ter sido inicialmente proposto para avaliação de planos de radioterapia estereotáxica, técnica que requer um grande rigor e um planeamento do tratamento muito preciso<sup>46</sup>. Deste modo, o Índice de Conformidade, apesar de ser, segundo a literatura, um indicador da relação entre a isodose prescrita e o volume alvo, no presente estudo foi considerado um indicador fraco desta relação, não fornecendo informação suficiente relacionada com a qualidade da irradiação do alvo, pela isodose de prescrição, no planeamento global do tratamento, pelo que tem de ser complementado pela análise observacional da distribuição de dose, nos cortes da TC e no HDV, de forma a avaliar com precisão, a cobertura pela isodose dos 95%.

## 5.2. Homogeneidade e uniformidade da dose nos volumes alvo

O planeamento do tratamento de cancro de mama é um processo complexo<sup>87</sup>, pelo que uma boa distribuição de dose não é alcançada para um número significativo de doentes<sup>15</sup> e sendo possível prever um determinado nível de heterogeneidade<sup>47</sup>. Uma forma de assegurar uma distribuição de dose homogénea é estabelecer limites de dose mínima e máxima no volume alvo, em que os limites de otimização de dose utilizados para o volume alvo, nas melhores condições técnicas e clínicas, não devem ultrapassar -5% e +7% da dose prescrita ao alvo, segundo as recomendações do ICRU 50<sup>28,47,86</sup>.

Deste modo, procedeu-se à avaliação do Índice de Uniformidade, para avaliar a homogeneidade da distribuição de dose, ou seja, a % de volume de PTV e PTV<sub>boost</sub> entre os 95% e 107% da dose prescrita. Foi verificada a existência de uma grande % de volume alvo fora desse intervalo de dose, o que pode implicar elevada heterogeneidade da distribuição de dose, de acordo com as recomendações do ICRU, em todos os doentes no PTV, em que o IU teve uma média de  $63.78 \pm 8.76\%$ , variando entre 46.24 e 87.64%, e em alguns doentes, no PTV<sub>boost</sub>, em cuja média foi de  $98.26 \pm 4.27\%$  (entre 76.24 e 100%). Neste último volume, houve 15 doentes que atingiram uma excelente uniformidade de dose dentro do PTV<sub>boost</sub>, entre 95 e 107%, ou seja, tiveram um IU de 100%.

No entanto, mesmo que seja desejável conseguir uma distribuição de dose perfeitamente homogénea, alguma heterogeneidade tem sido aceite<sup>47</sup>. Se o intervalo de homogeneidade referido não puder ser alcançado, é da responsabilidade do médico radioterapeuta decidir se pode ou não ser aceite<sup>47</sup>. De facto, na maioria dos casos, a administração de uma dose mais elevada numa parte do PTV, pode ser uma situação vantajosa, se coincidir com a zona de maior concentração de células tumorais (geralmente dentro do GTV ou loca tumoral)<sup>47</sup>. Assim, pelo facto do IU não permitir obter uma variação da dose no alvo, mas apenas a percentagem de volume desta estrutura, que se encontra dentro do intervalo recomendado pelo ICRU, procedeu-se também ao cálculo do Índice de Homogeneidade (IH), de modo a avaliar a homogeneidade de dose dentro dos volumes, através da análise do HDV, o qual permite obter uma boa representação da variação de dose dentro dos volumes alvo<sup>3</sup>.

Foi escolhido este índice visto que as doses que englobam 2% e 98% do volume do alvo são representativas dos pontos de dose máxima e mínima, respetivamente, pelo que se obtém uma boa representação da variação de dose, dentro do volume alvo<sup>88,93</sup>. Assim, um baixo IH indica uma boa homogeneidade da distribuição de dose dentro do PTV<sup>11,88</sup>. A razão da escolha do  $D_{98\%}$  e  $D_{2\%}$ , como representativas das doses mínima e máxima, respetivamente, deve-se ao facto de o cálculo das doses mínima e máxima reais ser sensível aos parâmetros de cálculo de dose, como o tamanho da *grid*, bem como à possibilidade de um elevado gradiente de dose na distribuição, pelo que, geralmente não são valores tão fidedignos<sup>93</sup>. Para além disso, segundo este autor, para volumes alvo superiores a  $100\text{cm}^3$ , o  $D_{2\%}$  é um *constrain* mais preciso da dose máxima, que a definição tradicional do ponto ou região do máximo de dose, a qual é o máximo de dose que engloba pelo menos  $2\text{cm}^3$  do volume<sup>93</sup>. Também o  $D_{98\%}$  é considerado um bom representativo da dose mínima, já que representa a dose que recebe pelo menos 98% do volume do alvo, enquanto que o mínimo real geralmente encontra-se localizado numa zona de elevado gradiente de dose, no limite do volume PTV, onde existe uma grande incerteza associada à delimitação dos volumes<sup>94</sup>.

No presente estudo, os valores calculados para o IH, tiveram uma média de  $42.17 \pm 21.36\%$  (entre 5.30 e 114.84%) e  $7.12 \pm 2.42\%$  (entre 2.78-15.50%) de diferença entre o valor de dose máximo e mínimo, dentro do PTV e  $\text{PTV}_{\text{boost}}$ , respetivamente, em relação à dose prescrita para cada volume. Ao contrário do  $\text{IH}_{\text{PTVb}}$ , cujos resultados não foram muito distintos, demonstrando existir uma boa homogeneidade dentro do *boost*, os valores para o  $\text{IH}_{\text{PTV}}$  foram bastante discrepantes, pelo que se pode afirmar que a distribuição de dose nos planos de tratamento, foi bastante heterogénea, em alguns doentes, tendo o  $\text{IH}_{\text{PTV}}$  atingido uma percentagem máxima de 114.84%, para uma doente. Esta elevada heterogeneidade pode estar associada à existência de pontos de dose elevada, por vezes muito superiores à prescrita, os quais podem potenciar o desenvolvimento de efeitos secundários e afetar a qualidade de vida da doente<sup>3,15,56</sup>. Por outro lado, a presença de pontos frios (pontos dentro do PTV que recebem uma dose inferior à prescrita), representativos da cobertura inadequada do alvo, pela isodose de 95%, podem ter um impacto negativo no controlo tumoral<sup>17</sup>.

Também a utilização da margem de 3mm, em torno de toda a superfície, para definição do limite anterior do volume de PTV, a qual segundo vários estudos é insuficiente para

ter em conta o efeito de build-up sobre a pele<sup>49,56,90-91</sup>, irá influenciar avaliação da distribuição de dose, nesta estrutura. Desta forma, obteve-se resultados mais desfavoráveis para a homogeneidade da distribuição de dose, visto existir dentro do PTV uma zona de elevado gradiente de dose, especialmente na região dos tecidos subcutâneos, derivado da margem a partir da pele não ser suficiente para compensar o efeito de *build-up*, mesmo com a utilização de energias baixas como 6MV<sup>8,90</sup>, em que a profundidade de deposição da dose é menor<sup>44</sup>.

Como já mencionado, os PTVs da amostra apresentaram diferenças significativas, tanto em termos de volume (entre 301.10 e 2532.90cm<sup>3</sup>), os quais podem estar relacionados com a anatomia da doente e com o tamanho da mama, bem como com o médico radioterapeuta, que realizou a delimitação. Assim, da análise observacional, em apenas alguns doentes, o limite interno do PTV foi definido até ao externo, de acordo com vários critérios (metodologia de delimitação, experiência na definição de volumes ou devido à história clínica do doente), fatores que poderão ter influenciado a grande discrepância existente para os valores de IU e de IH, em alguns doentes, e caracterizando, assim a grande heterogeneidade de dose dentro dos volumes alvo, especialmente para o volume do PTV.

Assim, o médico radioterapeuta pode, por vezes, decidir comprometer a cobertura do alvo, se a zona que recebe uma dose inferior à prescrita, se localizar nos limites do volume do PTV, como é o caso de uma doente, cujo  $IH_{PTV}$  atingiu o valor máximo de 114.84%, e cuja cobertura foi comprometida, no seu limite interno, junto ao externo, de forma a não irradiar excessivamente a mama contralateral, visto ser uma zona em que existe alguma incerteza relativamente à existência de glândula mamária, pelo que a margem é, por vezes, sobrestimada até à linha média.

Todos estes fatores resultam numa avaliação de pontos de baixa dose no HDV, cuja variação de dose num plano, pode ser intensificada pela existência de pontos de elevada dose no plano, por vezes muito superior à prescrita, criando um elevado gradiente de dose, e justificando a obtenção de um valor tão elevado de IH dentro do PTV, representativo de uma grande heterogeneidade neste volume.

A complementaridade dos dois índices permite uma melhor compreensão da homogeneidade na distribuição de dose em doentes que, apesar de terem um IH elevado,

como é o caso referido anteriormente ( $IH_{PTV}$  de 114.84%) que, quando comparado com uma das doentes com menor valor de IH (9.18%), obteve um IU superior (68.76% vs 49.34%). Deste modo, apesar de existirem, na distribuição de dose da doente, zonas de elevado gradiente de dose, que vão caracterizar a grande heterogeneidade pelo IH, na análise dos resultados obtidos para o IU, há também uma maior percentagem volume de PTV que é irradiado com uma distribuição de dose mais uniforme, dentro dos valores recomendados, pelo que não se pode concluir, através da simples aplicação do IH, que a distribuição de dose no alvo é heterogénea. Assim, a combinação dos dois índices pode ser útil na avaliação da homogeneidade no alvo visto que, enquanto por um lado o IU avalia a percentagem de volume que se encontra dentro do intervalo considerado pelo ICRU 50, para que haja uma boa homogeneidade, por outro, o IH permite verificar se esta não conformidade em relação às recomendações, se deve ou não à existência de uma grande discrepância dos valores extremos, na distribuição da dose, de forma a considerar o risco de complicações a que possam estar associadas, no futuro.

Esta heterogeneidade pode ser colmatada através do uso de técnicas de otimização como a adição de subcampos com menor contribuição, em que o MLC é estrategicamente colocado em áreas em que a dose na mama é elevada, de forma a reduzir os pontos quentes existentes<sup>21,55,57</sup>, a alteração da energia, da angulação dos feixes, ou da localização do ponto ICRU, entre outros, na tentativa de atingir um tratamento otimizado, com a melhor distribuição de dose possível, que permita administrar a dose prescrita ao tumor e manter a dose recebida pelos órgãos de risco, o mais baixo possível<sup>86</sup>. No entanto, a análise destes fatores e a sua influência na distribuição não fez parte dos objetivos deste estudo. Pode também ser sugerida o aumento da margem a partir da pele, para definição do PTV, para pelo menos 5mm, a qual é utilizada na maioria dos estudos e permite obter uma melhoria na cobertura do alvo, e assim, a redução do gradiente de dose e da heterogeneidade dentro desta estrutura<sup>11,49,56,90-91</sup>.

### **5.3. Avaliação dos OAR: parâmetros dose-volume e risco de complicações**

Através da avaliação da distribuição de dose, no planeamento do tratamento, o médico radioterapeuta tem a possibilidade de quantificar com exatidão o volume do alvo ou estruturas críticas, que recebem uma determinada dose, sendo graficamente representado pelo HDV, e podendo recorrer ao uso de *constrains* de dose-volume (exemplo: “uma determinada percentagem de volume não deve receber mais de uma determinada dose máxima”)<sup>12,25</sup>. Outra das vantagens dos critérios de dose-volume é a sua facilidade de usar em protocolos clínicos, visto serem de definição simples e clara<sup>12</sup>. Também a dose média, recebida por um determinado volume, pode constituir um bom indicador do efeito de dose no volume alvo, desde que os desvios a partir da média não sejam demasiado díspares<sup>12,95</sup>.

O resultado da dose recebida pelos órgãos críticos delimitados (especialmente as doses máximas e doses administradas por unidade ou percentagem de volume do órgão crítico) deve ser comparado com doses teóricas, as quais são consideradas as doses máximas de tolerância, de modo a obter um método mais objetivo de avaliar o risco de danos tardios induzidos pela radiação<sup>15</sup>. Assim, um dos maiores objetivos do planeamento 3D é o aumento do conhecimento da dependência dose-volume com os danos nos tecidos normais<sup>15</sup>, sendo importante ter em conta três fatores, como a radiosensibilidade dos tecidos, a organização do órgão em sub-unidades funcionais (órgão em paralelo ou em série) e o volume de órgão irradiado<sup>68</sup>. No entanto, é geralmente difícil determinar quais os parâmetros dosimétricos que melhor preveem a disfunção dos órgãos e no caso de alguns tecidos, incluídos no campo de irradiação, estes não podem ser considerados na avaliação dosimétrica, devido às dificuldades na sua delimitação e a ausência de conhecimento das tolerâncias para esses tecidos, das doses absolutas recebidas ou da magnitude de volume irradiado<sup>15</sup>.

