



Instituto Politécnico de Lisboa



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

**Mestrado em Radioterapia**

**Comparação entre o *Pencil Beam Convolution Algorithm* e o *Analytical Anisotropic Algorithm* em Tumores de Mama**

Ana Maria Morais Cravo de Sá

*Lisboa*

*2013*

Ana Maria Morais Cravo de Sá

**Comparação entre o *Pencil Beam Convolution Algorithm* e o *Analytical Anisotropic Algorithm* em Tumores de Mama**

Dissertação apresentada ao Instituto Politécnico de Lisboa - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, para obtenção do grau de Mestre em Radioterapia.

Área de especialização:  
Dosimetria Clínica

Orientador:  
Prof. Doutor Luís Prudêncio – Instituto Politécnico de Lisboa – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa e Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E. – Hospital Santa Maria

*Lisboa*

*2013*

# DEDICATÓRIA

Aos meus Pais

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Professor Doutor Luís Prudêncio pela sua atenção, disponibilidade e orientação.

Ao Centro Hospitalar Barreiro Montijo na pessoa da Dr.<sup>a</sup> Inmaculada pela disponibilidade dos dados.

Ao Jorge, Dr.<sup>a</sup>. Ana e Joana pela ajuda concedida.

À Professora Elisabete Carolino pela disponibilidade e partilha de conhecimentos.

À Professora Fátima pela ajuda e motivação.

À Carina pelo percurso, amizade, paciência, apoio e carinho.

À Beta e ao Gusto pelo amor e paciência.

Ao Norberto por toda a ajuda.

Aos amigos e colegas pelo apoio concedido.

## RESUMO

---

Este trabalho pretende efetuar uma comparação entre o algoritmo PBC e o AAA em tumores de mama. Realizou-se o cálculo da dose em 40 casos clínicos, com o algoritmo PBC em todos planeamentos dosimétricos da amostra. De seguida, avaliou-se no histograma dose-volume, as doses e as percentagens de volume de todos os volumes de interesse. Posteriormente, para os mesmos doentes, calculou-se a dose e percentagens com o AAA, realizando a mesma avaliação efetuada para o algoritmo PBC. Com o auxílio do *software* SPSS versão 21.0 obtiveram-se os resultados, sendo estes apresentados em formato de tabela. Identificam-se diferenças estatisticamente significativas no tempo de cálculo da dose entre o algoritmo PBC e o AAA, sendo que o AAA apresenta um tempo de cálculo mais elevado na grande maioria dos casos. Observam-se diferenças estatisticamente significativas na dose média ( $\rho=0.021$ ) e máxima ( $\rho=0.000$ ) do PTV, na dose média ( $\rho=0.000$ ), máxima ( $\rho=0.000$ ),  $V_{60\%}$  ( $\rho=0.000$ ),  $V_{80\%}$  ( $\rho=0.000$ ) e  $V_{100\%}$  ( $\rho=0.000$ ) da pele, e na dose média ( $\rho=0.000$ ), máxima ( $\rho=0.000$ ),  $V_{10\%}$  ( $\rho=0.000$ ),  $V_{20\%}$  ( $\rho=0.000$ ) e  $V_{30\%}$  ( $\rho=0.000$ ) do pulmão, entre o algoritmo PBC e o AAA. Apenas o  $D_{95\%}$  ( $\rho=0.830$ ) do PTV não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os dois algoritmos utilizados. Estudos realizados com medições experimentais demonstram que o AAA é mais preciso, em meios heterogéneos como a mama, quando comparado com o algoritmo PBC. Assim, este estudo sugere que o AAA apresenta uma maior cobertura do PTV, uma maior homogeneidade e pontos quentes menores no pulmão ipsilateral, quando comparado com o algoritmo PBC.

**Palavras – Chave:** *Analytical Anisotropic Algorithm; Pencil Beam Convolution Algorithm; Tumores de Mama.*

## ABSTRACT

---

With this study we aim to compare the PBC and AAA algorithms in breast tumors. The dose calculus was initially done in 40 clinical files using the PBC algorithm in all dosimetric planning of the sample. Subsequently, we proceed to the evaluation of the dose-volume histogram and the dose and percentage of volume within all volumes of interest. Afterwards, the same sample had the dose and percentages calculated with the AAA, using the same procedure mentioned above for the PBC algorithm. Data analysis was done with SPSS version 21.0 which showed statistically significant differences between PBC algorithm and AAA as far as time of dose calculus is concerned, with the latter having the most elevated calculus time in the majority of cases. Moreover, we observed statistically significant differences between both algorithms in the average ( $\rho=0.021$ ) and maximum ( $\rho=0.000$ ) doses of PTV, in the average ( $\rho=0.000$ ) and maximum ( $\rho=0.000$ ) dose of the skin, as well as for  $V_{60\%}$  ( $\rho=0.000$ ),  $V_{80\%}$  ( $\rho=0.000$ ) and  $V_{100\%}$  ( $\rho=0.000$ ) of the same organ. Furthermore, significant differences were observed in the following measures concerning the lungs: average dose ( $\rho=0.000$ ), maximum dose ( $\rho=0.000$ ),  $V_{10\%}$  ( $\rho=0.000$ ),  $V_{20\%}$  ( $\rho=0.000$ ) and  $V_{30\%}$  ( $\rho=0.000$ ). The only measure without significant differences between both algorithms was PTV  $D_{95\%}$  ( $\rho=0.830$ ). When compared with PBC algorithm, experimental studies with AAA show that it's more precise in heterogeneous locations such the breast. This study suggests that AAA presents more coverage in PTV, more homogeneity and fewer hot spots in the ipsilateral lung than the PBC algorithm.

**Key - Words:** Analytical Anisotropic Algorithm; Pencil Beam Convolution Algorithm; Breast Tumours.

# ÍNDICE GERAL

---

DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS .....	iv
RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
ÍNDICE GERAL .....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	ix
ÍNDICE DE TABELAS .....	x
LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....	5
2.1. PLANEAMENTO EM RADIOTERAPIA .....	5
2.1.1. MÉTODOS DE CÁLCULO DE DOSE .....	6
2.1.2. ALGORITMOS DE CÁLCULO DE DOSE.....	8
2.1.2.1. <i>Pencil Beam Convolution Algorithm</i> .....	12
2.1.2.2. <i>Analytical Anisotropic Algorithm</i> .....	15
2.1.2.3. Comparação entre o <i>Pencil Beam Convolution Algorithm</i> e o <i>Analytical Anisotropic Algorithm</i> .....	19
2.2. RADIOTERAPIA EM TUMORES DE MAMA .....	22
2.2.1. PLANEAMENTO DOSIMÉTRICO.....	23
2.2.1.1. <i>Pencil Beam Convolution Algorithm</i> e <i>Analytical Anisotropic Algorithm</i> em tumores de mama.....	24
3. METODOLOGIA.....	27
3.1. PERTINÊNCIA DO ESTUDO .....	27
3.2. PROBLEMA DE PARTIDA E QUESTÕES DE INVESTIGAÇÃO .....	27
3.3. NATUREZA DO ESTUDO .....	28
3.3.1. VARIÁVEIS.....	28
3.4. SELECÇÃO DA AMOSTRA .....	29
3.4.1. MÉTODO DE AMOSTRAGEM.....	30
3.4.2. DIMENSÃO DA AMOSTRA.....	30

3.5. MÉTODO DE RECOLHA DE DADOS .....	31
3.6. MÉTODO DE ANÁLISE DE DADOS .....	32
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	33
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	40

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1 - Esquema de um acelerador linear e a definição dos níveis do espaço fase inicial e o espaço fase modificado <sup>24</sup> .....	16
---	----

## ÍNDICE DE TABELAS

---

Tabela 4.1 - Caraterização da amostra.....	33
Tabela 4.2 - Tempos de cálculo entre o algoritmo PBC e AAA. ....	33
Tabela 4.3 - Dose mínima no PTV entre o algoritmo PBC e AAA. ....	34
Tabela 4.4 - Dose máxima, dose média e $D_{95\%}$ no PTV entre o algoritmo PBC e AAA. .....	34
Tabela 4.5 - Dose média, dose máxima, $V_{60\%}$ , $V_{80\%}$ e $V_{100\%}$ na pele entre o algoritmo PBC e AAA. ....	36
Tabela 4.6 - Dose média, dose máxima, $V_{10\%}$ , $V_{20\%}$ e $V_{30\%}$ no pulmão ipsilateral entre o algoritmo PBC e AAA.....	37

## LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

---

$x$	Coordenada do plano lateral
$y$	Coordenada do plano longitudinal
$z$	Coordenada do plano vertical
$F$	Campo terapêutico de fótons
$\Psi$	TERMA
$K_w$	Dose <i>kernel</i> depositada
$\rho$	Densidade média
$D_\beta$	Contribuição dose de um segmento
$\beta$	Segmento
$\Phi$	Fluência
$I$	Energia depositada
$k$	Kernel de dispersão
2D	Duas Dimensões
3D	Três Dimensões
4D	Quatro Dimensões
AAA	<i>Analytical Anisotropic Algorithm</i>
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
EPE	Entidade Pública Empresarial
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology

Gy	Gray
IAEA	Internacional Atomic Energy Agency
ICRU	Internacional Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>
kV	kilo Voltagem
mA	mili Amperagem
mm	Milímetros
MV	Mega Voltagem
PBC	<i>Pencil Beam Convolution</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TC	Tomografia Computorizada

# 1. INTRODUÇÃO

---

A dissertação apresentada refere-se à comparação entre o desempenho a nível do cálculo da distribuição de dose do algoritmo PBC e o AAA em tumores de mama. Desta forma, serão abordados temas relacionados com o papel da radioterapia em tumores de mama, bem como o algoritmo PBC e o AAA.

Em 2008, foram diagnosticados em todo o Mundo cerca de 1,4 milhões de novos casos de cancro da mama, representando 23% de todos os tumores malignos na mulher e 11% de todos os casos de cancro, tornando-se assim o segundo tipo de cancro mais frequente entre as mulheres<sup>1-5</sup>.

O tumor de mama é a principal causa de morte por cancro na população feminina portuguesa, totalizando 18% do número total de mortes<sup>6</sup>. A partir dos anos 60, verificou-se um aumento da mortalidade por este tipo de cancro, atingindo um máximo em 1992, data a partir da qual se regista uma ligeira diminuição<sup>6</sup>. Esta diminuição da mortalidade está relacionada principalmente com um diagnóstico precoce e uma melhor qualidade do tratamento<sup>7</sup>.

Nos últimos anos, a abordagem terapêutica do cancro da mama tem-se modificado gradualmente. No passado, as doentes eram tratadas com mastectomia radical, no entanto, contemporaneamente, o tratamento de eleição está associado à utilização de técnicas de conservação da mama<sup>8</sup>. Este tipo de tratamento é realizado através de cirurgia conservadora e radioterapia<sup>9</sup>. O tratamento com radioterapia é utilizado com o intuito de prevenir a recorrência local após a cirurgia conservadora em estádios iniciais<sup>10-12</sup>.

Uma das etapas fundamentais do planeamento em radioterapia é o cálculo da dose. Este cálculo deverá ser o mais preciso possível<sup>13-15</sup> e ao longo dos anos isto tem-se tornado exequível através da implementação de novos algoritmos de cálculo da dose nos sistemas de planeamento do tratamento aplicados à radioterapia.

Com o presente estudo pretende-se efetuar uma comparação entre o algoritmo PBC e o AAA em tumores de mama. Para atingir este objetivo procedeu-se, após contextualização teórica do tema, ao levantamento dos dados clínicos, através da avaliação de histogramas dose-volume do sistema de planeamento do tratamento.

Este estudo surgiu da necessidade de verificar a eficácia destes dois algoritmos, para tumores de mama, no serviço de radioterapia do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, EPE. Assim, esta dissertação representa uma investigação inicial sobre a comparação de dois tipos de algoritmos e considera-se pertinente no futuro, caso existam diferenças entre os cálculos de dose dos algoritmos, um aprofundamento deste tipo de estudo.

Inicialmente, realizou-se o cálculo da dose com o algoritmo PBC em todos planeamentos dosimétricos da amostra. De seguida, avaliou-se no histograma dose-volume, a dose e as percentagens de volume de todos os volumes de interesse. Posteriormente, para os mesmos doentes, seleccionou-se o AAA para calcular a dose nos volumes de interesse e realizou-se a mesma avaliação efetuada para o algoritmo PBC. Posto isto, realizou-se o tratamento dos dados obtidos, através do auxílio do *software* SPSS versão 21.0. De seguida, realizou-se a apresentação e discussão dos resultados e posteriormente efectuaram-se as considerações finais.

Considerando que a anatomia da mama é extremamente desafiadora, bem como a necessidade de cada vez mais se utilizar algoritmos de cálculo de dose mais precisos, torna-se importante a realização de estudos, que como este, pretendam comparar diferentes algoritmos de cálculo da dose em tumores de mama.

Este trabalho estrutura-se em cinco capítulos. No primeiro capítulo é apresentada a introdução, onde se aborda de uma forma geral o tema e se apresenta o objetivo do estudo. O segundo capítulo é constituído pelo enquadramento teórico onde se apresenta a revisão da literatura pertinente, de modo a contextualizar o estudo e o quadro conceptual onde se abordam os conceitos que definem e apoiam o estudo em causa. Assim, foram abordados aspectos relacionados com a radioterapia em tumores de mama, planeamento dosimétrico em mama e algoritmos de cálculo de dose. Procurou-se também analisar historicamente o algoritmo PBC e o AAA. O terceiro capítulo representa a metodologia da investigação, onde se define a pertinência do trabalho, a problemática de partida, bem como as questões de investigação, a natureza do estudo, o método de amostragem, a dimensão da amostra, o método de recolha de dados e o método de análise de dados. No quarto capítulo apresentam-se os resultados do estudo realizado, bem como a sua discussão. Estes resultados foram suportados pelo *software* de análise estatística SPSS, versão 21.0, que permitiu realizar uma análise detalhada dos resultados obtidos. Para a realização desta análise, procedeu-se à elaboração de tabelas

para uma melhor compreensão dos dados obtidos. De seguida, discutiram-se os resultados anteriormente obtidos, comparando estes com a literatura existente. No quinto capítulo apresentam-se as considerações finais, que incluem algumas conclusões dos resultados obtidos, o resumo de cada capítulo, as questões de investigação com respectiva resposta e ainda as perspectivas futuras deste estudo.



## 2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

---

### 2.1. PLANEAMENTO EM RADIOTERAPIA

O corpo humano é um sistema complexo que apresenta vários tipos de células. Estas células formam tecidos e órgãos que devido às suas características químicas, físicas e biológicas, respondem à radiação ionizante de forma distinta. Algumas localizações do corpo humano, como os pulmões, os tecidos moles e os ossos, devido às suas diferentes densidades, apresentam propriedades de absorção e dispersão da radiação que diferem entre si<sup>16</sup>.

Os desenvolvimentos na dosimetria das radiações permitiram que em 1940 se iniciasse a prática do planeamento do tratamento, possibilitando aos clínicos medir as cartas de isodose para qualquer campo de tratamento, permitindo um planeamento manual a 2D<sup>17</sup>. Desta forma, até aos anos 70, o cálculo das distribuições de dose era realizado, considerando que o corpo humano era apenas constituído por água. Um verdadeiro avanço para a radioterapia foi a introdução da tomografia computadorizada nos anos 70. Este tipo de imagem permitiu a aquisição detalhada de informação anatómica do doente em 3D<sup>17</sup> e tornou possível obter as densidades eletrónicas de cada tecido humano<sup>16</sup>. Após este momento, tornou-se viável a realização de estudos com o objetivo de encontrar a melhor forma de integrar as correções de densidade nas distribuições de dose<sup>17</sup>. Os sistemas de planeamento computadorizados foram inicialmente introduzidos em 1995, permitindo visualizar o efeito imediato das modificações do feixe na distribuição de dose calculada. Isto resultou em planos de dose com melhor qualidade, principalmente desde que se tornou mais simples realizar experiências com uma série mais ampla de parâmetros<sup>17</sup>. Por outro lado, também foram desenvolvidos algoritmos de cálculo para a correcção das heterogeneidades dos tecidos<sup>16</sup>.

Em poucos anos, a tomografia computadorizada passou a ser utilizada rotineiramente no processo de planeamento em radioterapia, resultando numa visão da distribuição de dose a 3D<sup>17</sup>. Desta forma, nos dias de hoje, a tomografia computadorizada tornou-se fundamental para o planeamento em radioterapia. Estas imagens são transferidas para o

sistema de planeamento computadorizado, que reconstrói em 3D o corpo do doente, nomeadamente a zona a irradiar, bem como os tecidos sãos a proteger<sup>16</sup>.

O objetivo no planeamento do tratamento em radioterapia é conceber um tratamento que produza uma distribuição de dose, o mais uniforme possível ao volume alvo, minimizando a dose fora desse volume<sup>17</sup>. No planeamento de radioterapia, as qualidades dos feixes, as dimensões, as posições, as orientações e as contribuições relativas dos campos são frequentemente modificadas. Também é possível acrescentar certos acessórios, como os filtros em cunha ou blocos, para ser considerada a superfície inclinada do doente ou proteger as estruturas críticas da exposição à radiação<sup>17</sup>.

### 2.1.1. MÉTODOS DE CÁLCULO DE DOSE

Atualmente é praticamente impossível obter medições diretas das distribuições de dose a 3D administradas ao doente. Assim, o planeamento do tratamento deve basear-se em modelos de cálculo. Mesmo que a medição da dose no doente fosse possível, seria muito mais prático e conveniente realizar o planeamento em modelos de cálculo. A dose prevista por um método de cálculo deve corresponder à dose realmente absorvida pelo doente ou ser a mais exacta possível<sup>17</sup>. A dose recebida pelo volume alvo deve ser o mais próxima possível da dose prescrita pelo clínico. Vários órgãos têm níveis de dose críticos que não devem ser ultrapassados, caso contrário poderão ocorrer sérios efeitos secundários. São também necessários cálculos de dose mais precisos para melhorar a compreensão dos mecanismos de resposta biológica em radioterapia, uma vez que o cálculo da dose deve ser utilizado em relatórios, para que mais tarde sejam correlacionadas as respostas do tumor com as doses específicas<sup>17</sup>. Além disso, a resposta biológica das células à radiação não é linear, e assim, pequenos erros na dose calculada, poderão conduzir a grandes erros na predição da resposta biológica<sup>18</sup>. No entanto, deve notar-se que os métodos de cálculo de dose não são a única fonte de erros entre as distribuições de dose calculadas e as administradas: o posicionamento do doente e do feixe, os movimentos do doente, assim como a estabilidade da unidade de tratamento contribuem significativamente para o erro total<sup>17</sup>.

Os métodos baseados em fórmulas empíricas foram as primeiras técnicas desenvolvidas para o cálculo da dose. Nestes métodos, a radiação primária e a radiação dispersa são

tratadas separadamente, uma vez que apresentam comportamentos físicos distintos num mesmo material<sup>17</sup>. A componente da radiação primária descreve a distribuição da energia depositada na primeira interação do fóton no meio, enquanto a componente da radiação dispersa descreve o resultado das interações subsequentes, que distribui a energia para fora do local da primeira interação<sup>17</sup>. No método descrito por Cunnigham, a dispersão é calculada com o auxílio do *ratio* de dispersão do ar (SAR), que é derivado de uma medição do *ratio* tecido-ar (TAR) e da sua extrapolação para um feixe nulo<sup>17</sup>. A manipulação de campos com formas irregulares é normalmente baseado no método de integração desenvolvido por Clarkson, onde o campo próximo do ponto de cálculo é dividido num número de segmentos angulares. A contribuição de dose de cada segmento é estimada a partir da função de dispersão, como por exemplo o SAR, e as contribuições são somadas<sup>17</sup>. Mais tarde, foram desenvolvidos métodos semi-empíricos mais elaborados, que resultam de *kernels* de dispersão, a partir de dados medidos do feixe. No entanto, todos os métodos empíricos e semi-empíricos têm dificuldades em modelar de forma generalizada o *set-up* dos feixes<sup>17</sup>.

Têm sido desenvolvidos vários métodos, demonstrando que as densidades dos tecidos são diferentes da densidade da água. Frequentemente, a distribuição de dose calculada para situações homogéneas é convertida para situações heterogéneas, através da aplicação de um fator de correção ponto por ponto<sup>17</sup>. A maioria dos métodos, como o método comprimento-percurso equivalente<sup>18</sup>, ou o método de Batho, determinam o fator de correção através de um traçado direto do feixe, a partir da fonte de radiação primária até ao ponto de interesse<sup>17</sup>. Técnicas mais sofisticadas, como o método TAR equivalente, utilizam a informação das densidades eletrónicas das imagens da tomografia computadorizada para determinar os fatores de correção. A utilização destes fatores de correção podem ainda conduzir a desvios até 10% na dose medida, para certos tipos de geometrias<sup>17</sup>.

Os métodos de cálculo de dose baseados em *kernels* ou métodos de convolução/sobreposição são fundamentados por princípios físicos do comportamento da radiação em vez de medidas diretas do feixe. Os *kernels* de deposição de energia podem ser utilizados para modelar o transporte de fótons, uma vez que a deposição da energia, próxima do local de interação primária, é independente da posição do local quando se está perante meios homogéneos<sup>17</sup>. Os métodos baseados em *kernels* são

capazes de calcular diretamente a dose para feixes irregulares de fótons em fantasmas heterogêneos<sup>18</sup>. Nos métodos de *point-spread kernel* a 3D, a dose depositada pode ser vista como uma sobreposição de respostas ponderadas para irradiações num ponto. Se os *kernels* são espacialmente invariantes, essas sobreposições podem ser calculadas por convolução para aumentar a eficiência computacional<sup>18</sup>. No entanto, estes métodos apresentam custos computacionais elevados<sup>17</sup>. De forma a resolver este problema, têm sido desenvolvidos outros métodos baseados na sobreposição de *pencil-beam kernels* a 2D. Quando se utilizam *pencil-beam kernels* a 2D, as heterogeneidades não podem ser completamente corrigidas, mas os tempos de cálculo podem ser significativamente menores do que nos métodos *point-spread kernel* a 3D<sup>17</sup>. Tanto os *point-spread kernels* como os *pencil-beam kernels*, derivam frequentemente de simulações Monte Carlo, embora alguns autores tenham utilizado expressões analíticas para calcular o primeiro *kernel* disperso, assim como os subsequentes<sup>17</sup>. Os métodos baseados em *kernels* têm demonstrado serem mais precisos que os métodos empíricos, mas continuam com limitações na modelação em situações de grande desequilíbrio eletrónico lateral, como nos casos de campos reduzidos com feixes de energia elevada dentro do tecido pulmonar<sup>17</sup>. Os métodos de Monte Carlo são geralmente classificados como os métodos mais precisos disponíveis para o cálculo de dose porque modelam a interação de cada fóton no doente<sup>17</sup>. No entanto, considera-se não ser prático a utilização de algoritmos Monte Carlo em situações clínicas reais, devido ao seu longo tempo de cálculo<sup>19</sup>, não permitindo a sua implementação na rotina dos serviços de radioterapia<sup>20</sup>. O cálculo da dose deve ser rápido de modo a que o processo do planeamento de tratamento possa ser concluído em prazos clinicamente aceitáveis<sup>21-22</sup>. O resultado do cálculo da dose tem que ser suficientemente preciso, de modo a que as correlações estabelecidas entre a dose administrada e os efeitos clínicos permaneçam confiáveis e significativas. O conflito entre a elevada rapidez e a precisão é um dos desafios cruciais para o desenvolvimento dos algoritmos de cálculo de dose modernos<sup>22</sup>.

### 2.1.2. ALGORITMOS DE CÁLCULO DE DOSE

Um requisito dos tratamentos de radioterapia é a administração da dose ao volume alvo, com um elevado grau de precisão<sup>15,23</sup>, isto porque, uma subdosagem pode não

eliminar todas as células cancerígenas e uma sobredosagem poderá danificar os tecidos sãos circundantes, provocando efeitos secundários graves<sup>24-25</sup>. De forma a alcançar essa exatidão, as incertezas em todas as etapas do processo de radioterapia, desde a simulação até ao planeamento da distribuição de dose a administrar no tratamento, deve ser reduzida ao máximo possível. Para isso, é crucial ter conhecimento de todos os erros associados a cada etapa do processo<sup>15,24</sup>.

Os algoritmos de planeamento do tratamento para distribuições de dose com fotões foram alterados de algoritmos de 2D para algoritmos tridimensionais, com alguma variedade de pequenas diferenças entre o 2D e o 3D<sup>20</sup>. Ao longo das últimas décadas, duas abordagens diferentes foram consideradas e implementadas nos sistemas de planeamento:

- Métodos de integração Clarkson-Cunningham: nesta abordagem o feixe é dividido num componente primário e num componente disperso. O componente disperso é calculado a partir da derivada da função dispersa dos *ratios* experimentais do fantoma. Estes tipos de métodos de cálculo foram implementados com sucesso nos sistemas de planeamento comerciais<sup>20</sup>.
- Cálculos de dose do *kernel* de dispersão: nesta abordagem a dose é calculada como uma sobreposição de contribuições de dispersão, criada por *kernels* interagindo com o tecido. No formalismo simples, os *kernels* de dispersão são *pencil beams* únicos. Idealmente os *kernels* de dispersão deveriam ser funções de propagação de um ponto em 3D, que representariam a interação do feixe de fotões em cada voxel<sup>20</sup>.

A modelação precisa das distribuições de dose em situações clínicas é essencial para a prática moderna em radioterapia<sup>20,22,26</sup>. A introdução de técnicas de tratamento altamente complexas e a possibilidade de administrar doses mais elevadas no tratamento de radioterapia, tem reforçado a necessidade de algoritmos de cálculo cada vez mais precisos<sup>15,21,27</sup>. Historicamente, uma das limitações fundamentais dos sistemas de planeamento relaciona-se com a capacidade de prever a dose na presença de heterogeneidades, particularmente no que se refere à fraca consideração de transporte de eletrões<sup>15,22,24-25</sup>. Isto acontece porque os algoritmos de cálculo simples, apresentam falhas no cálculo da dose em meios heterogéneos<sup>15</sup>, uma vez que utilizam um modelo muito simplificado de transporte de eletrões ao longo desse meio e podem ser

observados grandes desvios, em relação às medições reais, especialmente no tecido pulmonar<sup>13</sup>. A exatidão da dose calculada é muito importante para a qualidade e segurança de um planejamento de radioterapia<sup>13</sup>, sendo que as imprecisões no cálculo da dose resultam em erros sistemáticos no tratamento de radioterapia<sup>15</sup>.