#### **5.3.1. Irradiação Pulmonar**

A radioterapia pós-operatória no cancro da mama está associada ao desenvolvimento de toxicidade pulmonar aguda e tardia, induzida pela radiação, cuja incidência e severidade

dos são maioritariamente influenciados pela dose total ou por fração, e o volume pulmonar irradiado incidentalmente<sup>96-97</sup>. Não é totalmente conhecida a dose de tolerância dos tecidos pulmonares normais, porém, estudos anteriores sugerem doses na ordem dos 20 a 30Gy<sup>96-97</sup>. Também, não é claro se existe um valor de dose limite para o desenvolvimento de pneumonite radiógena<sup>96-98</sup>. No entanto, com o recurso à técnica de planeamento 3D, é possível quantificar e limitar o volume de pulmão irradiado<sup>72</sup>.

Segundo Marks et al., o pulmão é geralmente considerado como um órgão único (todo o parênquima pulmonar), em vez de separados em pulmão ipsilateral e contralateral<sup>73</sup>. Contudo, de acordo com um estudo de Ramella et al, o processo de avaliação do pulmão ipsilateral, e o facto de se ter em consideração os seus *constrains* de dose, para além dos *constrains* do pulmão total, pode ter um resultado benéfico, uma vez que estes autores registaram um aumento dos danos pulmonares, mesmo que os limites de dose, para o pulmão total, sejam respeitados<sup>99</sup>. Esta evidência indica que o pulmão ipsilateral tem um papel fundamental na avaliação do HDV de um plano, sendo este que recebe uma dose mais elevada, pelo que é o principal responsável pelas complicações resultantes da exposição à radiação<sup>99</sup>. Desta forma, optou-se por avaliar todo o parênquima pulmonar (pulmão total), bem como fazer a distinção entre pulmão ipsilateral e contralateral, uma vez que as doses que ambos recebem são muito distintas e alguns autores preferem diferenciá-los<sup>99</sup>.

A experiência clínica indica que a dose de tolerância para danos pulmonares depende especialmente do volume de pulmão irradiado<sup>63</sup>, pelo que é fundamental calcular vários parâmetros dose-volume, que são frequentemente avaliados pelo seu valor preditivo, em relação à previsão do risco de complicações pulmonares, como é o caso da dose média no pulmão e alguns  $V_x$  (% de volume que recebe  $\geq$  a uma determinada dose  $x$ )<sup>20,100</sup>, sendo a percentagem de pulmão total que recebe pelo menos 13, 20, ou 30Gy ( $V_{13}$ ,  $V_{20}$ , e  $V_{30}$ , respetivamente), os preditores mais comuns da toxicidade pulmonar<sup>62,69</sup>.

A dose média é um parâmetro clínico simples e efetivo para avaliação da dose nas estruturas críticas, em órgãos com uma organização em paralelo, como é o caso do pulmão<sup>28</sup>. No presente estudo, foi administrada uma média de 7.45Gy e 8.06Gy para o pulmão ipsilateral, bem como 3.57Gy e 4.70Gy, para o pulmão total, em doentes de mama esquerda e direita respetivamente (Tabela 5.1).

Tabela 5.1: Comparação dos parâmetros de dose-volume obtidos para o Pulmão, com a literatura para o risco de efeitos secundários

<b>Pulmão</b>		<b>Parâmetros Dosimétricos</b>						
		<b>D<sub>média</sub> (Gy)</b>	<b>D<sub>33%(Gy)</sub></b>	<b>D<sub>66%(Gy)</sub></b>	<b>D<sub>100%(Gy)</sub></b>	<b>V<sub>13Gy</sub> (%)</b>	<b>V<sub>20Gy</sub> (%)</b>	<b>V<sub>30Gy</sub> (%)</b>
<b>Mama</b>	<b>P. Ipsilat.</b>	<b>7.45 ± 2.30</b> (2,29 - 10,88)	-	-	-	<b>13.32 ± 4.73</b> (2,65 - 20,58)	<b>11.53 ± 4.46</b> (1,73 - 18,03)	<b>9.65 ± 4.12</b> (0,92 - 15,97)
<b>Esq.</b>	<b>P. Total</b>	<b>3.57 ± 1.06</b> (1,27 - 5,10)	<b>1.48 ± 0.43</b> (0,78 - 2,27)	<b>0.55 ± 0.18</b> (0,22 - 0,88)	<b>0.04 ± 0.04</b> (0,00 - 0,15)	-	<b>5.06 ± 1.96</b> (0,76 - 7,86)	-
<b>Mama</b>	<b>P. Ipsilat.</b>	<b>8.06 ± 1.75</b> (4,43 - 11,64)	-	-	-	<b>14.16 ± 3.50</b> (6,63 - 20,19)	<b>12.50 ± 3.32</b> (5,49 - 18,60)	<b>10.75 ± 3.12</b> (4,41 - 16,97)
<b>Dta.</b>	<b>P. Total</b>	<b>4.70 ± 1.02</b> (2,55 - 6,33)	<b>2.03 ± 0.55</b> (1,08 - 3,17)	<b>0.57 ± 0.17</b> (0,32 - 0,95)	<b>0.09 ± 0.04</b> (0,00 - 0,21)	-	<b>6.92 ± 1.89</b> (3,00 - 9,79)	-
<b>Marks et al.<sup>101</sup></b>		= <b>7Gy</b> (5% risco pneumonite) = <b>13Gy</b> (10% risco pneumonite) = <b>20Gy</b> (20% risco pneumonite)	-	-	-	-	< <b>30%</b> para ambos os pulmões (risco de pneumonite sintomática < 20%)	-
<b>Wiebe et al.<sup>20</sup></b>		-	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	< <b>35%</b> para ambos os pulmões	-
<b>Emami et al.<sup>102</sup></b>		-	TD5/5 < <b>45Gy</b> TD50/5 < <b>65Gy</b> (risco pneumonite)	TD5/5 < <b>30Gy</b> TD50/5 < <b>40Gy</b> (risco pneumonite)	TD5/5 < <b>17.5Gy</b> TD50/5 < <b>24.5Gy</b> (risco pneumonite)	-	-	-
<b>Barret et al.<sup>42</sup></b>		<b>10Gy</b>	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	-	< <b>25%</b>	< <b>10-15%</b>
<b>Lind<sup>5</sup></b>		-	-	-	-	-	< <b>7%</b> (risco de pneumonite < 1%) < <b>30%</b> Pulmão Ipsilateral (risco de pneumonite)	-
<b>Hansen et al.<sup>103</sup></b>		-	-	< <b>20Gy</b>	-	-	< <b>20-30%</b>	-
<b>Milano et al.<sup>25</sup></b>		-	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	< <b>40%</b> (risco de toxicidade tardia grau 2 <10-20%)	< <b>25-30%</b> (risco de toxicidade tardia grau 3 < 5-10%) < <b>32%</b> (risco de toxicidade pulmonar tardia como a fibrose ou alterações na perfusão do pulmão)	-

 Legenda: TD<sub>5 ou 50/5</sub>: Dose de tolerância nos tecidos normais para o risco de 5% ou 50% de complicações aos 5 anos; Emami et al.<sup>102</sup>: autor foi referenciado neste estudo

Da análise das Tabela 5.1, em que se relaciona os valores dose-volume obtidos com os limites de tolerância recomendados na literatura, verificou-se que o parâmetro para a dose média no Pulmão total foi respeitado. Porém, como o pulmão ipsilateral, está mais exposto à radiação e recebe uma dose média superior, é fundamental que este seja avaliado. Em algumas doentes, o limite de tolerância para a dose média no pulmão ipsilateral, excedeu os 7Gy, pelo que estas podem apresentar um risco acrescido (cerca de 5%) de desenvolver pneumonite radiógena<sup>101</sup>. Também houve 8 doentes (4 de mama esquerda e 4 de direita) que apresentaram uma  $D_{\text{média}} > 10\text{Gy}$ , nos pulmões ipsilaterais que, segundo Barret et al., excedeu o limite de tolerância recomendado para este parâmetro<sup>42</sup>. No entanto, o facto das diferentes regiões do pulmão terem sensibilidades diferentes à radiação, leva a que a dose média global de um órgão seja apenas um preditor grosseiro dos efeitos secundários que poderão ocorrer<sup>28</sup>. Deve também ser tido em consideração, que diferentes tipos de complicações podem ocorrer para o mesmo órgão, pelo que devem ser usados diferentes critérios para avaliação da dose num órgão<sup>28</sup>.

Foi também avaliada a dose máxima que estas estruturas receberam de 56.74Gy e 56.79Gy para o pulmão ipsilateral, bem como 56.25Gy e 56.88Gy, para o pulmão total, em doentes de mama esquerda e direita respetivamente, as quais são superiores à dose prescrita. Estudos clínicos sugerem que uma dose total no pulmão, superior a 20Gy, na radioterapia adjuvante para o cancro da mama, com um fracionamento convencional, deve ser evitada, se o volume pulmonar não irradiado for insuficiente para garantir o funcionamento respiratório essencial<sup>72,96,98</sup>, de forma a prevenir o desenvolvimento de toxicidade após o tratamento<sup>96</sup>.

Segundo Konefka et al, embora não seja conhecida a tolerância exata dos pulmões, os danos pulmonares, relacionados com a radiação são raros abaixo dos 20Gy, sendo comuns em áreas que recebem 30-40Gy e quase inevitável quando a dose nesta estrutura ultrapassa os 40Gy<sup>23</sup>.

Segundo um estudo, os parâmetros dosimétricos estudados ( $V_{13\text{Gy}}$ ,  $V_{20\text{Gy}}$  e  $V_{30\text{Gy}}$ ) foram úteis em prever o desenvolvimento de pneumonite sintomática e radiológica, sendo mais potentes se forem ajustados, de acordo com fatores específicos do doente, como a idade, a qual teve uma grande influência no desenvolvimento de toxicidade pulmonar, induzida

pela radiação<sup>97</sup>. Geralmente doentes mais jovens (idades inferiores a 60 ou 70 anos), apresentam um menor risco de pneumonite radiógena que os mais idosos<sup>73</sup>.

Num estudo foi utilizado o *constrain* para a dose média no pulmão de  $\leq 20\text{Gy}$  para o pulmão ipsilateral e estudado o papel do  $V_{20\text{Gy}}$  e  $D_{25\%}$ , para prever o risco de sequelas pulmonares, originadas pela radiação, tendo sido encontrada uma forte correlação, entre estes parâmetros e o desenvolvimento dos efeitos referidos<sup>41</sup>. Deste modo, o parâmetro do HDV mais comum é o  $V_{20\text{Gy}}$ , que tenta prever o risco de pneumonite moderada e severa na irradiação do pulmão<sup>20</sup>. O uso do *constrain* de dose do  $V_{20\text{Gy}}$  (volume de pulmão que recebe pelo menos 20Gy)  $<30\%$  do volume de pulmão ipsilateral permite reduzir significativamente a pneumonite radiógena, diagnosticada por alterações radiológicas nos raios-x, realizados após radioterapia<sup>72,97</sup>. Também o  $V_{13\text{Gy}}$  constitui um parâmetro importante, estando fortemente relacionado com a pneumonite radiógena, diagnosticada na TC, e correlacionada com a dose média no pulmão, pelo que pode ser considerado um parâmetro dosimétrico importante, em estudos futuros, da toxicidade pulmonar, induzida pela radiação<sup>72</sup>. Assim, da análise dos resultados obtidos, nenhuma doente excedeu os valores de tolerância de dose para o  $V_{13\text{Gy}}$  e  $V_{20\text{Gy}}$ , enquanto que metade da amostra excedeu o  $V_{30}$ , em que o volume de pulmão que recebeu 30Gy foi superior a 10% e, para 3 doentes, foi superior a 15%, pelo que estas doentes podem ter um risco aumentado de toxicidade pulmonar<sup>25,42</sup>.