As previsões dos algoritmos de cálculo de dose baseados em correções podem desviar-se fortemente das medições realizadas em meios heterogêneos ou mesmo nas suas proximidades<sup>19</sup>. Neste tipo de algoritmos as distribuições de dose são tipicamente calculadas através da escala de densidades, fornecidas pela tomografia computadorizada, para corrigir as alterações de dose, na presença de heterogeneidades<sup>19</sup>.

Os algoritmos de cálculo de dose desempenham um papel fundamental nos sistemas de planejamentos modernos. Em 1976, a ICRU recomendam que a dose administrada deverá ter um erro inferior a 5%<sup>13,16,28-29</sup>, para alcançar o controlo tumoral e minimizar as complicações dos tecidos sãos<sup>30</sup>. No entanto, acredita-se que a precisão necessária para o cálculo de dose seja cerca de 2-3%<sup>16,28,30</sup>. Esta exigência torna-se extremamente desafiadora quando estão envolvidos tecidos heterogêneos, como o pulmão e o osso<sup>13</sup>.

É fundamental realizar um controlo de qualidade dos sistemas de planejamento do tratamento para garantir esta precisão<sup>14</sup>. Esta preocupação despoletou a criação de documentos que descrevem procedimentos para o controle de qualidade e comissionamento dos sistemas de planejamento de tratamento, como o TRS 430 publicado pela IAEA<sup>14</sup>, o *Report 55*, publicado pela AAPM e o Booklet nº7, publicado pela ESTRO<sup>29</sup>. Em termos de controlo de qualidade dos sistemas de planejamento do tratamento, têm sido utilizadas várias abordagens, para investigar a precisão de algoritmos recentemente desenvolvidos. Para testar os algoritmos em condições homogêneas, vários autores têm comparado as distribuições de dose calculadas com as suas próprias medições experimentais, ou mesmo comparando com os cálculos de Monte Carlo<sup>20,29</sup>. Para testar os algoritmos em meios heterogêneos, a maioria dos estudos desenvolvidos focam-se na avaliação do pulmão<sup>20</sup>. Atualmente, para cálculos de dose a 3D, a simulação de Monte Carlo constitui o melhor método, no qual o transporte de elétrons e fótons, no material, é modelado utilizando distribuições de probabilidade<sup>20-30</sup>.

Alguns estudos têm classificado os algoritmos de cálculo de dose em dois diferentes grupos: o tipo *a* e o tipo *b*. O grupo do tipo *a* engloba os algoritmos que não consideram

o transporte lateral de elétrons<sup>13</sup>. Por outro lado, o grupo do tipo *b*, inclui os algoritmos de cálculo que consideram o transporte lateral de elétrons. A maioria dos estudos demonstram que quando estamos a lidar com meios heterogêneos, especialmente com meios de baixa densidade, é importante incluir o transporte lateral de elétrons. Assim, os algoritmos do grupo tipo *b* são os mais recomendados<sup>13</sup>.

Os algoritmos de convolução/sobreposição têm sido preferidos em vários sistemas de planeamento comerciais, em comparação com os algoritmos Monte Carlo<sup>19,30</sup>, uma vez que estes últimos acarretam um grande tempo de cálculo<sup>27</sup>. Estes algoritmos calculam a dose no doente, como a sobreposição da energia total libertada por unidade de massa (TERMA), com um *kernel* de deposição de energia, que representa a propagação da energia, a partir do local primário de interação de fótons em todo o volume<sup>19-30</sup>. Assim, estes algoritmos provaram ser razoavelmente bem-sucedidos em modelar distribuições de dose, ao longo de uma ampla gama de condições de complexidade variável, incluindo meios heterogêneos<sup>26</sup>. No entanto, os algoritmos de dose convolução/sobreposição podem ser menos precisos em regiões de elevada densidade, compostas por materiais de elevado número atómico<sup>19</sup>.

Existem numerosas abordagens para verificar e comparar a precisão dos algoritmos de cálculo, sendo as mais comuns a dose num ponto, o perfil a uma dimensão e a comparação de linhas de isodose a 2D com medidas experimentais<sup>30</sup>. Os algoritmos de cálculo necessitam de ser validados, para verificar se os dados dosimétricos do sistema são congruentes com as medidas realizadas<sup>31</sup>. Os níveis de precisão foram discutidos em vários relatórios e implementados na maioria das regulamentações<sup>31</sup>. Devido às dificuldades associadas à complexidade das geometrias em medições experimentais, muitos investigadores estão agora a utilizar a técnica de Monte Carlo, para avaliar a precisão dos algoritmos dos sistemas de planeamento para radioterapia conformacional a 3D<sup>30</sup>. No entanto, a maioria dos estudos que envolvem a verificação com Monte Carlo, depende de linhas a uma dimensão e de comparações de linhas de isodose a 2D<sup>30</sup>. Nos dias de hoje, é comumente reconhecido que os sistemas de planeamento do tratamento comerciais apresentam limitações na capacidade de contabilizarem os efeitos do transporte de elétrons<sup>32</sup>. Os erros significativos no cálculo da dose nas distribuições de dose resultam, frequentemente, na fraca modelação em situações em que não existe equilíbrio eletrónico, particularmente na presença de heterogeneidades<sup>22-23,32</sup>, quando se

utilizam campos pequenos<sup>23,32</sup>, ou em feixes de elevada energia<sup>23</sup>. A predição da dose próxima das cavidades de ar é complicada e demorada. Quase todos os novos desenvolvimentos relacionados com os algoritmos concentram-se em áreas heterogéneas, porém, na grande maioria dos casos clínicos, com tecidos homogéneos, podem-se aplicar métodos de cálculo simples de forma segura<sup>22</sup>.

#### 2.1.2.1. *Pencil Beam Convolution Algorithm*

O *pencil beam convolution* é um método analítico de cálculo de dose. Este método realiza o cálculo através da interpolação de doses que são calculadas a partir da convolução de um núcleo, denominado por *kernel*, que apresenta um determinado perfil de dose. Este núcleo tem uma forma cilíndrica, assemelhando-se a um lápis e por isso é assim denominado<sup>33</sup>. Este método é bastante utilizado porque realiza o cálculo de forma rápida. Todavia, a dose absorvida real apresenta um desvio em relação à calculada, uma vez que não considera a dispersão e reflexão da radiação em tecidos heterogéneos, como o tecido humano, considerando apenas a diferença de atenuação de dose<sup>33</sup>.

O algoritmo PBC é um algoritmo tipo  $a^{13-34}$ , considerado pobre no cálculo da dose no pulmão, porém, continua a ser amplamente utilizado em aplicações de rotina. Este baseia-se no comprimento do percurso equivalente, para correções de heterogeneidade, onde o transporte de eletrões não é modelado separadamente e as mudanças de densidades são realizadas ao longo do feixe de radiação primário a uma dimensão<sup>32-34</sup>. O *pencil beam* é parametrizado em cinco camadas, e conseqüentemente, a convolução com as fluências de entrada é realizada somente nestas camadas, enquanto a interpolação ocorre entre elas<sup>34</sup>.

O algoritmo PBC assume que qualquer feixe de fótons colimado que embate num doente é na verdade um aglomerado de segmentos mais pequenos, denominados *pencil beams*<sup>35</sup>. Cada um destes *pencil beams* tem um eixo central, ao longo do qual é depositada uma determinada dose. O padrão de deposição da dose varia com a intensidade e espectro do feixe que incide no doente<sup>35</sup>.

O arranjo e a ponderação dos *pencil beams* são definidos pelos modeladores da forma do campo, como as mandíbulas do acelerador linear, os blocos e os colimadores multi-lâminas<sup>35</sup>. Sempre que o perfil do feixe do acelerador linear não é uniforme ou modelado, como na IMRT, a ponderação de cada *pencil beam* é adequadamente

ajustada. Na prática, esta ponderação inclui a intensidade dos fótons primários no ponto de entrada no doente, assim como a contaminação dos elétrons<sup>35</sup>. A energia total incidente no *pencil beam* é denominada de fluência de energia primária. Considerando apenas um *pencil beam*, é importante referir que este apenas tem um pequeno diâmetro na superfície e que quando esse *pencil beam* embate numa superfície, será depositada nesta uma dose<sup>35</sup>. A dose terá uma distribuição espacial, segundo os processos de absorção e dispersão, que os fótons e elétrons secundários sofrem. Esta distribuição de dose criada a partir de um ponto, surge a partir de um *pencil beam* incidente numa superfície e é denominada como *kernel* de dose<sup>35</sup>.

Para obter uma distribuição de dose para um feixe de radiação, necessitamos de adicionar a contribuição de dose de cada *pencil beam* adjacente, sendo que a soma de todos os *pencil beams* forma o feixe completo<sup>35</sup>. O volume do doente é dividido em vários *voxéis* de dose e os valores de dose tabelados para cada *kernel pencil beam* são sobrepostos a esses *voxéis* de dose<sup>35</sup>. Em cada *voxel*, soma-se a dose de contribuição de todos os *pencil beams* adjacentes, formando a dose total num ponto. Este processo de cálculo é denominado sobreposição<sup>35</sup>.

As diferentes regiões anatómicas do corpo humano têm diferentes densidades, o que implica que irão existir diferentes atenuações de fótons e diferentes doses absorvidas. Para se utilizar o algoritmo PBC, é necessário ter isto em conta<sup>35</sup>. A partir do conjunto das imagens da tomografia computadorizada de planeamento é possível saber qual a densidade de cada *voxel* no doente. O padrão da deposição de dose para cada *pencil beam*, isto é *kernel* de dose, pode ser modificado, para que as alterações das densidades possam ser consideradas<sup>35</sup>.

Numa região de baixa densidade o *kernel* de dose *pencil beam* seria alongado, ao passo que numa região de densidade elevada a sua dimensão diminuiria. Estas correções são aplicadas ao *kernel* de dose para cada *pencil beam*, dependendo da variação da densidade local que afecta o *pencil beam*<sup>35</sup>. Depois disto, segue-se o mesmo processo de sobreposição da soma das contribuições de cada *voxel* de todos os *kernels pencil beams* adjacentes. Apesar destas correções, o algoritmo PBC, apresenta imprecisões na presença de heterogeneidades<sup>35</sup>.

No algoritmo PBC, a dose  $D(x,y,z)$ , depositada num ponto por um campo terapêutico  $F$  de fótons é calculada como a convolução da fluência da energia  $\Psi$ , ou TERMA, com a

respectiva dose *kernel* depositada  $K_w$ , pré-calculada para um ponto no feixe, em água (1)<sup>30</sup>:

$$D(x, y, z) = \iint_F \Psi(x', y') \frac{K_w(x - x', y - y', z)}{\rho} dx' dy'. \quad (1)$$

A profundidade  $z$  da dose depositada é dimensionada com a densidade média  $\rho$ , mas a *dose kernel* é lateralmente invariável<sup>30</sup>.

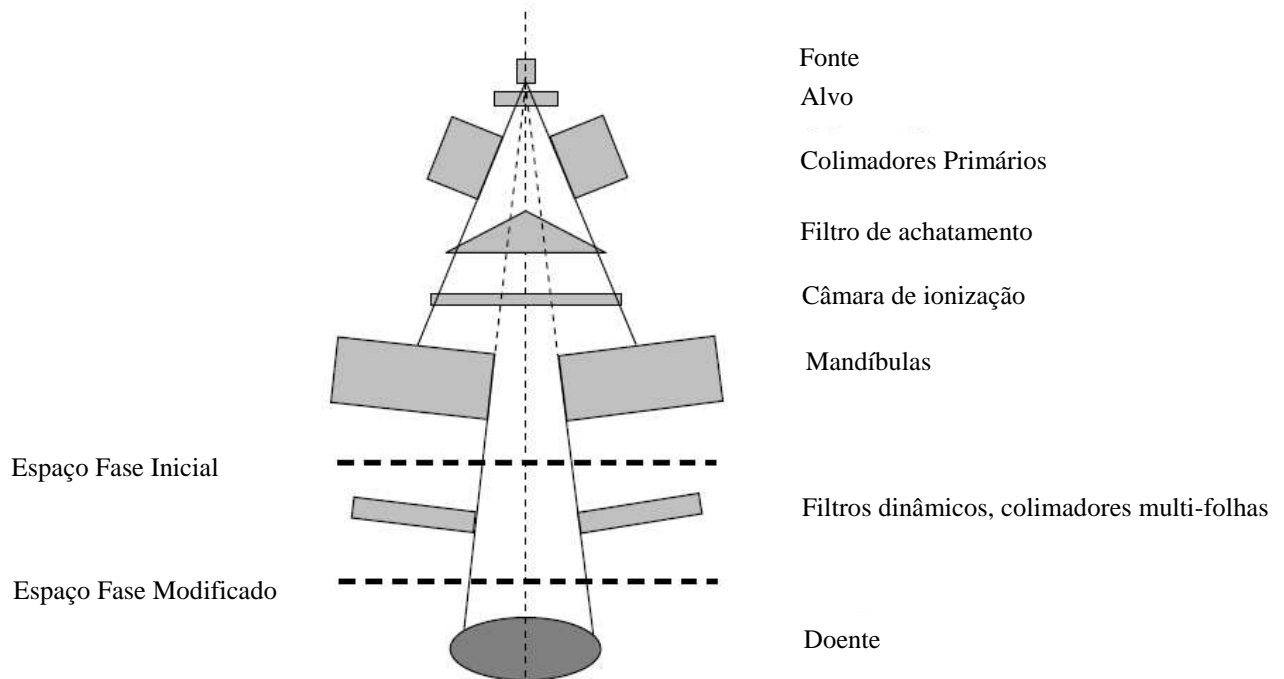
Os algoritmos de cálculo de dose como o PBC são frequentemente utilizados no planeamento do tratamento da radioterapia moderna<sup>36-37</sup>, independentemente de estarem documentadas imprecisões para casos que envolvam grandes variações de densidade, como o caso de implantes metálicos, cavidades com ar e tecido pulmonar de baixa densidade<sup>23,36</sup>. Vários estudos têm demonstrado as limitações dos algoritmos PBC em meios heterogêneos especialmente na interface de tecidos com grandes diferenças de densidade eletrônica<sup>28,34,37-40</sup>. Isto acontece porque este tipo de algoritmos, utilizam uma correção longitudinal das densidades e das heterogeneidades a uma dimensão, a qual não modela de forma precisa a distribuição de elétrons secundários em meios de diferentes densidades, negligenciando as heterogeneidades laterais dos tecidos<sup>37-38</sup>. Em diversas investigações, verifica-se que o algoritmo PBC sobrestima a dose nos volumes alvo do pulmão, assim como a dose na mucosa das vias aéreas superiores, porque os cálculos deste algoritmo não têm em consideração o transporte dos elétrons<sup>34,38</sup>.