No presente estudo, para o pulmão ipsilateral, foram também avaliadas doses baixas como o  $V_{5\text{Gy}}$ , para o qual se obteve  $24.09\pm 8.19\%$  (entre 6.81-38.01%) e  $26.07\pm 6.68\%$  (entre 12.53-38.46%), para doentes de mama esquerda e direita, respetivamente, em que se verifica que em algumas doentes, uma grande percentagem de volume deste pulmão (mais de um terço deste órgão) recebeu uma dose de 5Gy. Por outro lado, a percentagem de volume que recebeu uma dose elevada (ex: 40Gy) foi, em média  $7.84\pm 3.90$  (entre 0.41-14.43%) e  $9.01\pm 3.00$  (entre 3.37-15.31%), para doentes de mama esquerda e direita, respetivamente, em que algumas doentes, receberam esta elevada dose, em até 15.31% do volume de pulmão ipsilateral.

Presentemente existe alguma controvérsia em relação à previsão do desenvolvimento da pneumonite radiógena<sup>99,104,105</sup>. Segundo um estudo conduzido por Willner et al., em doentes do pulmão, tratados com quimiorradioterapia, estudou-se o  $V_{10}$ ,  $V_{20}$ ,  $V_{30}$ , e  $V_{40}$

(% de volume de pulmão que recebe pelo menos 10, 20, 30 e 40Gy, respetivamente), sendo concluído que uma elevada dose (ex:40Gy), administrado num pequeno volume de pulmão normal é mais prejudicial que uma pequena dose (ex:10Gy), administrada num grande volume<sup>105</sup>. Por outro lado, Gopal et al. chegou à conclusão contrária, verificando que uma pequena dose (ex:13 Gy), administrada num grande volume de pulmão é mais adverso que uma grande dose num pequeno volume, para o desenvolvimento de danos pulmonares<sup>99,104</sup>. Assim, de acordo com um estudo de Ramella et al, a hipótese mais segura é a limitar o máximo possível, tanto o volume de pulmão normal, como a dose que este recebe<sup>99</sup>.

Assim, da análise dos parâmetros dose-volume, na tabela, a comparação dos resultados obtidos com os apresentados nos vários estudos, é possível afirmar que o limite de tolerância de dose da maioria dos doentes não foi excedido, pelo que estes doentes apresentam um baixo risco de apresentar toxicidades pulmonar. Apesar de não terem sido encontrados valores comparativos para todos os parâmetros analisados, a sua análise é importante, visto que estes têm sido reportados como fatores preditivos da toxicidade pulmonar, em vários estudos.

No presente estudo foram também estimadas as doses máximas e médias que o pulmão contralateral recebeu, as quais atingiram, em média, um valor máximo de  $2.64 \pm 0.89$ Gy (entre 1.19-4.41Gy), para as doentes de mama esquerda e  $2.03 \pm 0.64$ Gy (entre 0.23-2.94Gy), para a de mama direita, as quais apesar de não serem doses elevadas podem induzir à carcinogénese dos tecidos pulmonares<sup>76</sup>. Desta forma, embora a pneumonite radiogénica sintomática e radiográfica seja rara em doentes com cancro da mama, é importante analisar a exposição dos tecidos pulmonares à radiação, visto também apresentarem um aumento do risco de cancro do pulmão secundário<sup>72</sup>, o qual está principalmente relacionado com a dose recebida e o volume englobado dentro do campo de tratamento<sup>106</sup>. Assim, a identificação dos fatores genéticos, associados à radiosensibilidade, teria um papel importante no tratamento, devido ao facto de ser mais fácil prever quais os doentes com um risco acrescido de tumores secundários induzidos pela radioterapia<sup>72</sup>.

Dados obtidos por estudos realizados em doentes tratados por cancro de mama e pulmão, demonstraram que o desenvolvimento de complicações está dependente de vários fatores

de risco relacionados com o tratamento (elevada dose total e média no pulmão, esquema de fracionamento, grande volume de pulmão irradiado, elevada taxa de dose, uso de quimioterapia, que inclui cisplatina, paclitaxel, docetaxel), tempo total de tratamento<sup>20,41,61,72,98</sup>. A localização dos danos está relacionada com os campos de tratamento, ocorrendo na parte antero-lateral periférica do pulmão na irradiação tangencial da mama ou, no ápex pulmonar, no caso de haver irradiação supraclavicular<sup>69</sup>. Por outro lado, com fatores biológicos específicos do doente, que podem ter um grande impacto na tolerância pulmonar à radiação, como a idade mais avançada (superior a 60 anos), pré-existência de doença ou disfunção pulmonar, hábitos tabágicos, baixa performance status e predisposição genética em desenvolver alterações inflamatórias tardias que progridam para fibrose), os quais podem influenciar o desenvolvimento de danos pulmonares induzidos pela radiação<sup>20,25,41,61,96</sup>.

### 5.3.2. Irradiação cardíaca

A probabilidade de morbidade e mortalidade cardíacas está dependente da técnica de tratamento utilizada e relação dose-volume, pelo que é prudente tentar minimizar a exposição cardíaca, mesmo com a aplicação de técnicas modernas, visto o risco poder ser subestimado devido ao pequeno follow-up existente<sup>7,22</sup>. Isto pode ser conseguido através da avaliação da qualidade do planeamento do tratamento, baseado em limites de tolerância de dose<sup>7</sup>. Assim, a realização de um planeamento de dose otimizado tem um papel crítico no tratamento<sup>107</sup>, sendo essencial tentar reduzir o volume de coração irradiado, incluído no campo de tratamento e avaliar o risco de complicações, especialmente no planeamento do tratamento de doentes com cancro da mama esquerda<sup>7,21,71</sup>, de modo a que seja possível aceder à relação dose-resposta para o risco cardíaco<sup>9</sup>.

Comparando os limites de doses, existentes na literatura, baseados nos parâmetros de dose-volume definidos na tabela 5.2, os valores obtidos para estes parâmetros, em doentes de mama da amostra não ultrapassaram os limites de tolerância, estando muito abaixo dos valores de referência encontrados, à exceção da dose máxima, em que se obteve um valor até 56.81Gy, o qual se encontra próximo da tolerância de 60Gy, de acordo com Barret et al.<sup>42</sup>.

Segundo Stewart et al., doentes tratados com doses cardíacas superiores a 50Gy tiveram uma incidência de pericardite de 25%<sup>27</sup>, sendo este valor atingido em 16 doentes de mama esquerda, ou seja, um terço da amostra em estudo. Também estudos anteriores, acerca de danos cardíacos, demonstraram uma correlação entre a dose total de radiação no coração e a severidade dos danos<sup>27</sup>.

A dose no coração, resultante da irradiação tangencial esquerda tem diminuído bastante, ao longo dos últimos 40 anos, no entanto, mesmo nos planos de tratamento mais recentes, parte do coração ainda recebe uma dose superior a 20Gy, na maioria dos doentes de cancro da mama esquerda<sup>1,108</sup>. Gagliardi et al. sugeriu que dose de 20Gy em todo o coração iria resultar num rápido aumento da probabilidade de mortalidade cardíaca, ocorrendo o mesmo se apenas 20% do volume do coração fosse irradiado com 20Gy<sup>6,109</sup>, *constrain* que, segundo os resultados obtidos, foi respeitado com uma média de 4.81Gy (entre 0.02-10.49Gy). Por outro lado, os dados de alguns estudos sugerem que a dose média superior a 35Gy, em todo o coração iria resultar em complicações cardíacas<sup>6,110</sup>, o que não se verifica no presente estudo, cuja dose média tem, em média, 4.49Gy para a mama esquerda e 1.19Gy para a mama direita (Tabela 5.2).

Atualmente, segundo vários estudos, um dos limites de dose recomendados é que o volume de coração que recebe uma dose  $\geq 25$ Gy ( $V_{25}$ ) seja inferior a 10%, de forma a reduzir as complicações cardíacas, como a probabilidade de mortalidade cardíaca, para menos de 1%, em cerca de 15 anos após o tratamento da radioterapia<sup>6,7,111</sup>. No presente estudo, este parâmetro foi respeitado, sendo o  $V_{25}$  máximo encontrado de 9.43%, para um doente de mama esquerda (Tabela 5.2).

Segundo um estudo retrospectivo de D'Errico et al. para avaliação das doses cardíacas e ventriculares, em doentes de cancro da mama esquerda após radioterapia, os parâmetros dosimétricos mais importantes não são a dose média, mas uma pequena percentagem de volume de órgão (coração ou ventrículo) que recebe uma elevada dose, sugerindo que o coração se comporta como um órgão em série<sup>1</sup>.

Tabela 5.2: Comparação dos parâmetros de dose-volume avaliados no coração, com a literatura para o risco de efeitos secundários

<b><u>Coração</u></b>	<b><u>Parâmetros Dosimétricos</u></b>								
	<b><u>Mama Esq</u></b>	<b><u>Mama Dta</u></b>	<b><u>Marks et al<sup>101</sup></u></b>	<b><u>Perez et al<sup>69</sup></u></b>	<b><u>Sardaro et al<sup>1</sup></u></b>	<b><u>Emami et al<sup>102</sup></u></b>	<b><u>Milano et al<sup>25</sup></u></b>	<b><u>Barret<sup>42</sup></u></b>	<b><u>Gagliardi<sup>6,109</sup></u></b>
<b>D<sub>média</sub> (Gy)</b>	<b>4,49 ± 1.97</b> (1,37 - 8,29)	<b>1,19 ± 0.33</b> (0.76 - 1.72)	<b>&lt; 26Gy</b> no pericárdio (risco de pericardite < 15%)	-	-	-	<b>&lt; 30Gy</b> no miocárdio (5% risco Mort.Card)	-	-
<b>D<sub>máx</sub> (Gy)</b>	<b>49,25 ± 7.61</b> (27,66-56,81)	<b>4,48 ± 1.62</b> (2,21 - 8,21)	-	-	-	-	-	<b>&lt; 60Gy</b>	-
<b>D<sub>33%</sub>(Gy)</b>	<b>2,99 ± 1.17</b> (1,23 - 5,94)	<b>1,27 ± 0.35</b> (0,84 - 2.03)	-	Emami et al. <sup>102</sup>	-	TD5/5 < <b>60Gy</b> TD50/5 < <b>70Gy</b> (risco pericardite)	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	-
<b>D<sub>66%</sub>(Gy)</b>	<b>1,76 ± 0.62</b> (0,79 - 3.13)	<b>0,76 ± 0.16</b> (0,53 - 1,04)	-	Emami et al. <sup>102</sup>	-	TD5/5 < <b>45Gy</b> TD50/5 < <b>55Gy</b> (risco pericardite)	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	-
<b>D<sub>100%</sub>(Gy)</b>	<b>0,75 ± 0.24</b> (0,26 - 1,18)	<b>0,34 ± 0.08</b> (0,18 - 0,48)	-	Emami et al. <sup>102</sup>	TD50/5 < <b>52.3Gy</b> (coração) TD50/5 < <b>52.2Gy</b> (miocárdio) (risco Mort.Card)	TD5/5 < <b>40Gy</b> TD50/5 < <b>50Gy</b> (risco pericardite)	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	<b>&lt; 20Gy</b>
<b>V<sub>20Gy</sub> (%)</b>	<b>4,81 ± 3.24</b> (0,02-10,49)	-	-	-	-	-	-	<b>&lt; 50%</b>	<b>&lt; 20Gy</b>
<b>V<sub>25Gy</sub> (%)</b>	<b>4,18 ± 2.95</b> (0,00 - 9,43)	-	<b>&lt; 10%</b> (risco de Mort.Card <1%)	-	-	-	-	-	<b>&lt; 10%</b> (risco Mort.Card)
<b>V<sub>30Gy</sub> (%)</b>	<b>3,63 ± 2.67</b> (0,00 - 8,52)	-	<b>&lt; 46%</b> no pericárdio (risco de pericardite <15%)	<b>&lt; 35%</b> (risco de danos nas válvulas) <b>&lt; 50%</b> (risco de DAC)	-	-	<b>V<sub>33Gy</sub> &lt; 60%</b>	<b>&lt; 40-45%</b>	-
<b>V<sub>40Gy</sub> (%)</b>	<b>2,52 ± 2.10</b> (0,00 - 6,78)	-	-	<b>&lt; 25%</b> (risco de pericardite e cardiomiopatia)	-	-	<b>V<sub>38Gy</sub> &lt; 33%</b> <b>V<sub>42Gy</sub> &lt; 20%</b> (5% Mort.Card)	<b>&lt; 30%</b>	-

Legenda: TD<sub>5 ou 50/5</sub> - Dose de tolerância para o risco de 5% ou 50% de complicações aos 5 anos; DAC - Doença arterial coronária; Mort.Card. - Mortalidade cardíaca

Foi reconhecido que a irradiação do coração, com uma dose superior a 30Gy pode aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos secundários, como a insuficiência cardíaca congestiva<sup>9,26,111</sup>. Assim, para os parâmetros dose-volume  $V_{30Gy}$ ,  $V_{40Gy}$  e  $V_{50Gy}$ , os resultados obtidos permitiram demonstrar que, para todas as doentes, o volume de coração que recebeu doses elevadas foi muito reduzido. Segundo Darby et al., para doses acima dos 30Gy, verificou-se um aumento do risco de doenças coronárias relacionadas com a radiação, cujo desenvolvimento pode ocorrer cerca de 1 a 2 anos após a exposição, e sendo que o risco aumenta com a administração de uma dose mais elevada, uma idade jovem durante a irradiação e a presença de outros fatores de risco convencionais<sup>9</sup>. Para doses baixas, o período de latência da doença é muito superior, sendo geralmente mais de uma década<sup>9</sup>.

Durante os últimos anos, obteve-se evidência que as doenças cardíacas relacionadas com a radiação podem ocorrer com doses inferiores a 20Gy, sendo verificado o seu desenvolvimento, num estudo em doentes de cancro da mama, tratados com radioterapia pós-operatória, que receberam uma dose cardíaca média de 3 a 17Gy. Também, segundo os resultados de McGale et Darby, doses tão baixas como 5Gy são capazes de causar um aumento do risco de mortalidade cardíaca<sup>6,112</sup>. Assim, de forma a avaliar as baixas doses no coração, foi calculado o volume de coração que recebia uma dose de 5Gy ( $V_{5Gy}$ ), tendo-se obtido uma percentagem média de volume de 15,37±9.94% (entre 1,23 - 40,85%), para doentes de mama esquerda, ou seja, para uma doente, mais de um terço deste órgão recebeu uma dose de 5Gy, e 0,47 ±1.10% (entre 0,00 - 4,78%), para doentes de mama direita.

O tratamento de radioterapia em doentes tanto da mama esquerda, como direita, permite, administrar na maioria do volume do coração, uma dose superior a 1Gy, proveniente da radiação de dispersão<sup>9,108</sup>. No presente estudo, houve 3 doentes de mama esquerda cujo  $D_{100\%}$  foi um pouco superior a 1Gy, podendo ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de efeitos cardíacos. Esta exposição a uma baixa dose, em todo o coração pode contribuir para os danos cardíacos, que conduzem a um excesso de mortalidade cardíaca. Esta evidência é obtida do estudo de sobreviventes das bombas atómicas de Hiroshima e Nagasaki, cujos indivíduos receberam uma dose única uniforme média inferior ou igual a 4Gy<sup>9,108</sup>. De acordo com um estudo, observou-se uma

probabilidade significativa de mortalidade cardíaca, existindo uma relação linear entre a dose administrada e a mortalidade cardíacas, pelo que o estudo aumenta a evidência para a possibilidade de doses de aproximadamente 1-2Gy, em todo o coração, poderem contribuir para o desenvolvimento de danos cardíacos induzidos pela radiação<sup>108</sup>.

Não se encontra bem definido se uma dose relativamente elevada num pequeno volume, ou doses mais baixas, administradas em todo o coração são responsáveis pelos efeitos cardiovasculares, mas o risco de cardiotoxicidade na radioterapia do cancro da mama, em estadio inicial, está fortemente relacionado com diversos fatores de risco, relacionados com as terapias oncológicas, desde a administração de radioterapia (doses > 30-35Gy, dose por fração >2Gy, grande volume de coração irradiado, exposição à radiação em idade jovem, longo período desde exposição à radiação), o uso de quimioterapia (tipo de droga e dose administrada durante cada ciclo, dose cumulativa, esquema e via de administração, combinação com outras drogas ou associação com a radioterapia), terapia endócrina; ou com o próprio doente (idade, presença de fatores de risco cardiovasculares, doenças cardiovasculares e anterior irradiação mediastinal ou outros fatores de risco como diabetes, hipertensão, dislipidémias, obesidade ou hábitos tabágicos<sup>1,26,111</sup>.

O modelo de Gagliardi et al., de previsão da mortalidade cardíaca, assume que todo o coração tem uma sensibilidade homogénea à radiação, na ausência de informação viável acerca da radiosensibilidade de diferentes subunidades funcionais dentro do coração (paredes dos vasos, ventrículos, etc.)<sup>21</sup>. Todavia, a avaliação da dose no coração como um todo, pode ser considerada um método simplificado de medir a exposição cardíaca à radiação, uma vez que estudos sugerem que o risco de mortalidade cardíaca pode estar associado a danos em certas estruturas do coração, como é o caso da parte anterior esquerda da artéria coronária descendente (LADCA - *left anterior descending coronary artery*)<sup>6</sup>. Pesquisas recentes demonstram que as artérias coronárias são particularmente sensíveis e que a dose administrada nestas estruturas não está necessariamente correlacionada com a dose recebida pelo coração<sup>7</sup>, visto que recebem doses mais elevadas e, por isso, desempenham um papel importante para o risco cardiovascular<sup>108</sup>.

Atualmente várias são as instituições cujo planeamento de radioterapia é baseado na TC, pelo existe a possibilidade de realizar a um plano individualizado, em que são discriminadas as doses recebidas pelas diferentes partes do coração<sup>22</sup>.

No entanto, a radiobiologia dos danos cardíacos não é totalmente conhecida devido às diferentes radiosensibilidades das várias estruturas e à sua heterogeneidade topográfica, existindo dados limitados sobre a relação dos efeitos em determinadas estruturas dentro do coração, ou seja, não há informação sobre qual a parte do coração é mais radiosensível, e que, por isso, deve ser utilizado como ponto de referência para as tolerâncias de dose<sup>1</sup>. Também a anatomia dos grandes vasos, que intersectam o coração e a interação de várias estruturas como os ventrículos e as válvulas é complexa<sup>1</sup>. A delimitação de sub-regiões clínicas do coração, sem melhoria do contraste, é imprecisa, não havendo nenhuma modalidade de imagem que mostre claramente estas estruturas<sup>1</sup>. Novas ferramentas de imagem, como a Ressonância Magnética podem permitir uma melhoria na identificação das sub-regiões cardíacas, no entanto, a sua aplicação na área da radioterapia, ainda é limitada. Desta forma, ainda existem várias incertezas em relação à região do coração, funcionalmente responsável pela toxicidade induzida pela radiação<sup>1</sup>.

### 5.3.3. Irradiação da Medula

Na medula, vários são os estudos desenvolvidos, que contribuíram para alterar os conceitos da tolerância deste órgão<sup>69</sup>. Desta forma é geralmente realizada uma abordagem mais conservadora, sendo definidos os *constrains* (limites de tolerância) dose-volume na medula, pois os riscos da toxicidade associada à irradiação da medula, são inaceitáveis, podendo incluir a paralisia irreversível<sup>42</sup>

A medula deve ser delimitada, adicionando-se posteriormente uma margem isotrópica de 5mm para criação do PRV ou, em alternativa, faz-se a delimitação do canal medular como órgão de risco, o qual já tem uma margem em relação à medula<sup>42</sup>.

Esta estrutura estende-se desde o buraco occipital até ao nível da 2<sup>a</sup> vértebra lombar<sup>113</sup>, no entanto, apenas uma parte de todo o órgão é delimitada nos cortes da TC e englobada pelo campo de irradiação, visto o topograma realizado na TC não englobar toda a extensão medula, pelo que não é possível analisar a dose em todo o órgão. Contudo, visto a medula ser uma estrutura com uma organização em série, em que o seu funcionamento fica comprometido caso receber uma dose superior ao seu limite de tolerância<sup>42,66,67</sup>, o mais importante é analisar a dose máxima que este órgão recebe<sup>28</sup>, a qual está

correlacionada com a probabilidade de complicações e que os médicos radioterapeutas limitam entre os 45-50Gy, uma vez que o risco de 5% de toxicidade medular de grau  $\geq 2$ , aos 5 anos, é inaceitável (com a exceção de uma possível progressão do tumor, o que, neste caso, conduz a uma inevitável compressão medular)<sup>25,28</sup>. Outros autores referem que qualquer parte da medula deve receber menos de 46Gy, podendo uma pequena porção (segmentos de medula  $<1\text{cm}^3$ ) receber até 50Gy, e no caso de uma dimensão maior de 15cm de medula ser tratada, a dose em qualquer parte desta estrutura não deve exceder os 44Gy<sup>42,69</sup>.

Desta forma, a dose máxima obtida para os planeamentos realizados, na amostra estudada, teve um valor médio de 1.62Gy (SD= $\pm 0.87$ ), entre 0.43 e 3.60Gy para a mama esquerda, e 2.04Gy (SD= $\pm 1.00$ ), entre 0.47 e 3.51Gy para a mama direita, o que, pela literatura analisada (Tabela 5.3), a dose administrada foi muito inferior ao limite de tolerância, havendo um baixo risco de ocorrência de danos, nesta estrutura.

**Tabela 5.3: Comparação dos parâmetros de dose-volume avaliados na medula, com a literatura para o risco de efeitos secundários**

<b>Medula</b>	<b>D<sub>máx</sub> (Gy)</b>	<b>&lt;1cm</b>	<b>5cm</b>	<b>10cm</b>	<b>20cm</b>
<b>Mama Esquerda</b>	<b>1.62 <math>\pm 0.87</math> (0.43 - 3.60)</b>	-	-	-	-
<b>Mama Direita</b>	<b>2.04 <math>\pm 1.00</math> (0.47 - 3.51)</b>	-	-	-	-
<b>Barret et al.<sup>42</sup></b>	<b>&lt; 46Gy até 50Gy (extensão &lt;1cm<sup>3</sup>)</b>	<b><math>\leq 50\text{Gy}</math></b>	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup>	Emami et al. <sup>102</sup> >15cm <b>&lt; 44Gy</b>
<b>Emami et al.<sup>102</sup></b>	-	-	TD <sub>5/5</sub> < <b>50Gy</b> TD <sub>50/5</sub> < <b>70Gy</b> (risco de mielite, necrose)	TD <sub>5/5</sub> < <b>50Gy</b> TD <sub>50/5</sub> < <b>70Gy</b>	TD <sub>5/5</sub> < <b>47Gy</b>
<b>Milano et al.<sup>25</sup></b>	<b>&lt;50Gy (&lt; 5% toxicidade grau 3)</b>	-	-	-	-
<b>Marks et al.<sup>101</sup></b>	<b>= 50, 60 ou 69Gy (risco de mielopatia 0.2, 6 ou 50%, respetivamente)</b>	-	-	-	-
<b>Hansen et al.<sup>103</sup></b>	<b>&lt;45-50Gy</b>	-	-	-	-

Legenda: TD<sub>5 ou 50/5</sub> - dose de tolerância dos tecidos, em que há um risco de 5% ou 50% de complicações aos 5 anos, respetivamente; Emami et al.<sup>102</sup> – o autor foi referenciado nestes estudos.

#### 5.3.4. Irradiação da Mama Contralateral e o risco de tumores secundários

O uso da 3D-CRT permite diminuir as doses na mama contralateral, reduzindo o risco de tumores secundários<sup>42</sup>. No entanto, a radiação de dispersão ou exposição acidental da mama contralateral contribui para o aumento geral do risco de cancro secundário<sup>114</sup>.

Uma meta-análise do EBCTCG analisou o risco de cancro da mama contralateral verificando-se um pequeno, mas significativo, aumento do risco desta doença, induzida pela radiação, (risco absoluto de 9.3% com exposição à radiação vs 7.5%, quando não exposta à radiação), especialmente nas zonas internas e centrais da mama contralateral, sendo este risco maior, 5 anos após o tratamento de radioterapia<sup>34,115</sup>.

Segundo vários estudos, a dose administrada na mama contralateral pode conduzir a um aumento do risco de cancro nesta estrutura, especialmente em mulheres jovens, tratadas com idade inferior a 45 anos (risco relativo de 1.59 vs 1.01, para idades superiores)<sup>115</sup>, que sobreviveram mais de 10 anos e/ou com predisposição genética e história familiar de risco aumentado<sup>34,35,65,114,115</sup>. Assim, a idade da doente aquando da exposição à radiação constitui também um fator de risco importante no cancro da mama secundário<sup>114</sup>.

Segundo Suits et al., é importante reduzir o volume que recebe uma dose superior a 0,05Gy<sup>116</sup>, enquanto que Tubiana et al. sugere que o risco de desenvolver tumores secundários é superior para o volume de tecidos normais que recebe mais de 0,6Gy<sup>117</sup>.