As distribuições de dose calculadas com algoritmos PBC apresentam imprecisões que se podem tornar clinicamente significativas<sup>36</sup>. A precisão de algoritmos PBC depende de vários parâmetros como a energia do feixe, a geometria do campo e a dimensão dos campos, como reportado em vários estudos. Estas imprecisões são maiores para feixes de energias mais elevadas<sup>23-36</sup> e este algoritmo tende a sobrestimar a dose em volumes pequenos, quando rodeados por tecido pulmonar<sup>41-42</sup>. Porém, em tumores de dimensões grandes, ou seja, superiores a 4cm de diâmetro<sup>41</sup>, o algoritmo PBC, calcula a dose na região central do tumor de forma precisa, mas as doses periféricas são sobrestimadas<sup>39,41</sup>. Por outro lado, num estudo verificou-se que para tumores extensos de pulmão, com um feixe de 6MV, o algoritmo PBC, mostrou sobrestimar a dose no PTV<sup>43</sup>.

### 2.1.2.2. Analytical Anisotropic Algorithm

A Varian Medical Systems implementou, em 2005, no sistema de planejamento de tratamento Eclipse™ um novo algoritmo para o cálculo das distribuições de dose, denominado AAA<sup>19,24-26,29-30,32-34,40</sup>. Este algoritmo foi desenvolvido por Ulmer e colaboradores, e é classificado como sendo um algoritmo do tipo  $b$ <sup>13,20,34</sup>. O AAA utiliza parâmetros específicos da unidade de tratamento pré-calculados, em conjunto com os dados do feixe medidos no acelerador linear, com o objetivo de modelar os feixes de tratamento<sup>32</sup>. A correção de heterogeneidades é implementada através do dimensionamento da dispersão dos *kernels* de fótons e elétrons, de acordo com a distribuição da densidade eletrônica do meio tratado<sup>32</sup>. Alguns autores mencionam que o AAA é um modelo de dose baseado na dispersão, promovendo por isso um aumento da precisão do cálculo de dose dispersa<sup>44</sup>.

O AAA é um algoritmo que considera anisotropicamente a heterogeneidade do meio e utiliza convoluções para calcular fótons dispersos em múltiplas direções<sup>16,26,29,32,34</sup>. A distribuição de dose é calculada como a sobreposição de diferentes fontes de radiação. O algoritmo utiliza uma modelação derivada de simulações de Monte Carlo<sup>24,27,29,40</sup> para fótons primários, fótons extra focais dispersos e elétrons de contaminação<sup>29</sup>. Assim, o AAA é um algoritmo de convolução/sobreposição *pencil beam*<sup>19,28,30-31,34</sup> a 3D, que através dos métodos de Monte Carlo caracteriza o feixe clínico e modela os parâmetros físicos necessários. Estes parâmetros físicos são adaptados à informação do feixe medido, durante a configuração do AAA<sup>24-25</sup>. O feixe clínico abaixo das mandíbulas do acelerador linear é definido no espaço fase (partículas, fluência e energia), o qual se divide em espaço fase inicial e em espaço fase modificado (Fig.1). Os modificadores de feixe como os blocos, os colimadores multi-lâminas e filtros, modificam a fluência do feixe e a energia do espectro. O efeito dos modificadores de feixe no espaço fase inicial está contabilizado no espaço fase modificado<sup>24</sup>. O espaço fase modificado descreve o feixe ao nível da entrada do corpo do doente e é definido pelos mesmos atributos físicos do espaço fase inicial<sup>24</sup>.



**Figura 1 - Esquema de um acelerador linear e a definição dos níveis do espaço fase inicial e o espaço fase modificado. Traduzido de Josefsson<sup>24</sup>.**

O modelo de cálculo de dose do AAA consiste em dois componentes: o módulo de configuração e o módulo de cálculo de dose<sup>20,24-25,27</sup>. O primeiro é utilizado para caracterizar o espaço fase (inicial e modificado) do feixe clínico. Este procedimento realiza-se através da utilização de um modelo de fontes múltiplas, que consiste na:

- Fonte de fótons primária, que modela os fótons de *bremsstrahlung*, resultantes da interação do feixe de eletrões com o alvo<sup>24-25,30,32-33</sup>;
- Fonte de fótons extra focais, que modela os fótons dispersos no filtro de achatamento, nos colimadores primários e nas mandíbulas do acelerador linear<sup>24-25,30,32-33</sup>;
- Fonte de contaminação de eletrões, que modela os eletrões gerados, principalmente, pela interação de *Compton* na cabeça do acelerador linear e no ar<sup>24-25,30,32-33</sup>.

Após a fase de configuração estar completa, todos os parâmetros são armazenados e mais tarde recuperados para o cálculo da dose<sup>27</sup>. O módulo de cálculo de dose baseia-se em parâmetros físicos fundamentais, como o espectro de energia de fótons, a energia radial média e os *kernels* dispersos. Todos os parâmetros físicos básicos são pré-definidos para meios equivalentes a água e durante o cálculo, estes parâmetros são

redimensionados para as densidades reais dos doentes<sup>24-25,32</sup>. O volume do corpo do doente é dividido em *vóxeis*, determinados pela dimensão da matriz de cálculo. Os *vóxeis* são divergentes e alinhados com a linha central do feixe. Para cada *voxel* a densidade eletrónica média é calculada com base nas imagens de tomografia computadorizada<sup>24</sup>. O feixe é dividido em pequenos segmentos, onde a secção transversal do segmento corresponde ao *voxel*. Para cada segmento a dose é calculada com base nas três diferentes fontes, bem como nas suas propriedades<sup>24-25,28</sup>. A dose dos fotões primários e secundários é calculada da mesma forma, apesar de se basear na informação das respetivas fontes. Os *kernel pencil beams* de deposição de energia monoenergética são construídos utilizando métodos de Monte Carlo. Os *kernels* nonoenergéticos são sobrepostos para formar *kernels pencil beams*, baseado no espetro do segmento. Os *kernels* dispersos determinam a dispersão nos meios<sup>16,24-25</sup>. A dispersão é corrigida através do redimensionamento da densidade média, não só na direção do *pencil beam*, mas também em 16 direções laterais<sup>24-25,28,30</sup>. A dose dos eletrões de contaminação é determinada por uma convolução entre a fluência dos eletrões, a função de deposição de energia e o *kernel* disperso<sup>24-25</sup>. Por outras palavras, o feixe é dividido em pequenos segmentos, aos quais serão aplicadas convoluções, sendo que a distribuição de dose final é obtida através da sobreposição das convoluções da dose calculada para cada segmento<sup>30</sup>, ou seja dos fotões e dos eletrões<sup>30-32</sup>.

A fluência energética de cada segmento é separada em componentes, os fotões primários, os fotões extra focais e os eletrões contaminadores, originários do filtro de achatamento, câmara de ionização, mandíbulas de colimação e ar<sup>30</sup>. A contribuição de dose  $D_{\beta}(x,y,z)$  de um segmento  $\beta$ , é modelado através da convolução da sua fluência  $\Phi$  e da função de densidade da energia depositada  $I(z,\rho)$ , com o *kernel* de dispersão  $k(x,y,z,\rho)$ , que define a dose de dispersão lateral no fantoma<sup>30</sup>:

$$D_{\beta}(x,y,z) = \Phi_{\beta} \times I_{\beta}(z,\rho) \times \iint_{\beta} K_{\beta}(x'-x, y'-y, z, \rho) dx' dy' . \quad (2)$$

Cada função contribuinte (fluência, função de densidade da energia depositada e *kernel* de dispersão) é definida separadamente para cada componente da fluência da energia. As funções que representam os componentes da fluência da energia e os *kernels* primários e dispersos são expressas analiticamente, e a convolução integral (2) sobre as

dimensões dos segmentos, são também solucionadas analiticamente. É por essa razão que este algoritmo é denominado de analítico<sup>30</sup>.

A característica que distingue o AAA do algoritmo PBC deve-se ao fato de os *kernels* dispersos serem dependentes da densidade e serem avaliados em múltiplas direções laterais, a partir do segmento<sup>30</sup>. Além disso, o fóton disperso é adicionado ao *kernel* com o redimensionamento das densidades, ao longo da direção do segmento, para reproduzir de forma mais precisa a dose na margem das heterogeneidades. A dose total  $D(x,y,z)$ , depositada num ponto, através de um feixe terapêutico, é calculada a partir das sobreposições das contribuições do segmento  $D(x,y,z)_\beta$ <sup>30</sup>.

O AAA é um algoritmo de cálculo mais avançado do que o algoritmo PBC<sup>41</sup> e foi desenvolvido para substituir este último<sup>33</sup>, com o objetivo de realizar com maior precisão o cálculo da dose em meios heterogêneos<sup>27,45</sup>, especialmente quando existe meios de baixa densidade<sup>45</sup>. Todavia, o algoritmo AAA também apresenta limitações, isto é, não considera corretamente a dispersão divergente de heterogeneidades de níveis superiores, assim como, também utiliza um determinado número de sectores angulares que pode causar uma uniformização do cálculo da dose nas interfaces heterogêneas<sup>41</sup>.

Adicionalmente, a utilização de campos com dimensões reduzidas em cavidades de ar, conduz a um efeito de desequilíbrio eletrônico perto da interface ar-tecido. Este desequilíbrio não pode ser contabilizado com precisão na maioria dos algoritmos utilizados nos sistemas de planeamento dos tratamentos de radioterapia. O AAA é um tipo de algoritmo que considera o transporte de elétrons<sup>45</sup> e como utiliza funções analíticas que realizam uma possível convolução analítica, reduz consideravelmente o tempo de cálculo<sup>27-28</sup>, permitindo um cálculo mais preciso, mesmo quando não existe equilíbrio eletrônico<sup>32</sup>.

Existe alguma incongruência nos estudos realizados com AAA, quando comparado com medições experimentais. Alguns estudos mencionam que este algoritmo continua a utilizar uma aproximação baseada no perfil de dose encontrado num fantoma de água, verificando-se um desvio na dose calculada superior a 4% nas regiões de interface entre tecidos, para tumores de pulmão<sup>33</sup>. Vários estudos que comparam o cálculo da dose do AAA com outros algoritmos têm verificado diferenças notáveis na interface pulmão-tecido e nas regiões de *build-up*<sup>40</sup>. Por outro lado, outros autores afirmam que a diferença entre a dose calculada através do AAA e a dose administrada no pulmão é

inferior a 2%<sup>41</sup>. Para avaliar a precisão do AAA, em meios heterogêneos realizou-se um estudo, em que se comparou o cálculo de dose com este algoritmo e medições em fantasmas heterogêneos. Os resultados demonstraram ter uma boa correspondência com os cálculos realizados através do AAA. Em geral, a concordância entre os valores calculados e medidos mostrou diferir  $\pm 1,5\%$  da dose máxima ou  $\pm 2\text{mm}$  de deslocamento lateral das linhas de isodose, em regiões com elevado gradiente de dose<sup>27</sup>. Em contraponto um estudo desenvolvido por Ono e colaboradores, conclui que o AAA apresenta um erro sistemático no cálculo da dose, sendo este aumenta quando se realiza cálculos com campos de grandes dimensões, assim como quando existe uma diferença significativa de densidades<sup>19</sup>.