Assim, de forma a avaliar a dose na mama contralateral, no presente estudo averiguou-se a curva de isodose máxima que atingiu o bordo interno desta glândula, o qual segundo as recomendações do serviço, não deve ser alcançado pela isodose dos 10%. Esta recomendação foi alcançada para mais de metade dos doentes da amostra (25 doentes), sendo que a maioria (43 doentes) não ultrapassaram a isodose dos 30% da dose prescrita, na mama contralateral, que corresponde a 15Gy. Nas restantes 5 doentes, a isodose máxima, que atingiu a mama contralateral foi superior a 30%, variando entre 40% e sendo a maior, de 80% da dose prescrita, a qual se deveu ao facto da loca tumoral se encontrar próximo da linha média do doente, pelo que a mama contralateral recebeu uma dose elevada. Estas doses correspondem, assim, a uma administração de dose de 20-40Gy, sendo consideradas significativas e podendo constituir um risco acrescido de cancro da mama contralateral.

O efeito carcinogénico da radiação foi observado em vários estudos, pelo que é aconselhável fazer um esforço para limitar as doses de radiação<sup>23</sup>. Campos tangenciais convencionais resultam num aumento substancial da dose absorvida na mama contralateral (cerca de 2-5Gy)<sup>23</sup>. A quantidade de radiação de dispersão está dependente da distância a partir do limite do campo, uso de campos múltiplos, filtros e/ou blocos<sup>23</sup>. Uma redução da dose de dispersão pode ser conseguida pelo uso de colimadores assimétricos e de filtros (de preferência dinâmicos em vez de físicos)<sup>23</sup>, especialmente no campo tangencial externo, o qual tem uma maior contribuição para a mama contralateral, de forma a proteger esta estrutura<sup>23,34</sup>. A forma mais eficiente de prevenir estas sequelas é aplicar técnicas para minimizar a dose de dispersão recebida durante o tratamento, pelos vários órgãos<sup>35,115</sup>, a qual está dependente de vários fatores como o tamanho da mama, lateralidade e localização do tumor, bem como da anatomia da doente<sup>35</sup>.

Deste modo, a técnica de tratamento utilizada pode ter influência, sendo que os resultados de Williams et al. demonstraram a vantagem do uso de técnicas mais avançadas, como a técnica FIF com segmentos simples, em relação às convencionais, com o uso de apenas filtros, a qual possibilitou a obtenção de um bom compromisso entre a heterogeneidade na distribuição de dose e a dose administrada naquela estrutura<sup>34</sup>. Contudo, este estudo sugere que na irradiação de toda a mama com 50Gy, tanto com campos tangenciais convencionais, como com a técnica do *Field-in-field*, a dose na mama contralateral deve ser limitada para aproximadamente 0.55Gy e 0.25Gy, nas zonas interna e central, respetivamente. Estes valores tiveram em consideração fatores como a dose de dispersão externa (ex. radiação proveniente do colimador) e interna, e a atenuação do feixe pelos vários tecidos<sup>34</sup>. Assim, de acordo com este autor, sempre que possível, não devem ser utilizados filtros, quer físicos, quer dinâmicos, de modo a reduzir o risco de cancro da mama contralateral<sup>34</sup>.

Assim, a dose de radiação administrada em alguns órgãos críticos e a configuração da distribuição de dose, no doente, são os principais fatores que definem o risco de cancro secundário, induzido pela radioterapia<sup>74</sup>. No entanto, ainda existe relativamente pouca informação no que diz respeito a doses na mama contralateral e a sua relação para a indução de carcinomas nesta glândula<sup>65</sup>.

#### **5.4. Influência da lateralidade na distribuição de dose**

Vários estudos demonstraram que a lateralidade do tumor pode ter uma grande influência no planeamento, especialmente na dose média administrada ao coração durante a irradiação de doentes de mama esquerda<sup>1</sup>, nas quais o coração está localizado dentro do campo e mais exposto à radiação, sendo administrada uma maior dose neste volume, pelo que têm um risco acrescido de doença coronária induzida pela radiação e mortalidade cardíaca, em relação às doentes de mama direita<sup>6,9,108,118</sup>. Segundo Darby et al., em doentes de mama esquerda, o coração está mais próximo dos campos tangenciais, especialmente a parte anterior deste órgão e a parte anterior esquerda da artéria coronária descendente, tendo sido observada uma relação direta entre a irradiação destas estruturas e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares<sup>1,5,9,118</sup>. Desta forma, os danos cardíacos estão correlacionados com a dose absorvida pelo coração, que difere na irradiação da mama esquerda e direita<sup>9</sup>. Taylor et al avaliou vários esquemas de radioterapia, observando uma variação de dose no coração com o uso de diferentes técnicas<sup>1</sup>, sendo estas superiores para doentes de irradiação da mama ou parede esquerda, em relação aos de mama direita, pelo que vários autores têm proposto, que a incidência de dor torácica, doença arterial coronária, enfarte do miocárdio, e mortalidade cardiovascular após a radioterapia, será maior nos doentes de cancro da mama esquerda, em comparação com as da mama direita<sup>1,4,5,29,118</sup>, podendo este risco aumentar com a realização de um follow-up mais longo, mesmo 20 anos após a radioterapia<sup>1,9</sup>.

No presente estudo, foram calculadas as doses médias administradas ao coração, de acordo com a lateralidade do tumor, tendo-se obtido um valor superior no grupo de doentes de mama esquerda, de 4.49Gy (entre 1.37-8.29Gy) versus 1.19Gy (entre 0.76 e 1.72Gy) para doentes de mama direita. Esta variabilidade deveu-se principalmente às diferenças na anatomia dos doentes, como a posição do coração, a gordura corporal e a forma do tórax, bem como a localização do coração na parte esquerda do corpo<sup>1,22</sup>. Num estudo retrospectivo, fez-se a análise da dose média no coração, em doentes com cancro de mama, o qual permitiu aferir que o aumento do risco de doença coronária estava relacionado com o aumento de dose no coração, tendo sido estimado que o risco de doença cardíaca aumenta cerca de 4% por cada aumento de 1Gy na dose média no coração<sup>1</sup>.

Também a análise estatística, realizada para a igualdade da dose média no coração, de acordo com a lateralidade do tumor permitiu confirmar a existência de diferenças significativas, ao nível da dose média administrada no coração, sendo esta superior nas doentes de mama esquerda ( $p < 0.05$ , tabelas 4.33 e 4.34). Desta forma, o planeamento de radioterapia do cancro da mama esquerda envolve um elevado gradiente de dose próximo do limite do campo, em que doses elevadas são administradas na parte anterior do coração, enquanto que a parte posterior do coração apenas recebe uma baixa dose<sup>2</sup>. Como não existe um conhecimento aprofundado das estruturas críticas do coração e quais podem ser as suas doses de tolerância aceitáveis, a melhor estratégia será minimizar as doses administradas em toda a sua extensão<sup>2</sup>.

Através da análise observacional, da amostra em estudo, verificou-se também, que para todas as doentes de mama direita, todo o volume de coração estava completamente fora do campo de tratamento ou totalmente protegido pelas lâminas do MLC, de forma a evitar complicações. No entanto, apesar de protegido, o coração deste grupo de doentes ainda recebeu, em média, uma dose máxima de 4.48Gy, variando entre 2.21Gy e 8.21Gy, de acordo com o doente, o que pode estar relacionado com a radiação de dispersão recebida<sup>68,108</sup>.

Procedeu-se também ao cálculo da dose média no pulmão, de acordo com a lateralidade tendo-se obtido, no presente estudo, uma média de 7.45Gy e 8.06Gy para o pulmão ipsilateral, e 0.60Gy e 0.50Gy para o pulmão contralateral, em doentes de mama esquerda e direita, respetivamente. No caso do pulmão dividiu-se a amostra, de acordo com a lateralidade, visto existirem diferenças claras na constituição do órgão (o pulmão direito tem maior volume e é composto por 3 lobos, enquanto que o pulmão esquerdo apenas tem 2 lobos, apresentando menor volume)<sup>106</sup>. No entanto, da análise estatística, concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas para a dose média nos pulmões ipsilateral e contralateral, de acordo com a lateralidade do tumor ( $p > 0.05$ , tabelas 4.25 e 4.27). Esta análise foi ainda realizada para a dose máxima administrada na medula, não sendo verificadas quaisquer diferenças ( $p > 0.05$ , tabelas 4.41 e 4.43. As curvas de isodose, que atingiram a mama contralateral, não diferiram grandemente, nas doentes da amostra, de acordo com a lateralidade do tumor (Tabela 4.46). Desta forma,

os resultados obtidos permitem concluir que a dose nos OAR, é apenas influenciada pela lateralidade do tumor, no coração.

Da análise estatística realizada para a cobertura do PTV e PTV<sub>boost</sub>, pela isodose dos 95% (Tabelas 4.3, 4.5 e 4.6), bem como para os Índices calculados para estes volumes (IC, IU e IH), não existiram diferenças estatisticamente significativas, em todos os parâmetros avaliados ( $p > 0.05$ ) (Tabelas 4.14, 4.16 e 4.17), relativamente à lateralidade do tumor.

## **5.5. Influência do tamanho da mama na distribuição de dose**

De acordo com estudos retrospectivos, o tamanho da mama é um fator de risco para o desenvolvimento de efeitos adversos tardios após cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante, sendo que as mamas com grandes volumes estão associadas a um risco aumentado, uma vez que existe maior probabilidade de sofrerem alterações no seu tamanho e forma, mesmo quando se recorre à dosimetria 3D<sup>50,119</sup>. Também, segundo este autor, o tamanho da mama é um fator preditivo significativo de efeitos secundários tardios, como a diminuição do volume e edema da mama, telangiectasia, entre outros<sup>119</sup>. O aparecimento de reações agudas na pele, na prega inframamária, em doentes com mamas volumosas pode explicar parte da associação do risco aumentado do desenvolvimento de efeitos tardios<sup>119</sup>.

Em mulheres com excesso de peso, o maior componente da mama é o tecido adiposo, pelo que se põe a hipótese deste tecido ser mais sensível aos efeitos da radiação<sup>120-121</sup>. Também o índice de massa corporal, correlacionado com o tamanho da mama, foi associado ao risco de reações agudas na pele e a pobres resultados cosméticos<sup>119</sup>. Nem todos os estudos são confirmatórios, mas a maioria sugere a associação entre o tamanho da mama e o risco de efeitos secundários agudos e tardios, nesta estrutura<sup>119</sup>. Quaisquer que sejam os mecanismos que expliquem a razão das mulheres com mamas volumosas terem uma maior probabilidade de experienciar efeitos secundários tardios, o desafio será, deste modo, reduzir a morbilidade do tratamento, sem constituir um impacto negativo no controlo local e na sobrevivência<sup>119</sup>.

Em alguns estudos dosimétricos de mama, o grau de heterogeneidade de dose obtido com os campos tangenciais está significativamente correlacionado com o tamanho da mama,

tendo como consequência, o aumento do risco de complicações tardias<sup>8,50,119</sup>. De acordo com uma investigação de Krasin et al., a heterogeneidade dentro do CTV foi correlacionada com maiores volumes de CTV, sendo que este grupo de doentes apresentou um máximo de dose de 120%, em relação à dose prescrita<sup>15</sup>. Assim, mesmo recorrendo-se a técnicas como o Field-in-Field, o planeamento de doentes com mamas volumosas, pode não atingir a homogeneidade de dose esperada, pelo que diferentes configurações de feixes podem ser necessárias<sup>7</sup>.

A heterogeneidade de dose pode ter várias causas, como o facto das zonas de baixa dose dentro da mama poderem conduzir à subdosagem do volume alvo e, consequentemente, a uma redução da probabilidade de controlo tumoral<sup>8</sup>. A magnitude deste efeito irá depender da existência de doença residual macroscópica ou microscópica, a relação da doença residual com o volume que recebe as baixas doses, e a forma da curva dose-volume para o tumor<sup>8</sup>. Por outro lado, as regiões de elevada dose dentro da mama, aumentam a probabilidade de morbilidade tardia nos tecidos normais<sup>8</sup>.

Relativamente aos resultados do tratamento, vários estudos defendem que as mulheres com volumes de glândula mamária maiores, têm resultados cosméticos estatisticamente piores, que aquelas com mamas mais pequenas, devido às distribuições de dose mais heterogéneas<sup>8,11,15</sup>. A relação entre o tamanho da mama, a heterogeneidade na mama e o aparecimento de efeitos secundários não foi objeto de investigação, durante este estudo.

Devido ao facto das diferenças do tamanho da mama poderem influenciar os resultados da distribuição de dose<sup>57</sup>, decidiu procede-se à avaliação da possível influência deste fator, representado pelo volume do PTV, tanto na cobertura pela isodose dos 95% e heterogeneidade dos volumes de PTV e PTV<sub>boost</sub> (V<sub>95%</sub>, IC, IU e IH), como na dose média ou máxima administrada aos órgãos de risco. Assim, realizou-se a análise estatística, para a igualdade da cobertura do PTV e PTV<sub>boost</sub>, pela isodose dos 95%, e para o IC<sub>PTV</sub> e IC<sub>PTVb</sub>, de acordo com o tamanho da mama, tendo-se concluído a não existência de diferenças significativas para a percentagem de volume de PTV e PTV<sub>boost</sub>, coberto pela isodose dos 95% (Tabelas 4.8, 4.10 e 4.11), bem como para o IC<sub>PTVb</sub> (p>0.05) (Tabelas 4.18 e 4.20), de acordo com o volume de PTV. Quanto ao IC<sub>PTV</sub>, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (p<0.05, tabelas 4.18 e 4.20), entre os dois grupos, de acordo com o volume do PTV, ou seja, há uma tendência

para a distribuição de dose de um plano de tratamento, em doentes com tamanho de mama inferiores à média, apresentar um índice de conformidade superior ( $IC_{PTV}$  médio =1,51), em relação às doentes cujo volume de PTV é igual ou superior à média ( $IC_{PTV}$  médio =1,31). No entanto, o IC foi considerado um fraco preditor da cobertura do PTV, pelo que pode não ser adequado afirmar que em doentes com tamanhos de mama superiores (os quais apresentaram valores de IC mais baixos e próximos de 1), existe uma maior conformação, do volume do PTV, à isodose dos 95%.

Apesar da literatura referir a existência de uma maior heterogeneidade, na distribuição dosimétrica dos planos de doentes com mamas mais volumosas<sup>8,57,119</sup>, de acordo com a análise estatística, não houve diferenças estatisticamente significativas do IU e IH, para os volumes PTV e  $PTV_{boost}$ , relativamente ao tamanho da mama ( $p > 0.05$ , nas tabelas 4.18, 4.20 e 4.21). Também um estudo investigou a possibilidade de correlação entre o tamanho da mama e a heterogeneidade de dose, não obtendo qualquer limitação na qualidade do planeamento 3D, em doentes com mamas volumosas<sup>49</sup>.

Posteriormente, no presente estudo também se procedeu à análise estatística para a igualdade da dose média recebida pelos órgãos de risco, tendo-se aferido não haver diferenças estatisticamente significativas na irradiação dos pulmões ipsilateral, contralateral e total (tabelas 4.28, 4.30 e 4.31), do coração (tabelas 4.35, 4.37, 4.38 e 4.39) e da medula (tabelas 4.44 e 4.45), de acordo com o tamanho da mama ( $p > 0.05$ ). Similarmente, um estudo, em doentes de cancro da mama esquerda, avaliou a relação entre o tamanho da mama e a dose recebida pelos órgãos de risco, pulmão ipsilateral, coração e mama contralateral, tendo-se verificado não existir uma correlação significativa entre o volume da mama e a dose no pulmão ipsilateral e coração<sup>122</sup>. Por outro lado, este autor sugere que o tamanho da mama pode afetar significativamente a administração de dose de dispersão na mama contralateral<sup>122</sup>. No entanto, no presente estudo, para ambos os grupos de doentes (1 e 2), as isodoses que atingiram a mama contralateral não foram muito distintas (Tabela 4.46).

Tem sido sugerido que as doentes com mamas volumosas ou pendulares, sejam tratadas num posicionamento diferente, de forma a melhorar a homogeneidade e os resultados cosméticos do tratamento de radioterapia<sup>8,123</sup>, como em decúbito dorsal, com o recurso a uma máscara termoplástica, a qual permite colocar anteriormente, a parte inferior e

lateral, de forma a afasta-la do coração, pulmão e abdómen, permitindo também a redução dos efeitos na pele, na zona da prega inframamária<sup>42</sup>. Por outro lado, alguns autores defendem que estas doentes deveriam ser tratadas em decúbito ventral, recorrendo-se a um acessório individualizado com uma abertura para a glândula mamária ipsilateral, o qual permite o afastamento desta, da parede torácica, bem como das estruturas críticas subjacentes, reduzindo a dose média no coração e no pulmão e criando uma distribuição de dose mais homogénea<sup>42,123</sup>. No entanto, apesar dos benefícios cosméticos, esta técnica deve ser utilizada principalmente em doentes com mamas volumosas e/ou pendulares, em casos de cancro da mama com gânglios negativos, não sendo apropriados em doentes com gânglios positivos, e em tumores localizados numa maior profundidade e próximos da parede torácica, visto existir um risco mais elevado de subdosagem nos bordos interno e externo do PTV<sup>42,77,123</sup>.

## **6. Conclusão**

O tratamento de radioterapia no cancro da mama confere um controlo loco-regional e melhoria na sobrevivência. No entanto, a complexidade da estrutura anatómica do doente, bem como a distribuição de dose num planeamento de mama, pode conduzir a uma cobertura inadequada do volume alvo e, por vezes, a uma grande heterogeneidade da distribuição de dose no plano de tratamento, aumentando a dose nos tecidos normais, o que pode resultar no desenvolvimento de complicações tardias.

Da avaliação do  $V_{95\%}$  na distribuição de dose, na amostra seleccionada, a cobertura do PTV, de acordo com os critérios estabelecidos, não foi considerada adequada para a maioria dos doentes (54.17%), o que se pode justificar por vários fatores como a aplicação de subcampos com o MLC, na tentativa de reduzir os pontos quentes e proteger os OAR, de forma a que estes não ultrapassassem os seus limites de tolerância de dose, pelo que ocorreu uma redução da percentagem do volume alvo que recebe a isodose prescrita, comprometendo a cobertura do volume alvo<sup>56,57</sup>. Por outro lado, pode dever-se à utilização de uma margem de apenas de 3mm, excluída da glândula mamária, a partir da pele, para compensar o efeito de build-up, já que a maioria dos estudos, considera adequada uma margem de pelo menos 5mm para a energia utilizada, a qual permite obter melhores resultados para a cobertura do alvo<sup>49,56,90</sup>. Também as diferenças na definição dos limites da glândula mamária, que podem estar relacionadas com as práticas do médico ou a história clínica da doente, podem ter influência na cobertura dos volumes alvo. Já a cobertura do  $PTV_{boost}$  foi considerada de adequada ou muito boa, para a maioria das doentes.

Para avaliar a conformidade das isodoses prescritas aos volumes alvo foi utilizado o Índice de Conformidade, para o qual se obteve valores um pouco discrepantes para o PTV e, principalmente para o  $PTV_{boost}$ . No entanto, alguns doentes apesar de apresentarem bons resultados de IC, tiveram uma cobertura inadequada dos volumes alvo, pela isodose prescrita, o que põe em causa a capacidade deste índice, em prever a relação entre a isodose prescrita e o volume do alvo. Através da análise estatística conclui-se que o  $IC_{PTV}$  tem uma fraca capacidade, em discriminar a cobertura dos volumes do PTV, pela isodose dos 95%, em adequada ou não adequada. Já para o  $IC_{PTVb}$

não foi possível fazer qualquer correlação visto a grande maioria dos doentes (97.92%) ter uma cobertura do  $PTV_{boost}$ , considerada adequada, independentemente do valor de  $IC_{PTVb}$ . Desta forma, não é fidedigno utilizar o IC para avaliar da conformação da isodose de 95%, ao volume alvo, visto que, de acordo com os resultados, este não foi considerado um bom indicador da relação espacial entre o volume desta isodose e o do alvo e, assim, da previsão da cobertura do PTV ou do  $PTV_{boost}$ , pelo que, quando aplicado, deve ser sempre complementado com a análise do HDV e, principalmente, da distribuição de dose, nos vários cortes da TC, considerando, assim, o planeamento global do tratamento.

Para avaliação da homogeneidade dentro dos volumes alvo foram utilizados 2 índices: o IU e o IH. O Índice de Uniformidade, foi estudado para avaliar se a distribuição estava de acordo com as recomendações do ICRU 50, tendo-se concluído que, na maioria dos doentes, uma grande % de volume de PTV e  $PTV_{boost}$  se encontrava fora do intervalo definido (entre -5% e +7% da dose prescrita), ou seja, que uma grande parte destes volumes recebe uma dose inferior a 95%, o que pode comprometer a irradiação dos volumes alvo, ou superior a 107%, que corresponde a um risco acrescido para a probabilidade de desenvolvimento de complicações, induzidas pela radiação.

Desta forma, devido à dificuldade das distribuições de dose, em doentes de cancro da mama, obterem uma boa uniformidade, de acordo com o ICRU 50, é importante avaliar a homogeneidade através da variação de dose dentro dos volumes analisados. Assim, foi calculado o Índice de Homogeneidade, que permitiu avaliar a percentagem de diferença entre a dose máxima e mínima, em relação à dose prescrita. No entanto, observou-se uma grande diferença nos valores deste índice ( $IH_{PTV}$  entre 5.30-114.84%), o que revela uma grande heterogeneidade nos valores de dose obtidos, na distribuição de dose dentro do PTV, em algumas doentes, cujas causas principais podem estar relacionadas com as grandes diferenças na definição do volume alvo, obtendo-se pontos de baixa dose (zonas não cobertas pela isodose de prescrição), bem como a existência de pontos com dose superior à prescrita, o que cria um elevado gradiente de dose, em algumas zonas dentro do PTV. Já para o  $IH_{PTVb}$  os resultados da distribuição de dose no boost foram considerados mais homogéneos, com um valor máximo de 15.50%.

Assim, para uma avaliação mais adequada da homogeneidade da distribuição de dose dentro do PTV e  $PTV_{boost}$ , a análise do IU deve ser complementada com a análise do IH,

para cada plano de tratamento, de modo a estudar tanto a percentagem dos volumes do alvo, que foi irradiada com uma distribuição de dose considerada homogénea (entre 95% e 107%), bem como verificar a possibilidade de existência de um elevado gradiente dose dentro dos volumes, consequência da grande discrepância entre os valores de dose mínima e máxima calculada, em relação ao prescrito, sendo importante para prever os possíveis riscos, que poderão estar associados a esta conformação de dose, tanto em termos de subdosagem do tumor, como na sobredosagem dos tecidos sãos.

Com o presente estudo, foi possível concluir que na maioria das doentes, os parâmetros de dose-volume, avaliados para os órgãos de risco, foram muito inferiores aos limites de tolerância reportados na literatura. Para a medula, todas as doentes tiveram os valores destes parâmetros dentro do limite, de acordo com os autores consultados, enquanto para os pulmões, os limites de tolerância para a dose média e o  $V_{30}$  não foram respeitados, em algumas doentes, o que de acordo com Milano et al., têm um risco aumentado de, no futuro, desenvolverem danos pulmonares, como a radiopneumonite<sup>42</sup>. Já para o coração a maioria dos parâmetros analisados estavam dentro dos limites de tolerância, no entanto, alguns doentes, receberam uma dose máxima superior a 50Gy e ainda, para 3 doentes, o tratamento resultou na irradiação de todo o volume do coração com uma dose um pouco superior a 1Gy (1.01-1.18Gy), pelo que estes podem ter uma probabilidade aumentada de problemas cardíacos. Para a mama contralateral, foi também considerado haver um risco aumentado de desenvolvimento de efeitos secundários, induzidos pela radiação (ex: tumores secundários), em algumas doentes, em que as curvas de isodose mais altas atingiram a mama contralateral, alcançando um máximo de 80% da dose prescrita.

Apesar de evidência na literatura de diferenças na distribuição de dose, de acordo com o tamanho da mama, especialmente na homogeneidade de dose dentro do volume alvo, em doentes com mamas volumosas, no presente estudo, foram apenas encontradas diferenças estatisticamente significativas para o  $IC_{PTV}$ , ou seja, há uma tendência das doentes com tamanhos de mama inferiores à média, apresentarem um índice de conformidade superior. No entanto, como o  $IC_{PTV}$  foi considerado um fraco preditor da cobertura do PTV, pode não ser adequado afirmar que em doentes com mamas mais volumosas (aquelas que apresentaram, em média, valores de IC mais baixos e próximos de 1), existe uma maior conformação, da isodose dos 95%, ao volume do PTV. Em relação ao fator

lateralidade do tumor, apenas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para a dose média no coração, a qual foi superior em doentes de mama esquerda ( $p > 0.05$ ), o que está relacionado com a localização anatómica deste órgão.