Alguns autores referem que o AAA subestima a dose no pulmão<sup>25</sup>, porém outros investigadores mencionam que o AAA sobrestima a dose em regiões de baixa densidade e subestima a dose em regiões de alta densidade<sup>16</sup>. Estes autores mencionam que quando se utilizam feixes de energias mais elevadas, as incertezas aproximam-se da recomendação<sup>16</sup>, e existe ainda uma melhoria significativa, na presença de heterogeneidades, para feixes de fótons com energias elevadas<sup>20</sup>. Num estudo de validação do AAA, comparou-se feixes de 6 e 15MV, com medidas realizadas apenas em água. Os valores calculados correspondiam aos valores medidos, com um desvio menor do que 2%, mostrando ser um excelente algoritmo para a prática clínica<sup>31</sup>. Por outro lado, Silva e colaboradores concluíram que os cálculos realizados com o AAA tiveram uma boa concordância com os valores medidos. No entanto, a colimação proporcionada pelo bordo arredondado do colimador multi-lâminas cria uma penumbra calculada pelo AAA diferente da medida obtida experimentalmente. Verificou-se uma dificuldade do AAA relativamente ao cálculo da dose nas regiões de interface com meios de diferentes densidades eletrônicas<sup>29</sup>. Os mesmos autores sugerem que para energias de 15 MV, é necessário alguma atenção na definição da dimensão do campo, relativamente às diferenças das penumbras medidas e calculadas. Vários estudos demonstram que a modelação da penumbra para energias de 6MV é mais precisa<sup>29</sup>.

### 2.1.2.3. Comparação entre o *Pencil Beam Convolution Algorithm* e o *Analytical Anisotropic Algorithm*

Na prática clínica, o cálculo da dose é realizado pelos sistemas de planeamento do tratamento disponíveis comercialmente. A maioria desses sistemas têm o algoritmo

PBC para o cálculo da dose<sup>24</sup>. Este algoritmo é frequentemente utilizado na prática clínica, porque é muito rápido, embora, actualmente, não exista quase nenhuma diferença no tempo de cálculo entre este algoritmo e o AAA, no sistema de planeamento Eclipse™. Por outro lado, outros investigadores afirmam que o AAA é mais rápido a calcular a dose do que o algoritmo PBC<sup>24</sup>.

Na literatura existente é evidente que o AAA tem um melhor desempenho em comparação com o algoritmo PBC, principalmente na presença de heterogeneidades<sup>13-16,24,30,32,36,44,46</sup>, pois é capaz de modelar de forma mais precisa o transporte de electrões em meios heterogéneos<sup>41</sup>. Um estudo desenvolvido por Haselbalg e colaboradores demonstra que realizar o cálculo da dose, apenas com o algoritmo PBC, nomeadamente para casos de pulmão, poderá ser inapropriado<sup>23,28</sup>. Adicionalmente, muitos investigadores demonstraram que o cálculo através do AAA é mais preciso, quando comparado ao algoritmo PBC, nomeadamente para casos de pulmão e interface de pulmão-tecido, para feixes de 6MV com campos de dimensões reduzidas<sup>45</sup>. De acordo com alguns autores, para tumores de pulmão, ambos os algoritmos sobrestimam a dose no PTV<sup>36</sup>. Um estudo desenvolvido por Bragg e colaboradores também afirma que para tumores de pulmão, o algoritmo PBC sobrestima a dose no PTV<sup>32</sup>. Todavia, mesmo uma pequena sobrestimação de dose poderá conduzir a uma diminuição da cobertura de dose no PTV, bem como uma diminuição da probabilidade de controlo tumoral<sup>36</sup>. Em contraponto com o supramencionado, verificou-se que para tumores pulmonares de dimensões reduzidas, o AAA permitiu calcular as doses periféricas do PTV com uma média de erro de 1,1mm, enquanto o algoritmo PBC não demonstrou ser eficaz para calcular doses periféricas em tumores pulmonares pequenos. Assim, recomenda-se ter atenção na utilização do algoritmo PBC no tratamento estereotáxico de pulmão<sup>41</sup>.

Num estudo realizado em 2009, verificou-se que para todos os planeamentos dosiméticos de pulmão, o AAA demonstrou melhores resultados na região pulmonar com energias de 15MV<sup>13</sup>. A enorme diferença na dose calculada e medida para energias de 15MV, deve-se à baixa densidade do tecido pulmonar<sup>13</sup>. O algoritmo PBC foi impreciso no cálculo da dose para planeamentos de radioterapia estereotáxica, quer para altas como para baixas energias. Estes autores referem que, se o modelo de cálculo é alterado de PBC para AAA, a dose administrada no tecido pulmonar é determinada de forma mais precisa. Porém, esta alteração irá aumentar o número de unidades monitor e

consequentemente a dose administrada aos tumores pulmonares irá aumentar em entre 4-7%, caso a dose prescrita não seja alterada<sup>13</sup>. Para tumores pulmonares menores do que 3cm de diâmetro, a dose pode ser aumentada até 20%. Assim, é importante decidir se a dose prescrita deva manter-se inalterada. Na medula, a diferença de dose calculada pelo AAA e pelo algoritmo PBC pode ser até 7%. Isto exige uma diminuição do máximo de dose tolerável por este órgão<sup>13</sup>. Por outro lado, o trabalho desenvolvido por Herman e colaboradores sugere que a dose de prescrição para tumores de pulmão, utilizando radioterapia estereotáxica, pode ser reduzida em pelo menos 10% ou mesmo até 14%, quando calculada com o AAA, em comparação com o algoritmo PBC<sup>44</sup>. Assim, sugere-se que para calcular a dose para tratamentos estereotáxicos de tumores de pulmão, seja utilizado o AAA, mas com um ajuste na dose prescrita em cerca de 10%-14% menos, de forma a manter a equivalência aos planeamentos realizados com o algoritmo PBC<sup>44</sup>.

Outra investigação refere que a correspondência entre os valores medidos e os valores calculados, para energias de 15MV, foi visivelmente melhor com o AAA, em relação ao algoritmo PBC. Por outro lado, verificou-se que este último apresentou maior concordância entre os valores medidos e calculados para energias 6MV. A precisão do AAA é maior para feixes de 15 MV, porque calcula melhor a dispersão frontal de um feixe de fótons de energias elevadas, do que a dispersão divergente de fótons de baixa energia<sup>13</sup>.

Em testes com fantomas, verificou-se que para feixes de 6MV, o AAA é mais preciso na região de penumbra e na região de *build-up* quando comparado com o algoritmo PBC, sendo que este algoritmo subestima a dose absorvida especialmente na região de *build-up*<sup>24</sup>. Para um campo com colimadores multi-lâminas, nem o AAA nem o algoritmo PBC tiveram um bom desempenho, uma vez que a radiação de transmissão entre as lâminas não é contabilizada<sup>24</sup>. Nos testes com meios heterogêneos, observou-se que o AAA considera que existe menos radiação dispersa no meio equivalente ao pulmão. No pulmão, o AAA apresentou uma região de penumbra mais alargada que o algoritmo PBC, o que vai de encontro às medições realizadas, uma vez que a energia depositada pelos elétrons apresenta um intervalo maior em meios de baixa densidade como o pulmão. Por outro lado, o algoritmo PBC não considerou a radiação dispersa neste meio e sobrestimou a dose absorvida<sup>24</sup>. Porém, outras investigações

demonstram que ambos os algoritmos sobrestimaram a largura da penumbra<sup>46</sup>, embora o AAA apresente um melhor desempenho do que o PBC<sup>30,46</sup>.

## **2.2. RADIOTERAPIA EM TUMORES DE MAMA**

Ao longo dos anos, a abordagem terapêutica do cancro da mama tem sofrido inúmeras alterações<sup>8</sup>. A cirurgia é a terapêutica inicialmente mais comum nas doentes com cancro de mama, podendo ser realizada uma tumorectomia ou uma mastectomia<sup>7</sup>. No passado, as doentes realizavam mastectomia radical, no entanto, hoje em dia, o tratamento de eleição passa pela utilização de técnicas de conservação da mama, como a tumorectomia<sup>8</sup>.

As recomendações nacionais sugerem a realização de radioterapia sobre a mama ou parede torácica após a realização de cirurgia<sup>7</sup>. Após quatro semanas de ter sido realizada a cirurgia, deve iniciar-se a radioterapia, uma vez que após esse período é possível a cicatrização dos tecidos e ao mesmo tempo consegue-se visualizar a loca-tumoral, através dos métodos de imagem. A dose total a ser administrada na mama ou na parede torácica é de 45 a 50 Gy, com 1,8 a 2 Gy/fração. No caso da presença de gânglios positivos na fossa supraclavicular e axila, é administrada uma dose, neste local, de 45 a 50 Gy, com 1,8 a 2 Gy/fração<sup>42</sup>. O envolvimento dos órgãos de risco, como o pulmão e coração, influencia a decisão terapêutica, relativamente à dose total a ser administrada no tumor<sup>11,42</sup>.

Para tumores de mama em estadios precoces, a irradiação total de mama tem sido amplamente utilizada para minimizar os riscos de recorrência ipsilateral, após cirurgia conservadora de mama<sup>10-12,34,47</sup>. Na última década tem existido um crescente interesse na utilização de uma irradiação parcial de mama, em oposição à irradiação total de mama. A irradiação parcial de mama oferece um menor número de frações e uma menor dose na região da mama com tecido saudável. Atualmente estão a decorrer inúmeros ensaios clínicos que comparam a irradiação total de mama com vários métodos de irradiação parcial de mama<sup>47</sup>. Porém, dados randomizados e clinicamente testados sobre a eficácia e toxicidade destes dois tipos de irradiação, só estarão disponíveis daqui a muitos anos<sup>47</sup>. Desta forma, nos dias de hoje utiliza-se, de forma generalizada, a radioterapia conformacional a 3D para irradiação parcial de mama, em que se emprega a

mesma tecnologia, equipa e sistemas de planeamento utilizados na irradiação total de mama<sup>47</sup>.

### 2.2.1. PLANEAMENTO DOSIMÉTRICO

Com o desenvolvimento da radioterapia conformacional a 3D, a TC passou a ter um papel essencial no planeamento dosimétrico do tratamento, nomeadamente a nível da identificação do volume alvo e órgãos de risco e da construção de uma matriz de coeficientes de atenuação cujas densidades relativas, fornecidas pela escala de Hounsfield, permitem os cálculos de dose e correções de heterogeneidades<sup>48</sup>.

Quando se irradia um tumor de mama, é fundamental realizar um cálculo preciso da distribuição de dose, para garantir uma cobertura da dose no volume alvo e prevenir complicações de pele<sup>49</sup>.

O cálculo da dose nos planeamentos de casos de mama e parede torácica são considerados sempre um desafio, devido à mama ser um volume côncavo, encontrar-se muito próximo de órgãos de risco como o pulmão e o coração<sup>34,40</sup>, assim como devido às contribuições da dispersão por falta de tecido, às correções de heterogeneidade no pulmão e aos efeitos de *build-up* dos feixes tangenciais<sup>40</sup>.

Em radioterapia, o cálculo preciso da dose absorvida na região de *build-up* é da máxima importância, nomeadamente quando o volume alvo tem uma extensão superficial, próxima da pele<sup>50</sup>. Isto verifica-se em tumores de mama, uma vez que a precisão das distribuições de dose calculadas, pelo sistema de planeamento, na região de *build-up*, deve ser avaliada, de forma a fornecer uma cobertura adequada da superfície do tumor e evitar uma potencial toxicidade da pele<sup>50</sup>. Para feixes de fótons de MV, as distribuições de dose nas regiões de *build-up*, dependem frequentemente do espectro do feixe, do tamanho do campo, do ângulo da incidência e dos eletrões de contaminação<sup>50</sup>.

No planeamento dosimétrico de tumores de mama, a utilização de dois campos tangenciais opostos com filtros em cunha tornou-se a técnica mais comum na irradiação de toda a mama<sup>8,11,51-52</sup>. A utilização desta técnica convencional implica que doses elevadas se acumulem na parte mais anterior da mama e no pulmão<sup>51</sup>. Embora a ICRU recomende que o volume alvo seja englobado por 95% a 107% da dose prescrita, com a utilização da técnica convencional, a homogeneidade de dose na mama raramente é

alcançada<sup>10</sup>. Neste sentido, as distribuições de dose heterogéneas, neste tipo de técnica contribuem para o aumento da probabilidade de toxicidades nos tecidos adjacentes e fracos resultados cosméticos<sup>52-53</sup>. Considerando a evolução tecnológica, a introdução da técnica *field-in-field*, pode conduzir a melhorias na avaliação da distribuição de dose, nomeadamente na proteção dos órgãos de risco, atingindo níveis de cobertura de dose no volume alvo comparáveis aos níveis da técnica convencional<sup>11,54</sup>. Para a realização desta técnica apenas é necessário um colimador multi-lâminas. Assim, a técnica *field-in-field* não requer grandes recursos e não necessita de um procedimento de controlo de qualidade pré-tratamento, essencial para a IMRT. No entanto, quando comparada com a técnica *standard*, apresenta como desvantagem um maior *workload*<sup>11,54</sup>.

#### 2.2.1.1. *Pencil Beam Convolution Algorithm e Analytical Anisotropic Algorithm* em tumores de mama

Os algoritmos de cálculo de dose convencionais são conhecidos pela sua imprecisão na região superficial da mama, devido há falta de equilíbrio eletrónico e às condições de dispersão incompletas próximas da superfície mama/ar<sup>49</sup>.