Este estudo também evidenciou a importância de realizar um cuidadoso planeamento do tratamento, que minimize o volume de OAR irradiados, principalmente a dose no coração, em doentes de mama esquerda, o que pode geralmente ser conseguido com aplicação das novas técnicas de tratamento<sup>118</sup>. Assim, a investigação em cancro da mama deve focar-se em técnicas de radioterapia avançadas, que permitam obter uma boa conformação do tumor à isodose prescrita, com uma distribuição de dose uniforme, que limite a exposição dos OAR à radiação, de forma a atingir um bom rácio terapêutico, com uma probabilidade reduzida de recidiva loco-regional e prevenindo as complicações tardias<sup>10</sup>.

Deste modo, considera-se necessária uma pesquisa contínua e mais aprofundada no assunto, tendo os resultados deste estudo, evidenciado a pertinência de haver um cuidadoso follow-up do doente para a compreensão da relação dose-resposta, o qual é indispensável para avaliar os efeitos inerentes ao tratamento de radioterapia, no que diz respeito ao controlo tumoral e ao desenvolvimento de efeitos secundários, induzidos pela radiação<sup>118</sup>. Assim, seria possível obter um acompanhamento mais adequado do doente, prevenindo o risco de complicações e adaptando o seu estilo de vida a esse risco<sup>7</sup>. À medida que aumenta a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares que estão subjacentes ao desenvolvimento de efeitos tardios, induzidos pela radiação, ou seja, quais as principais estruturas, dentro do órgão, que são funcionalmente responsáveis por esta toxicidade, o potencial para prevenir e minimizar estes efeitos também vai sendo aperfeiçoado<sup>1,69</sup>. Estes fatores irão conduzir a melhorias no rácio terapêutico e na qualidade de vida após o tratamento, permitindo também aumentar o controlo tumoral, à medida que aumenta a capacidade do tratamento em administrar doses mais elevadas e com menores toxicidades nos tecidos sãos<sup>69</sup>.

No entanto, no decorrer deste estudo, assim como a maioria das investigações houve algumas limitações, sendo a principal, a reduzida dimensão da amostra, visto ter-se avaliado apenas 48 doentes, as quais foram divididas em grupos, de acordo com a lateralidade do tumor e tamanho da mama, tornando a amostra ainda mais reduzida, pelo

que os resultados obtidos, não permitem fazer uma generalização, sendo estes apenas indicativos, no que diz respeito à caracterização da distribuição de dose no planeamento de cancro da mama, em estadios iniciais, utilizando técnicas 3D-CRT. Este reduzido número de doentes deveu-se principalmente aos vários critérios de exclusão definidos, que conduziram à eliminação de um elevado número de doentes de cancro da mama, existentes na base de dados do serviço.

Para uma análise mais realista da dose recebida pela mama contralateral esta deveria ter sido delimitada pelo médico e avaliada aquando da realização do planeamento dosimétrico. No entanto, como não é prática do serviço a delimitação desta estrutura, optou-se por avaliar apenas quais as curvas de isodoses que atingiam o seu limite interno.

Outra grande limitação é o facto de não existir informação completa da história clínica, de alguns doentes, no que diz respeito ao estadio ou protocolo terapêutico utilizado, aos antecedentes pessoais, de anteriores doenças e co-morbilidades cardíacas e pulmonares, as quais podem constituir um risco adicional ao tratamento dos doentes. Com essa informação seria também importante considerar o efeito das terapias sistemáticas adjuvantes e fatores específicos do doente (risco de acordo com a idade ou pré-disposição genética), os quais podem potenciar o aparecimento de complicações, sendo fatores de enviesamento dos resultados, em relação ao risco de desenvolvimento de efeitos secundários, induzidos pela radiação<sup>9,114</sup>. Desta forma, o tratamento do doente seria otimizado, visto que teria em consideração os fatores de risco, podendo-se alterar os parâmetros e doses de tolerância utilizados durante o planeamento, bem como a dose prescrita ao volume alvo, para não comprometer a qualidade de vida da doente.

Era fundamental que existisse em todos os serviços de Radioterapia um follow-up adequado do doente, através da realização de testes cardíacos e radiografias, bem como consultas de rotina para avaliar se ocorreu recidiva ou se se desenvolveram sintomas clínicos e complicações induzidas pelo tratamento, anomalias radiológicas e as alterações médias na densidade do pulmão irradiado.

Deste modo, se essas informações complementares estivessem disponíveis, teria sido também importante correlacionar a incidência dos efeitos após o tratamento de radioterapia para o cancro da mama, com os parâmetros dosimétricos avaliados no

sistema de planeamento, de forma a prever quais aqueles que podem ser usados na prática clínica para a previsão de uma determinada complicação. Seria também possível prever quais as doentes que têm uma maior probabilidade em desenvolver complicações tardias, no futuro, de acordo com a análise dos fatores preditivos do risco que lhe estão associados (Hábitos tabágicos, co-morbilidades cardíacas ou pulmonares, hipertensão, performance status, etc.), de forma a desenvolver esforços para minimizar esses efeitos, nos tecidos normais e melhorar, ao máximo, a qualidade de vida das doentes.

Por outro lado, com este conhecimento prévio das doentes que apresentam um maior risco, seria possível prevenir essas complicações, optando-se pela realização de técnicas de irradiação mais conformacionadas, como a IMRT, o APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation), que pode consistir em braquiterapia intersticial ou intracavitária, radioterapia intra-operatória ou externa, com irradiação parcial da mama<sup>1,67,123</sup> ou no desenvolvimento de técnicas como o DIBH (Deep Inspiration Breath-Hold) ou o Gating Respiratório em que o plano de tratamento permite considerar o padrão do movimento respiratório do doente<sup>6,7,118,123</sup>. Estas tecnologias têm permitido a alteração da abordagem terapêutica efetuada, criando planos de tratamento otimizados para a irradiação do tumor com uma dose adequada, obtendo-se uma boa homogeneidade da distribuição de dose dentro do volume alvo, e permitindo uma diminuição significativa das doses nos OAR, de modo a minimizar dos danos nos tecidos normais<sup>1,67,123</sup>. Vários autores têm ainda, demonstrado a importância de estudar as várias estruturas anatómicas, existentes dentro de um órgão, as quais apresentam diferentes radiosensibilidades e doses de tolerância à radiação, de modo a estimar de forma mais precisa a probabilidade de complicações, de acordo com a zona que recebe uma dose mais elevada<sup>1,69</sup>.

Assim, a aplicação destas técnicas mais avançadas, permite administrar doses mais baixas no corpo do doente, sendo o período de latência para a ocorrência de danos, mais longo (possivelmente mais de uma década)<sup>1,123</sup>. Contudo, a natureza e a magnitude dos riscos correspondentes a baixas doses, não está bem caracterizado, não estando definido se existe um limite de dose abaixo do qual não existe qualquer risco<sup>1,123</sup>. Desta forma, é essencial que os médicos compreendam o poder e as limitações destas tecnologias, de forma a reduzir os riscos nos tecidos sãos e melhorar o rácio terapêutico do tratamento de radioterapia<sup>67</sup>.

## **7. Referências Bibliográficas**

1. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: Risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol.* 2012 Mar.;103:133-42.
2. Offersen B, Højris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer - Is it still an issue? *Radiother Oncol.* 2011 Aug.;100(2):157-59.
3. Morganti AG, Cilla S, Gaetano A, Panunzi S, Digesù C, Macchia G, et al. Forward planned intensity modulated radiotherapy (IMRT) for whole breast postoperative radiotherapy. Is it useful? When? *J Appl Clin Med Phys.* 2011;12(2):213-22.
4. Correa CR, Das IJ, Litt HI, Ferrari V, Hwang W-T, Solin LJ, et al. Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct.;72(2):508-16.
5. Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, Garbay JR, Garsi JP, Brindel P, et al. Long term cardiac mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan.;57(4):445-52.
6. Fung E, Hendry J. External beam radiotherapy (EBRT) techniques used in breast cancer treatment to reduce cardiac exposure. *Radiography.* 2012;19(1):1-6.
7. Poortmans P, Aznar M, Bartelink H. Quality indicators for breast cancer: revisiting historical evidence in the context of technology changes. *Semin Radiat Oncol.* 2012 Jan.;22(1):29-39.
8. Neal AJ, Torr M, Helyer S, Yarnold JR. Correlation of breast dose heterogeneity with breast size using 3D CT planning and dose-volume histograms. *Radiother Oncol.* 1995;34(3):210-18.

9. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constone LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):656-65.
10. Purdy JA, Michalski JM, Bradley J, Vijayakumar S, Perez AC, Levitt SH. Three-dimensional treatment planning and conformal therapy In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Vijayakumar S. *Technical basis of radiation therapy: practical clinical applications.* 4<sup>th</sup> edition. Berlin: Springer; 2006. p. 179-91.
11. Gursel B, Meydan D, Ozbek N, Ofluoglu T. Dosimetric comparison of three different external beam whole breast irradiation techniques. *Adv Ther.* 2011; 28(12):1114-25.
12. Bortfeld T, Thieke C. Optimization of treatment plans, inverse planning. In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A-L. *New technologies in radiation oncology.* Berlin: Springer; 2006. p. 207-18.
13. Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med.* 2009 Jan.;360:63-70.
14. Pierce L. Modern radiotherapy planning in the treatment of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Mar.;8(3):35-7.
15. Krasin M, McCall A, King S, Olson M, Emami B. Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three-dimensional tools. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):327-33.
16. Buchholz TA, Gurgoze E, Bice WS, Prestidge BR. Dosimetric analysis of intact breast irradiation in off-axis planes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(1):261-67.
17. Yoon M, Park SY, Shin D, Lee SB, Pyo HR, Kim DY, et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of dose-volume histogram. *J Appl Clin Med Phys.* 2007;8(2):9-17
18. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol.* 2009 Jan.;90(1):14-22.

19. Venables K, Miles A, Deighton EA, Aird EGA, Hoskin PJ. Irradiation of the heart during tangential breast treatment: a study within the START trial. *Br J Radiol.* 2004 Feb.;77(914):137–42.
20. Wiebe E, Rodrigues G. Radiation-induced lung injury: strategies for reducing damage while optimizing therapeutic dosage. *Protocols & practices: Perspectives on cancer management.* 2006 Apr.;5(2):29-33.
21. Pili G, Grimaldi L, Fidanza C, Florio ET, Petruzzelli MF, D’Errico MP, et al. Geometric and dosimetric approach to determine probability of late cardiac mortality in left tangential breast irradiation: comparison between wedged beams and field-in-field technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):894-900.
22. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol.* 2009 Jan.;90(1):127-35.
23. Konefka ES, Jassem J. Complications of breast cancer radiotherapy. *Clin Oncol.* 2006;18:229-35.
24. Gagliardi G, Lax I, Rutquist LE. Partial irradiation of the heart. *Semin Radiat Oncol.* 2001 Jul;11(3):224-33.
25. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:131-40.
26. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2010 Feb;5:277-82.
27. Stewart JR, Hancock EW, Hancock SL. Radiation injury to the heart: risk factors, diagnosis, prevention and treatment. In: Meyer JL (ed): *Radiation injury. Advances in management and prevention.* Front Radiat Ther Oncol. Basel: Karger, 1999. p. 71-84.
28. Grosu A-L, Sprague LD, Molls M. Definition of target volume and organs at risk. biological target volume. In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A-L. *New technologies in radiation oncology.* Berlin: Springer; 2006. p. 167-76.

29. Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2001 Sept.;60(3):247-55.
30. Cardoso MJ, Braga S (Ed.). *Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama*. Alto Comissariado da Saúde. 2009.
31. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Jun;85(11):892-7.
32. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumeni JF. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Feb.;87(3):175-82.
33. Motwani SB, Strom EA, McNeese MD, Buchholz TA. Breast Cancer. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Vijayakumar S. *Technical basis of radiation therapy: practical clinical applications*. 4<sup>th</sup> edition. Berlin: Springer; 2006. p. 485-509.
34. Williams TM, Moran JM, Hsu SH, Marsh R, Yanke B, Fraass BA, et al. Contralateral breast dose after whole-breast irradiation: an analysis by treatment technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr;82(5):2079-85
35. Pignol JP, Keller BM, Ravi A. Doses to internal organs for various breast radiation techniques - implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy. *Radiother Oncol*. 2011;6(5):1-6.
36. Shim JG, Kim J-K, Park W, Seo JM, Hong C-S, Song KW, et al. Dose-volume analysis of lung and heart according to respiration in breast cancer patients treated with breast conserving surgery. *J Breast Cancer* 2012;15(1):105.
37. Thomas CR, Williams TE, Turrisi AT. Lung toxicity in the treatment of lung cancer: thoughts at the end of the millennium. In: Meyer JL (ed): *Radiation injury. Advances in management and prevention*. Front Radiat Ther Oncol. Basel: Karger, 1999. p. 63-70.
38. Moon SK. Physical comparative analysis of dose-volume histogram between multistatic field technique and three dimensional radiation therapy planning for

postoperative radiation therapy of breast cancer. *Soonchunhyang Medical Science*. 2010 Dec.;16(2):210-15.