Ao longo dos anos, tem sido discutido o impacto de correções de dispersão na irradiação total de mama, sendo por isso muitas vezes comparados os algoritmos PBC e AAA. Porém, não existem estudos que analisem a precisão da dose no volume alvo e tecidos normais para técnicas de radioterapia conformacional a 3D na irradiação parcial de mama<sup>47</sup>. A precisão da dose calculada nas regiões periféricas do volume irradiado é particularmente importante quando se tenta determinar o risco do desenvolvimento de um tumor secundário ou a toxicidade dos tecidos normais<sup>47</sup>.

Como referido anteriormente, o AAA fornece uma melhoria significativa, no cálculo da dose no tecido pulmonar, em relação ao algoritmo PBC<sup>40,47</sup>, uma vez que a interface do tecido pulmonar é pobremente calculada com o algoritmo PBC. No entanto, uma investigação desenvolvida por Basran e colaboradores demonstra uma boa concordância entre o algoritmo PBC e AAA, em planeamentos realizados para irradiação total e parcial de mama. Isto sugere que não deverão existir grandes preocupações associadas com a cobertura de dose no volume alvo e órgãos de risco, caso se altere o algoritmo PBC para o AAA em irradiação parcial de mama<sup>47</sup>. Para o algoritmo PBC, as isodoses mostraram ser bastante paralelas aos limites do campo, o que sugere que a dispersão

dentro do doente contribui mais para a dose periférica. Para o AAA, isto é particularmente verdade, com a exceção da dose no tecido pulmonar e na superfície do doente, sendo esta distante dos limites do campo. Isto sugere que a modelação da dispersão anterior contribui mais para tecidos à superfície<sup>47</sup>.

Outras investigações utilizando casos de mama, demonstraram que o algoritmo PBC sobrestima a dose no volume alvo e na região proximal do pulmão ipsilateral, no entanto, subestima a dose na região distal do pulmão ipsilateral, em comparação com o AAA<sup>40</sup>. Os mesmos autores referem também que o algoritmo PBC subestima a dose na região de *build-up*, quando comparado com o AAA para casos de mama. Em contraponto os resultados do estudo realizado por Yoo e colaboradores demonstraram o mesmo nível de cobertura do volume alvo, quando se compara o algoritmo PBC e o AAA. Adicionalmente verificou-se a falta de cobertura, na área anterior da mama e parede torácica, na maioria dos planeamentos calculados com o AAA. Isto deve-se à falha de contribuições de dispersão a partir da falta de tecido<sup>40</sup>. Esta falha poderá ser aceitável em doentes de baixo risco, uma vez que para este tipo de doentes a cobertura axilar não é necessária. Porém, poderá ser um obstáculo para planeamentos conformacionais a 3D de tumores de mama mais avançados. Este estudo sugere que quando o AAA for implementado para uso clínico, os profissionais deverão antecipar volumes maiores para o  $V_{5Gy}$  do pulmão, assim como uma maior dose média para este órgão<sup>40</sup>. No entanto, de acordo com Josefsson e colaboradores, a dose máxima absorvida pelo pulmão é 10% menor, quando comparada com o algoritmo PBC.

Na pele, identificou-se uma diferença de 20 a 30% da dose entre o algoritmo PBC e o AAA, sendo que em relação a outros estudos essa diferença foi cerca de 10%. Estas diferenças reduziram com o aumento na profundidade do tecido<sup>40</sup>. Ainda em relação à pele, outra investigação refere que o algoritmo PBC subestimou a dose de entrada nos primeiros 3-4mm e subestimou também a dose na região anterior da mama até 8mm de profundidade em mais de 5%<sup>49</sup>. Ainda de acordo com o referido anteriormente, os algoritmos PBC e AAA tendem a subestimar a dose, após os primeiros 2mm de profundidade, quando comparados com simulações de Monte Carlo<sup>50</sup>. Embora importe salientar que o AAA tende a fornecer resultados mais precisos, em comparação com o algoritmo PBC<sup>50</sup>. Em contrapartida, segundo o estudo desenvolvido por Josefsson e colaboradores, o AAA calcula uma dose mais elevada na pele para os campos

tangenciais, tornando-se mais acentuada quando se utilizam campos de maiores dimensões<sup>24</sup>.

Desta forma, quando se pensar na implementação do AAA para planeamento do tratamento de casos de mama e parede torácica, os profissionais deverão considerar três fatos. Primeiro, a cobertura do volume alvo, entre os dois algoritmos deverá ser semelhante, considerando o mesmo método de normalização. Porém, os planeamentos realizados com o AAA tendem a apresentar cobertura insuficiente na região mais superficial. Segundo, a dose mínima e a dose média do pulmão, será maior em planeamentos com o AAA. Finalmente, a pele apresenta um menor efeito de *build-up* nos planeamentos com AAA, comparativamente aos planeamentos realizados com o algoritmo PBC<sup>40</sup>. Neste sentido, os resultados da dose absorvida na região de *build-up*, podem ser alterados, dependendo do tipo de algoritmo utilizado. Por esta razão, um método de cálculo independente, como as simulações de Monte Carlo, deverão ser utilizadas para avaliar as limitações de cada algoritmo<sup>50</sup>.

Considerando a melhoria contínua dos tratamentos de tumores de mama em radioterapia e a introdução de novas técnicas de controlo de respiração, como o *gating*, considera-se apropriado a utilização do AAA para o planeamento de tratamentos a 4D, uma vez que um estudo demonstrou que a qualidade deste algoritmo é independente do ciclo respiratório<sup>34</sup>.

## 3. METODOLOGIA

---

### 3.1. PERTINÊNCIA DO ESTUDO

Os algoritmos de cálculo de dose desempenham um papel essencial nos sistemas de planeamento de tratamento de radioterapia, contribuindo para o aumento da precisão desta terapêutica. A introdução de um novo algoritmo de cálculo de dose na prática clínica exige uma extensa validação, sendo necessário verificar as diferenças entre os algoritmos já aplicados e validados e o novo algoritmo. Ao longo dos tempos é reconhecido que os algoritmos de cálculo apresentam algumas imprecisões no cálculo da dose, sobretudo em locais onde os tecidos apresentam diferenças acentuadas de densidade eletrônica, ou seja, em meios onde se verifica heterogeneidade. A irradiação dos tumores de mama, implica a administração de uma dose elevada no tumor ou na loca tumoral (volume alvo), minimizando ao máximo a dose nos órgãos de risco, como por exemplo o pulmão. Por outro lado, esta região anatómica é caracterizada pela presença de heterogeneidades de tecidos, devido à existência de tecido adiposo, músculo, osso e ar.

Assim, considera-se importante a realização de estudos que comparem diferentes algoritmos de cálculo de dose em tumores de mama, pelo que se pretende com o presente estudo comparar o desempenho dos algoritmos PBC e AAA no cálculo de dose para tumores de mama. Desta forma, pensa-se que no futuro, caso existam diferenças entre os dois algoritmos, poderá ser possível realizar uma avaliação mais exaustiva destes algoritmos.

### 3.2. PROBLEMA DE PARTIDA E QUESTÕES DE INVESTIGAÇÃO

Um problema de investigação é uma situação que necessita de uma solução, de um aperfeiçoamento, de uma investigação ou que se considera como sendo um desvio entre a situação atual e a situação tal como deveria ser<sup>55</sup>.

Sendo o problema o ponto de partida de qualquer investigação, é necessário defini-lo de uma forma clara, concisa e objetiva<sup>56</sup>, sendo que este deve ser suscetível de solução,

delimitado a uma dimensão viável, formulado como uma pergunta e deve ser empírico<sup>57</sup>.

Após um processo de reflexão no qual se fez uso dos conhecimentos prévios acerca desta temática, definiu-se como problema deste estudo: Qual a diferença no cálculo da dose entre o algoritmo PBC e AAA em tumores de mama?

Assim, e de acordo com a problemática supra exposta, definiu-se as seguintes questões de investigação:

- Qual a diferença no cálculo da dose no PTV de tumores de mama, entre o algoritmo PBC e o AAA?
- Qual a diferença no cálculo da dose no pulmão, para tumores de mama, entre o algoritmo PBC e o AAA?
- Qual a diferença no cálculo da dose na pele, para tumores de mama, entre o algoritmo PBC e o AAA?
- Qual a diferença do tempo de cálculo para tumores de mama, entre o algoritmo PBC e o AAA?

### **3.3. NATUREZA DO ESTUDO**

O presente estudo define-se como sendo um estudo não-experimental do tipo transversal descritivo-comparativo. Num estudo não-experimental verifica-se que os elementos da amostra pertencem a um grupo<sup>58</sup>, sendo que para esta investigação todos os elementos da amostra foram tratados com uma distribuição de dose calculada com o algoritmo PBC. Considera-se um estudo transversal descritivo-comparativo, uma vez que a recolha de dados realizou-se num único momento, pretendendo-se quantificar, analisar e comparar os valores obtidos, com os dois diferentes algoritmos de cálculo.

#### **3.3.1. VARIÁVEIS**

As variáveis são as unidades de base da investigação e representam qualidades, propriedades ou características que podem variar no tempo. Essa variação é suscetível à medição, à observação ou à manipulação<sup>58-59</sup>. Segundo o papel que desempenham na

investigação as variáveis podem ser classificadas como independentes e dependentes. Uma variável independente é um elemento que é introduzido e manipulado com o intuito de exercer um efeito sobre uma variável. Por sua vez, a variável dependente é aquela que sofre o efeito da variável independente<sup>59</sup>. Este estudo apresenta duas variáveis independentes e quinze variáveis dependentes. As variáveis independentes são os algoritmos de cálculo de dose PBC e AAA. Como variáveis dependentes foram definidas:

- Dose mínima no PTV;
- Dose máxima no PTV;
- Dose média no PTV;
- $D_{95\%}$  - dose calculada em 95% de volume do PTV;
- Dose máxima no pulmão ipsilateral;
- Dose média no pulmão ipsilateral;
- $V_{10\%}$  - % de volume calculado do pulmão ipsilateral que recebe 10% da dose;
- $V_{20\%}$  - % de volume calculado do pulmão ipsilateral que recebe 20% da dose;
- $V_{30\%}$  - % de volume calculado do pulmão ipsilateral que recebe 30% da dose;
- Dose máxima na pele;
- Dose média na pele;
- $V_{60\%}$  - % de volume calculado de pele que recebe 60% da dose;
- $V_{80\%}$  - % de volume calculado de pele que recebe 80% da dose;
- $V_{100\%}$  - % de volume calculado de pele que recebe 100% da dose;
- Tempo de cálculo.

### **3.4. SELEÇÃO DA AMOSTRA**

A amostra é um subconjunto de uma população ou grupo de indivíduos que fazem parte de uma mesma população<sup>57,60</sup>. Para efetuar a seleção da amostra foi necessário definir previamente a população do estudo. Assim, definiu-se como população do presente estudo as mulheres que realizam radioterapia a tumores de mama no serviço de radioterapia do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, EPE.

### **3.4.1. MÉTODO DE AMOSTRAGEM**

O método de amostragem aplicado neste estudo foi o de amostragem não probabilística por seleção racional. Na amostra não probabilística, a escolha dos elementos não depende da probabilidade, mas sim de causas relacionadas com as características específicas da pesquisa realizada<sup>58</sup>. A amostragem por seleção racional apela ao julgamento, uma vez que a amostra escolhida deverá representar o fenómeno em estudo, ajudando a compreendê-lo, assim como também deverão possuir as características pretendidas e relevantes para o estudo<sup>59</sup>.

Na seleção da amostra, e para que esta seja o mais homogénea possível<sup>59</sup>, foram definidos como critérios de inclusão os seguintes aspectos:

- Doentes do sexo feminino que realizaram radioterapia à mama direita após tumorectomia;
- Doentes que realizaram radioterapia conformacional a 3D;
- Doentes que realizaram o tratamento com 2 a 4 campos tangenciais;
- Doentes tratados com energia de 6MV;
- Doentes com uma prescrição de dose de 50Gy.

Como critérios de exclusão foram definidos os seguintes aspetos:

- Doentes que realizaram radioterapia nas cadeias ganglionares de mama;
- Doentes com prótese mamária.

### **3.4.2. DIMENSÃO DA AMOSTRA**

A amostra corresponde a um subconjunto da população alvo e deverá possuir três características: precisão, eficiência e correção<sup>61</sup>. Deste modo, a amostra selecionada para a realização deste estudo é constituída por quarenta doentes que realizaram radioterapia, após tumorectomia da mama direita, no serviço de radioterapia do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, EPE.

### 3.5. MÉTODO DE RECOLHA DE DADOS

Para se proceder à recolha de dados, selecionaram-se todos os casos clínicos que respeitassem todos os critérios de inclusão e de exclusão anteriormente definidos, e que se encontravam disponíveis no sistema de planeamento do tratamento Eclipse™ da Varian Medical Systems. Torna-se importante referir que todos os elementos da amostra foram, anteriormente ao estudo, planeados e tratados com o algoritmo PBC, versão 8.6.15, pelo que o presente estudo não teve implicações diretas no tratamento destas doentes. Foram analisadas todas as fichas clínicas das doentes de modo a realizar a caracterização da amostra

Todos os planeamentos dosimétricos foram realizados tendo por base as imagens de tomografia computadorizada de planeamento adquiridas no equipamento GE Light Speed com as seguintes condições: 120kV, 300mA, espaçamento entre os cortes de 2,5mm, e com aquisição desde o osso hióide até aos pilares do diafragma.

Para a realização desta investigação, selecionaram-se os planeamentos já efetuados e voltou-se a realizar o cálculo da distribuição de dose com o algoritmo PBC. Após o cálculo da dose, registou-se os tempos de cálculo com este algoritmo para cada um dos elementos da amostra. De seguida, avaliaram-se todos os volumes de interesse para o estudo no histograma dose-volume, nomeadamente o PTV, o pulmão ipsilateral e a pele. O PTV foi definido pelo médico radioterapeuta e na sua análise registou-se a dose mínima, a dose média e o  $D_{95\%}$ , para cada doente. Para o pulmão ipsilateral, avaliou-se a dose média, a dose máxima, o  $V_{10\%}$ , o  $V_{20\%}$  e o  $V_{30\%}$ . O volume de pele foi apenas definido na região da glândula mamária, englobando-se a área desde o contorno externo do doente até a uma profundidade de 3mm. Neste volume registou-se os valores da dose média, da dose máxima, do  $V_{60\%}$ , do  $V_{80\%}$  e do  $V_{100\%}$ .

De forma a obter os valores das variáveis dependentes deste estudo, com recurso ao AAA, todos os procedimentos anteriormente descritos foram replicados, mantendo-se todas as características dos campos, volumes de tratamento e prescrição de dose. Assim, apenas se alterou o algoritmo no momento do cálculo da dose.

Todos os dados obtidos foram registados em tabelas de observação que auxiliaram posteriormente a análise estatística.

### 3.6. MÉTODO DE ANÁLISE DE DADOS

Para se proceder à análise de dados, recorreu-se ao *software* estatístico SPSS, versão 21. Ao longo da análise de todos os dados, utilizou-se um intervalo de confiança de 95%.

Inicialmente foi necessário verificar a existência ou não de *outliers* nas variáveis do estudo, para posteriormente se realizar a selecção do teste estatístico. Através da análise das caixas de bigodes, foi possível identificar a presença ou ausência de *outliers*. De seguida, quando se verificou a ausência de *outliers* e como estamos perante amostras grandes ( $n > 30$ ), optou-se pela utilização do teste paramétrico t para duas amostras emparelhadas. Por outro lado, quando se detetou a presença de *outliers*, optou-se em alternativa pelo teste não paramétrico Wilcoxon, que compara dois grupos emparelhados. Tendo-se verificado que a dose mínima no PTV foi a única variável que não apresentou *outliers*, apenas nesta foi aplicado o teste t, enquanto todas as outras variáveis apresentaram *outliers*, pelo que a sua análise foi realizada com base no teste de Wilcoxon. Desta forma foi possível a comparação dos dois grupos, isto é, entre o grupo de distribuições de dose calculadas com o algoritmo PBC e o grupo de distribuições de dose calculadas com o AAA.

Na análise dos dados estatísticos para o teste t avaliou-se a média, o desvio padrão, o valor t, os graus de liberdade e a significância dos dois grupos. Na avaliação dos dados com o teste Wilcoxon, registou-se as ordens positivas e negativas, os empates, o total, o valor Z e a significância das variáveis entre os grupos. Todos os valores obtidos foram transcritos para tabelas, possibilitando uma melhor visualização e interpretação imediata dos resultados.

## 4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Após a análise dos dados, procede-se à apresentação e discussão de resultados. Primeiramente realizou-se uma caracterização da amostra seleccionada. A amostra é constituída por quarenta doentes do sexo feminino, com idades compreendidas entre 31 e 82 anos, diagnosticadas com carcinoma ductal invasivo, entre grau I e II e estadiamento entre T1-2, N0, M0 (Tabela 4.1).

**Tabela 4.1** - Caraterização da amostra.

N	Média das Idades	Desvio Padrão	Diagnóstico	Estadiamento
40	57,38	11,76	Carcinoma ductal invasivo grau I-II	T1-2N0M0

De seguida serão apresentados os tempos de cálculo de dose entre o algoritmo PBC e o AAA (Tabela 4.2).

**Tabela 4.2** - Tempos de cálculo entre o algoritmo PBC e AAA.

	N	Média das Ordens	Soma das ordens	Z	Sig.	
Tempo Cálculo AAA - Tempo Cálculo PBC	Ordens negativas	4 <sup>a</sup>	3,75	15,00	-5,310	0,000
	Ordens Positivas	36 <sup>b</sup>	22,36	805,00		
	Empates	0 <sup>c</sup>				
	Total	40				

a. Tempo Cálculo AAA < Tempo Cálculo PBC

b. Tempo Cálculo AAA > Tempo Cálculo PBC

c. Tempo Cálculo AAA = Tempo Cálculo PBC

Através dos resultados obtidos verifica-se que os tempos de cálculo entre o algoritmo PBC e o AAA apresentam diferenças estatisticamente significativas ( $p=0.000$ ). Assim, identifica-se que em 10% dos casos ( $n=4$ ) o tempo de cálculo com o AAA foi inferior ao tempo de cálculo com o algoritmo PBC. Porém, nos restantes 90% dos elementos da amostra o tempo de cálculo foi superior com o AAA.

Estes resultados não estão de acordo com o mencionado no estudo de Aarup e colaboradores, uma vez que estes autores mencionam que actualmente as diferenças entre o tempo de cálculo entre o algoritmo PBC e AAA são praticamente inexistentes<sup>23</sup>. No entanto, o algoritmo PBC é bastante utilizado clinicamente porque realiza o cálculo de forma rápida<sup>33</sup>. Adicionalmente reconhece-se a impossibilidade de se utilizar clinicamente algoritmos de Monte Carlo, devido ao seu longo tempo de cálculo<sup>19-20</sup>, no entanto, o AAA apesar de se basear em simulações de Monte Carlo, é considerado um algoritmo rápido<sup>27-28</sup>.

Nas tabelas 4.3 e 4.4, podemos observar as diferenças entre o cálculo da dose com o algoritmo PBC e o AAA no que se refere à dose mínima, dose máxima, dose média e  $D_{95\%}$  no PTV, para todos os elementos da amostra.

**Tabela 4.3 - Dose mínima no PTV entre o algoritmo PBC e AAA.**

	N	Média	Desvio Padrão	t	Graus liberdade	Sig.
Dose Mínima PBC	40	12,32	11,71	-3,97	39	0,000
Dose Mínima AAA	40	13,7	12,57			

**Tabela 4.4 - Dose máxima, dose média e  $D_{95\%}$  no PTV entre o algoritmo PBC e AAA.**

	N	Média das Ordens	Soma das ordens	Z	Sig.
Dose máxima AAA - Dose máxima PBC	Ordens negativas	8 <sup>a</sup>	16,63	-3,723	0,000
	Ordens Positivas	32 <sup>b</sup>	21,47		
	Empates	0 <sup>c</sup>			
	Total	40			
Dose média AAA - Dose média PBC	Ordens negativas	14 <sup>d</sup>	16	-2,317	0,021
	Ordens Positivas	25 <sup>e</sup>	22,24		
	Empates	1 <sup>f</sup>			
	Total	40			
$D_{95\%}$ AAA - $D_{95\%}$ PBC	Ordens negativas	19 <sup>g</sup>	20,74	-0,215	0,830
	Ordens Positivas	21 <sup>h</sup>	20,29		
	Empates	0 <sup>i</sup>			
	Total	40			

a. Dose máxima AAA < Dose máxima PBC

b. Dose máxima AAA > Dose máxima PBC

c. Dose máxima AAA = Dose máxima PBC

d. Dose média AAA < Dose média PBC

e. Dose média AAA > Dose média PBC

f. Dose média AAA = Dose média PBC

g.  $D_{95\%}$  AAA <  $D_{95\%}$  PBC

h.  $D_{95\%}$  AAA >  $D_{95\%}$  PBC

i.  $D_{95\%}$  AAA =  $D_{95\%}$  PBC

Através da análise da tabela 4.3, verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas na dose mínima calculada no PTV entre os dois algoritmos avaliados ( $\rho=0.000$ ). Adicionalmente observa-se que para o PTV a média da dose mínima com o AAA é superior à média da dose mínima calculada com o PBC.

A tabela 4.4 evidencia a existência de diferenças estatisticamente significativas no cálculo da dose máxima ( $\rho=0.000$ ) e média ( $\rho=0.021$ ) para o PTV entre o algoritmo PBC e o AAA. No entanto, observa-se que para o  $D_{95\%}$  do PTV não existem diferenças estatisticamente significativas, entre os dois algoritmos ( $\rho=0.830$ ). Nesta tabela é possível identificar que 80% dos casos ( $n=32$ ) apresentam uma dose máxima no PTV maior quando é aplicado o algoritmo AAA no cálculo da dose. No entanto, apenas em

20% dos casos (n=8) a dose máxima é maior quando o cálculo é efetuado com o algoritmo PBC. A dose média para o PTV é superior com o AAA em 62,5% dos casos (n=25), superior com o algoritmo PBC em 35% dos casos (n=14) e verificou-se que a dose média é igual em 2,5% dos casos (n=1). Podemos ainda indicar que apesar de não se observar diferenças significativas para o  $D_{95\%}$  do PTV, entre os dois algoritmos, identifica-se que 47,5% dos casos apresentam uma maior dose com o PBC e em 52,5% dos casos verifica-se que o AAA calcula uma dose superior.

De uma forma geral, verifica-se que o AAA calcula uma dose mínima, média e máxima superiores para o PTV da mama quando comparado com o algoritmo PBC, sugerindo que o AAA apresenta uma maior cobertura do PTV e maior homogeneidade do que o algoritmo PBC. Estes resultados não estão de acordo com um estudo elaborado por Basran e colaboradores, porque estes autores pensam que não deverão existir inquietações relativamente à cobertura de dose no PTV, quando se pretende alterar o algoritmo PBC para o AAA, porque o AAA sobrestima a dose neste volume em cerca de 2%<sup>47</sup>. Outra investigação refere que através da análise do histograma dose-volume, para casos de mama, a cobertura do PTV demonstra ser semelhante entre os dois algoritmos<sup>40</sup>. Porém, o nosso estudo apresenta diferenças estatisticamente significativas nas doses médias e máximas calculadas para o PTV.

De seguida apresentamos na tabela 4.5 as diferenças entre o cálculo da dose com o algoritmo PBC e o AAA, relativamente à dose média, dose máxima,  $V_{60\%}$ ,  $V_{80\%}$  e  $V_{100\%}$  na pele, para os elementos da amostra.

**Tabela 4.5 - Dose média, dose máxima,  $V_{60\%}$ ,  $V_{80\%}$  e  $V_{100\%}$  na pele entre o algoritmo PBC e AAA.**

		N	Média das Ordens	Soma das ordens	Z	Sig.
Dose média AAA - Dose média PBC	Ordens negativas	0 <sup>a</sup>	0,00	0,00	-5,511	0,000
	Ordens Positivas	40 <sup>b</sup>	20,50	820,00		
	Empates	0 <sup>c</sup>				
	Total	40				
Dose máxima AAA - Dose máxima PBC	Ordens negativas	8 <sup>d</sup>	15,44	123,50	-3,851	0,000
	Ordens Positivas	32 <sup>e</sup>	21,77	696,50		
	Empates	0 <sup>f</sup>				
	Total	40				
$V_{60\%}$ AAA - $V_{60\%}$ PBC	Ordens negativas	0 <sup>g</sup>	0,00	0,00	-5,511	0,000
	Ordens Positivas	40 <sup>h</sup>	20,50	820,00		
	Empates	0 <sup>i</sup>				
	Total	40				
$V_{80\%}$ AAA - $V_{80\%}$ PBC	Ordens negativas	0 <sup>j</sup>	0,00	0,00	-5,511	0,000
	Ordens Positivas	40 <sup>k</sup>	20,50	820,00		
	Empates	0 <sup>l</sup>				
	Total	40				
$V_{100\%}$ AAA - $V_{100\%}$ PBC	Ordens negativas	5 <sup>m</sup>	10,20	51,00	-4,825	0,000
	Ordens Positivas	35 <sup>n</sup>	21,97	769,00		
	Empates	0 <sup>o</sup>				
	Total	40				

a. Dose média AAA < Dose média PBC  
b. Dose média AAA > Dose média PBC  
c. Dose média AAA = Dose média PBC  
d. Dose máxima AAA < Dose máxima PBC  
e. Dose máxima AAA > Dose máxima PBC  
f. Dose máxima AAA = Dose máxima PBC  
g.  $V_{60\%}$  AAA <  $V_{60\%}$  PBC  
h.  $V_{60\%}$  AAA >  $V_{60\%}$  PBC  
i.  $V_{60\%}$  AAA =  $V_{60\%}$  PBC  
j.  $V_{80\%}$  AAA <  $V_{80\%}$  PBC  
k.  $V_{80\%}$  AAA >  $V_{80\%}$  PBC  
l.  $V_{80\%}$  AAA =  $V_{80\%}$  PBC  
m.  $V_{100\%}$  AAA <  $V_{100\%}$  PBC  
n.  $V_{100\%}$  AAA >  $V_{100\%}$  PBC  
o.  $V_{100\%}$  AAA =  $V_{100\%}$  PBC

Na tabela 4.5 verifica-se a existência de diferenças estatisticamente significativas no cálculo da dose média ( $\rho=0.000$ ), da dose máxima ( $\rho=0.000$ ), do  $V_{60\%}$  ( $\rho=0.000$ ), do  $V_{80\%}$  ( $\rho=0.000$ ) e do  $V_{100\%}$  ( $\rho=0.000$ ) na pele, entre o algoritmo PBC e o AAA. Nesta tabela pode-se observar que em 100% dos casos (n=40) a dose média na pele é maior quando se utiliza o algoritmo AAA no cálculo da dose. Relativamente à dose máxima calculada na pele, a utilização do AAA apresenta doses superiores em 80% dos casos (n=32). Porém, apenas em 20% dos casos (n=8) a dose máxima é maior quando o cálculo é efetuado com o algoritmo PBC. A percentagem de volume calculado de pele que recebe 60% e 80% da dose é superior, em todos os casos, para o AAA. Em 87,5% dos casos (n=35), a percentagem de volume calculado de pele que recebe 100% da dose é mais elevada, quando se aplica o AAA. O algoritmo PCB mostrou apenas esta evidência em 12,5% dos casos (n=5).