39. Minor GI, Yashar CM, Spanos WJ, Jose BO, Silverman CL, Carrascosa LA, et al. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *The Breast Journal*. 2006;12(1):48-52.

40. Donovan E, Coles C, Westbury C, Yarnold J. Breast. In: Hoskin, P. *Radiotherapy in practice: external beam therapy*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 41-94.

41. Kahán Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhádi A, Balogh A, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(3):673-681.

42. Barret A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning*. 4<sup>th</sup> edition. London: Hodder Arnold; 2009.

43. Holland R, Veling S, Matrunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast conserving therapy. *Cancer* 1985;56:979-91.

44. Ayata HB, Güden M, Ceylan C, Küçük N, Engin K. Comparison of dose distributions and organs at risk (OAR) doses in conventional tangential technique (CTT) and IMRT plans with different numbers of beam in left-sided breast cancer. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2011 May;16(3):95-102.

45. Murena LP, Maurstada G, Hafslunda R, Ankerc G, Dahl O. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol*. 2002;62:173-83

46. Feuvret L, Noël G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):333-342.

47. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. ICRU - report 50. Bethesda, ICRU, 1993.

48. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU-62 (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, ICRU; 1999.
49. Aref A, Thornton D, Youssef E, He T, Tekyi-Mensah S, Denton L, et al. Dosimetric improvements following 3D planning of tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Dec.;48(5):1569-74.
50. Moody AM, Mayles WPM, Bliss JM, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol.* 1994;33:106-112.
51. Chao KS, Perez C, Brandy L. Radiation oncology: management decisions. 2<sup>th</sup> edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
52. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001;345:1378-87.
53. Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC “boost versus no boost” trial. EORTC radiotherapy and breast cancer cooperative Groups. European organization for research and treatment of cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:677-85.
54. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC ‘boost versus no boost’ randomized trial. *Radiother Oncol.* 2004;72:25-33.
55. Lee J-W, Hong S, Choi K-S, Kim Y-L, Park B-M, Chung J-B, et al. Performance evaluation of field-in-field technique for tangential breast irradiation. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Feb.;38(2):158-63.
56. Peulen H, Hanbeukers B, Boersma L, Van Baardwijk A, Van den Ende P, Houben R, et al. Forward intensity-modulated radiotherapy planning in breast cancer to improve dose homogeneity: feasibility of class solutions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan.;82(1):394-400.

57. Sasaoka M, Futami T. Dosimetric evaluation of whole breast radiotherapy using field-in-field technique in early-stage breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2011 Jan.;16(3):250-6.
58. Ercan T, Iğdem S, Alço G, Zengin F, Atilla S, Dinçer M, et al. Dosimetric comparison of field in field intensity-modulated radiotherapy technique with conformal radiotherapy techniques in breast cancer. *Japan J Radiol*. 2010;28:283-9.
59. Donovan EM, Bleackley NJ, Evans PM, et al. Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy. *Br J Radiol*. 2002;75:967-73.
60. Alfonso JC. Modelling and optimization in radiotherapy [dissertation]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
61. Teh AYM, Park EJH, Shen L, Chung HT. Three-dimensional volumetric analysis of irradiated lung with adjuvant breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Dec.;75(5):1309-15.
62. Kim HJ, Jang WI, Kim TJ, Kim JH, Kim SW, Moon SH, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity and related risk factors in breast cancer. *J Breast Cancer*. 2009;12(2):67.
63. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Zo J, Lee DH, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology*. 2005 Apr.;235(1):208-15.
64. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1409-19.
65. Rowse R. 3D tangential wedge pair radiotherapy planning versus 3D forward planned IMRT for breasts in the reduction of hot spots and cardiac doses. A feasibility study. *Radiography*. 2012 Jan. 12;18:68-73.
66. Grosu A-L, Sprague LD, Molls M. Definition of target volume and organs at risk: biological target volume. In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A-L. *New technologies in radiation oncology*. Berlin: Springer; 2006. p. 167-76.

67. Marks LB, Ma J. Challenges in the clinical application of advanced technologies to reduce radiation-associated normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Sept.;69(1):4-12.
68. Faithfull S, Wells M (Ed). *Supportive care in radiotherapy.* London: Churchill Livingstone; 2003.
69. LS Constone, Milano MT, Friedman D, Morris M, Williams JP, Rubin P, et al. Late effects of cancer treatment on normal tissues. In: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
70. Lind P. Clinical relevance of pulmonary toxicity in adjuvant breast cancer irradiation. *Acta Oncol.* 2006;45:13-15
71. Noh OK, Park SH, Ahn SD, Choi EK, Lee S-W, Song SY, et al. Probabilities of pulmonary and cardiac complications and radiographic parameters in breast cancer radiotherapy. *The Journal of the Korean Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2010;28(1):23.
72. Goldman UB, Wennberg B, Svane G, Bylund H, Lind P. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer. *Radiother Oncol.* 2010 Oct;1-6.
73. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar.;76(3):70-6.
74. Trott KR. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? Editorial. *Radiother Oncol.* 2009;91(1):1-3.
75. Lymberis SC, Parhar P, Yee D, Roden D, Jozsef G, DeWyngaert J et al. Results of prospective trial to determine optimal patient positioning prone vs. supine for whole breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Sept.;72(1):509.
76. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother Oncol.* 2009;91(1):4-15.

77. Pestana MH, Gageiro JN. *Análise de dados para ciências sociais: a complementaridade do SPSS*. 5<sup>th</sup> edition. Lisboa: Edições Sílabo; 2008.
78. Pereira A. *SPSS - Guia prático de utilização: Análise dos dados para ciências sociais e psicologia*. 7<sup>th</sup> edition. Lisboa: Edições Sílabo; 2008.
79. Murteira B, Ribeiro CS, Silva JA, Pimenta C. *Introdução à Estatística*. Lisboa: McGraw Hill; 2002.
80. Moore DS. *The Basic Practice of Statistics*. New York: W.H. Freeman; 1995.
81. Maroco J. *Análise Estatística com utilização do SPSS*. 3<sup>th</sup> edition. Lisbon: Edições Sílabo; 2003.
82. Cunha G, Eiras M, Teixeira N. *Bioestatística e Qualidade na saúde*. Lousã: Lidel – Edições Técnicas; 2011.
83. Dawson B et Trapp RB. *Basis & Clinical Biostatistics*. 3th edition, USA: McGraw-Hill Companies; 2001.
84. Fortin MF. *Fundamentos e etapas do processo de investigação*. Loures: Lusodidactica; 2009.
85. Hurkmans CW, Borger JH, Pieters BR, Russell NS, Jansen EP, Mijnheer BJ. Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50(5):1366-72.
86. Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zijpa L, Mijnheer BJ, et al. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol*. 2002;62:163-71.
87. Gulybán Á, Kovács P, Sebestyén Z, Farkas R, Csere T, Karácsonyi G, et al. Multisegmented tangential breast fields: a rational way to treat breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2008 May;184(5):262-9.
88. Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol*. 2009;90:66-73.

89. Yang DS, Lee JA, Yoon WS, Chung SY, Lee S, Kim CY, et al. Whole breast irradiation for small-sized breasts after conserving surgery: is the field-in-field technique optimal? *Breast Cancer*. 2012 Apr 26;
90. Bartelink H, Garavaglia G, Johansson KA, Mijnheer BJ, Van den Bogaert, van Tienhoven G, et al. Quality assurance in conservative treatment of early breast cancer. *Radiother Oncol*. 1991;22:323-6.
91. Struikmans H, Wárlám-Rodenhuis C, Stam T, Stapper G, Tersteeg RJ, Bol GH, et al. Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation. *Radiother Oncol*. 2005 Sept;76(3):293-9.
92. Abo-Madyan Y, Polednik M, Rahn A, Schneider F, Dobler B, Wenz F, et al. Improving dose homogeneity in large breasts by IMRT: efficacy and dosimetric accuracy of different techniques. *Strahlenther Onkol*. 2008;84:86-92.
93. Wu Q, Mohan R, Morris M, Lauve A, Schmidt-Ullrich R. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun.;56(2):573-85.
94. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83) (Review). *Cancer Radiothérapie*. 2011;15(6): 555–559.
95. Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ, Skwarchuk MW, Venkatraman ES, Schlegel W, et al. Fitting tumor control probability models to biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer: pitfalls in deducing radiobiologic parameters for tumors from clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov. 15;51(4):1064-80.
96. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Rosfors S, Blom-Goldman U, Lideståhl A, et al. ROC curves and evaluation of radiation-induced pulmonary toxicity in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar.;64(3):765-70.

97. Lind PAR, Wennberg B, Gagliardi G, and Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;68:199-210.
98. Lind PA, Gagliardi G, Wennberg B, Fornander T. A descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node-positive stage II breast cancer. *Acta Oncol.* 36(5):509-15.
99. Ramella S, Trodela L, Mineo TC, Pompeo E, Stimato G, Gaudino D. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA–B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(1):110-5.
100. KwaSL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 May 11;42(1):1-9.
101. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar.;76(3):10-19.
102. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 May;21(1):109-122.
103. Hansen EK, Roach M (Editores). *Handbook of evidence-based radiation oncology.* New York: Springer; 2007.
104. Gopal R, Tucker SL, Komaki R, Liao Z, Forster KM, Stevens C et al. The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):106-13.
105. Willner J, Jost A, Baier K, Flentje M. A little to a lot or a lot to a little? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3-D conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2003 Aug;179(8):548-56.

106. Das IJ, Cheng EC, Freedman G, Fowble B. Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):11-9.
107. Kong FM, Klein EE, Bradley JD, Mansur DB, Taylor ME, Perez CA et al. The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov;54(3):963-71.
108. Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct.;72(2):501-7.
109. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer e application of the relative serialityd. model. *British Journal of Radiology* 1996;69(825):839-46.
110. Gaya AM, Ashford R. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol.* 2005;17(3):153-159.
111. Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Apr. 16;76(3):77-85.
112. McGale P, Darby SC. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat Res.* 2005;163(3):247-57.
113. Seeley RR, Trent DS, Tate P. *Anatomia e Fisiologia.* 6<sup>th</sup> Edition. Loures: Lusociência; 2005.
114. Boice DJ, Harley EB, Blettener M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 1992 Mar. 19;326(12):781-85.
115. Haffty BG, Buchholz TA, Perez CA. Early Stage Breast Cancer. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

116. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res.* 2007;167:12-42.
117. Tubiana M. Late mortality in Hodgkin's disease: can we reduce it? *Ann Oncol.* 2002;13(1):5-9.
118. Correa CR, Litt HI, Hwang W, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jul. 20;25(21):3031-7
119. Goldsmith C, Haviland J, Tsang Y, Sydenham M, Yarnold J. Large breast size as a risk factor for late adverse effects of breast radiotherapy: is residual dose inhomogeneity, despite 3D treatment planning and delivery, the main explanation? *Radiother Oncol.* 2011 Aug.;100 (2):236-40.
120. Riza E, Remoundos DD, Bakali E, Karadedou-Zafiriadou E, Linos D, Linos A. Anthropometric characteristics and mammographic parenchymal patterns in post-menopausal women: a population-based study in Northern Greece. *Cancer Causes Control.* 2009 Mar.;20(2):181-91.
121. Caire-Juvera G, Arendell LA, Maskarinec G, Thomson CA, Chen Z. Associations between mammographic density and body composition in hispanic and non-hispanic white women by menopause status. *Menopause.* 2008;15:319-25.
122. Bhatnagar AK, Heron DE, Deutsch M, Brandner E, Wu A, Kalnicki S, et al. Does breast size affect the scatter dose to the ipsilateral lung, heart, or contralateral breast in primary breast irradiation using intensity modulated radiation therapy (IMRT)? (abstract) *Am. J Clin Oncol.* 2006 Feb.;29(1):80-4.
123. Lee LJ, Harris, JR. Innovations in radiation therapy (RT) for breast cancer. *The Breast.* 2009;18(3):103-11.