Com base nestes resultados, considera-se que com a utilização do AAA, a dose na pele é mais elevada e existe um aumento do volume de pele que recebe dose, quando comparado com o algoritmo PBC. Como a dose máxima é mais elevada com o AAA, sugere-se que este algoritmo apresente pontos quentes mais elevados, em comparação com o algoritmo PBC. Por outro lado, também se observa que a dose média nesta região

é mais elevada quando se utiliza o AAA para o cálculo da dose, sugerindo a existência de uma maior homogeneidade da dose neste local, relativamente ao algoritmo PBC. Assim, verifica-se uma sobrestimação da dose na pele, do  $V_{60\%}$ ,  $V_{80\%}$  e  $V_{100\%}$  quando o AAA é aplicado para o cálculo da dose.

De acordo com um estudo realizado por Yoo e colaboradores, para casos clínicos de mama, o algoritmo PBC subestima a dose na região de *build-up*, quando comparado com o AAA<sup>40</sup>. Este estudo refere que a pele apresenta um efeito de *build-up* menor nos planeamentos realizados com o AAA, comparativamente às distribuições calculadas com o algoritmo PBC<sup>40</sup>. Os mesmos autores referem que entre os dois algoritmos, o grau de diferença de dose na pele foi de 20% a 30%. Num outro estudo realizado com um fantoma sólido de água verificou-se que a dose de entrada nos primeiros 3-4mm era subestimada com o algoritmo PBC<sup>49</sup>. Por outro lado, Josefsson no seu estudo menciona que o AAA calcula uma dose maior na pele para campos tangenciais utilizados na mama, quando comparado com o algoritmo PBC<sup>24</sup>.

Na tabela 4.6 podemos observar as diferenças entre o cálculo da dose com o algoritmo PBC e o AAA no que se refere à dose média, dose máxima,  $V_{10\%}$ ,  $V_{20\%}$  e  $V_{30\%}$  no pulmão ipsilateral para os elementos da amostra.

**Tabela 4.6 - Dose média, dose máxima,  $V_{10\%}$ ,  $V_{20\%}$  e  $V_{30\%}$  no pulmão ipsilateral entre o algoritmo PBC e AAA.**

	N	Média das Ordens	Soma das ordens	Z	Sig.
Dose média AAA - Dose média PBC	Ordens negativas	0 <sup>a</sup>	0,00	-5,511	0,000
	Ordens Positivas	40 <sup>b</sup>	20,50		
	Empates	0 <sup>c</sup>			
	Total	40			
Dose máxima AAA - Dose máxima PBC	Ordens negativas	37 <sup>d</sup>	21,70	-5,282	0,000
	Ordens Positivas	3 <sup>e</sup>	5,67		
	Empates	0 <sup>f</sup>			
	Total	40			
$V_{10\%}$ AAA - $V_{10\%}$ PBC	Ordens negativas	0 <sup>g</sup>	0,00	-5,511	0,000
	Ordens Positivas	40 <sup>h</sup>	20,50		
	Empates	0 <sup>i</sup>			
	Total	40			
$V_{20\%}$ AAA - $V_{20\%}$ PBC	Ordens negativas	0 <sup>j</sup>	0,00	-5,511	0,000
	Ordens Positivas	40 <sup>k</sup>	20,50		
	Empates	0 <sup>l</sup>			
	Total	40			
$V_{30\%}$ AAA - $V_{30\%}$ PBC	Ordens negativas	0 <sup>m</sup>	0,00	-5,511	0,000
	Ordens Positivas	40 <sup>n</sup>	20,50		
	Empates	0 <sup>o</sup>			
	Total	40			

a. Dose média AAA < Dose média PBC

b. Dose média AAA > Dose média PBC

c. Dose média AAA = Dose média PBC

d. Dose máxima AAA < Dose máxima PBC

e. Dose máxima AAA > Dose máxima PBC

f. Dose máxima AAA = Dose máxima PBC

g.  $V_{10\%}$  AAA <  $V_{10\%}$  PBC

h.  $V_{10\%}$  AAA >  $V_{10\%}$  PBC

i.  $V_{10\%}$  AAA =  $V_{10\%}$  PBC

j.  $V_{20\%}$  AAA <  $V_{20\%}$  PBC

k.  $V_{20\%}$  AAA >  $V_{20\%}$  PBC

l.  $V_{20\%}$  AAA =  $V_{20\%}$  PBC

m.  $V_{30\%}$  AAA <  $V_{30\%}$  PBC

n.  $V_{30\%}$  AAA >  $V_{30\%}$  PBC

o.  $V_{30\%}$  AAA =  $V_{30\%}$  PBC

Através da análise da tabela 4.6, verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas na dose média ( $\rho=0.000$ ), dose máxima,  $V_{10\%}$  ( $\rho=0.000$ ),  $V_{20\%}$  ( $\rho=0.000$ ) e  $V_{30\%}$  ( $\rho=0.000$ ) calculada no pulmão ipsilateral entre os dois algoritmos avaliados. Através dos resultados obtidos identifica-se que em todos os casos avaliados, a dose média, o  $V_{10\%}$ , o  $V_{20\%}$  e o  $V_{30\%}$  demonstram ter valores superiores com o AAA. Nesta tabela também podemos observar que em 92,5% dos casos ( $n=37$ ) a dose máxima é maior quando calculada com o algoritmo PBC, comparativamente ao AAA. Por outro lado, apenas em 7,5% dos casos ( $n=7$ ) a dose calculada com o AAA é mais elevada do que com o algoritmo PBC. Estes resultados vão ao encontro do estudado por Josefsson, porque este autor menciona que a dose máxima absorvida pelo pulmão é 10% menor, quando comparada com o algoritmo PBC<sup>24</sup>. Podemos sugerir que como a dose máxima do pulmão é maior com o algoritmo PBC, o cálculo da dose com o AAA poderá apresentar pontos quentes com valores menores. De acordo com Yoo e colaboradores, a dose média do pulmão também é mais elevada quando se utiliza o algoritmo AAA<sup>40</sup>, podendo isto indicar que existe uma maior homogeneidade de dose nesta região com este algoritmo.

No caso de tumores de mama, um estudo sugere que não existem grandes diferenças no cálculo de dose no pulmão, utilizando o algoritmo PBC ou o AAA<sup>47</sup>, no entanto, o nosso estudo apresenta diferenças estatisticamente significativas no cálculo deste volume. Existe evidência científica que comprova que o algoritmo PBC não prevê com precisão a dose calculada no pulmão<sup>37</sup>, sendo que este algoritmo tende a sobrestimar a dose nesta região<sup>38,40-41</sup>.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Após a realização deste estudo e de forma a responder às questões de investigação anteriormente expostas, podemos mencionar que o AAA apresentou um tempo de cálculo superior ao algoritmo PBC, porém considerou-se aceitável para uma aplicação diária no serviço estudado. De forma geral, a dose no PTV calculada com o AAA mostrou ser tendencialmente superior comparativamente ao algoritmo PBC. O AAA também tende a sobrestimar a dose na pele e no pulmão ipsilateral, embora apenas se verifique uma sobrestimação do algoritmo PBC na dose máxima calculada para o pulmão ipsilateral. Adicionalmente, esta investigação demonstra que o AAA calcula uma dose mínima, média e máxima superiores para o PTV da mama quando comparado com o algoritmo PBC, permitindo sugerir que o AAA apresenta uma maior cobertura do PTV e maior homogeneidade quando comparado com o algoritmo PBC. Quando se calculou a dose com o AAA, a dose na pele foi mais elevada e observou-se um aumento do volume de pele que recebeu dose, quando comparado com o algoritmo PBC. Assim, sugere-se que este algoritmo manifesta pontos quentes mais elevados, em comparação com o algoritmo PBC. Também se observou uma dose média mais elevada, nesta região, quando se utiliza o AAA para o cálculo da dose, sugerindo a existência de uma maior homogeneidade da dose neste local, relativamente ao algoritmo PBC. Em relação ao pulmão ipsilateral, verificou-se que a dose máxima do pulmão foi maior com o algoritmo PBC, sugerindo que o cálculo da dose com o AAA poderá apresentar pontos quentes com valores menores de dose. Observou-se que a dose média do pulmão mostrou ser mais elevada quando se utiliza o algoritmo AAA, podendo isto indicar que existe uma maior homogeneidade de dose nesta região com este algoritmo.

De acordo com o exposto e uma vez que se verificaram diferenças no cálculo entre os dois algoritmos, sugere-se o aprofundamento deste estudo a uma amostra mais ampla com a utilização de medições experimentais *in vivo* a todos os doentes com tumores de mama do serviço de radioterapia do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, EPE. Como futuras investigações, pensa-se que seria curioso desenvolver um novo algoritmo baseado em simulações de Monte Carlo, especialmente para o cálculo da dose em tumores de mama.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Paulinelli RR, Freitas Júnior R, Curado MP, Souza AA. A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade [Breast cancer in Goiás, in Brazil and in the world: current incidence and mortality rates]. *Rev Bras Saúde Mater Infant* [Internet]. 2003 [cited 2012 Jan 4];3(1):17-24. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v3n1/a04v03n1.pdf>. Portuguese.
2. Globocan. Breast cancer incidence and mortality worldwide in 2008 [Internet]. Lyon: IARC; 2010 [cited 2012 Jan 12]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>.
3. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveaux P, Lesec'h JM, et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2001 [cited 2012 Jan 12];70(2):137-43. Available from: <http://www.springerlink.com/content/q7tm741k764k4w29/fulltext.pdf>. English.
4. Sasco AJ. Breast cancer and environment. *Horm Res* [Internet]. 2003 [cited 2012 Feb 2];60 Suppl 3:50. Available from: <http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?DOI=74500&typ=pdf>. English.
5. Bastos J, Barros H, Lunet N. Breast cancer mortality trend in Portugal (1955-2002) [Breast cancer mortality trend in Portugal (1955-2002)]. *Acta Med Port* [Internet]. 2007 [cited 2012 Jan 25];20(2):139-44. Available from: <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2007-20/2/139-144.pdf>. Portuguese.
6. International Agency for Research on Cancer. Cancer in Portugal [Internet]. Lyon: IARC; 2000 [cited 2012 Mar 1]. ISBN 92-832-2420-5. Available from: [http://www.ror-sul.org.pt/Biblioteca/Lists/ListaBiblioteca/Attachments/10/Cancro\\_em\\_Portugal.pdf](http://www.ror-sul.org.pt/Biblioteca/Lists/ListaBiblioteca/Attachments/10/Cancro_em_Portugal.pdf).
7. Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas. Recomendações nacionais para o diagnóstico e tratamento do cancro da mama/09 [Internet]. Lisboa: Alto Comissariado da Saúde; 2009 [cited 2012 Jan 12]. Available from: [http://www.acs.min-saude.pt/files/2009/09/acs\\_cancro-mama\\_low.pdf](http://www.acs.min-saude.pt/files/2009/09/acs_cancro-mama_low.pdf).

8. Ercan T, Igdem 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. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2010 [cited 2012 Dec 9];28(4):283-9. Available from: <http://www.springerlink.com/content/706782h28187u688/fulltext.pdf>. English.
9. Iqbal N, Barrett-Lee P. Breast. In Hanna L, Crosby T, Macbeth F, editors. *Practical clinical oncology*. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 190-213. ISBN 978-0-521-61816-8.
10. Sasaoka M, Futami T. Dosimetric evaluation of whole breast radiotherapy using field-in-field technique in early-stage breast cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2012 Dec 9];16(3):250-6. Available from: <http://www.springerlink.com/content/371437j3h4155v13/fulltext.pdf>. English.
11. Lee JW, Hong S, Choi KS, Kim YL, Park BM, Chung JB, et al. Performance evaluation of field-in-field technique for tangential breast irradiation. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(2):158-63.
12. Borghero YO, Salehpour M, McNeese MD, Stovall M, Smith SA, Johnson J, et al. Multileaf field-in-field forward-planned intensity-modulated dose compensation for whole-breast irradiation is associated with reduced contralateral breast dose: a phantom model comparison. *Radiother Oncol* [Internet]. 2007 [cited 2012 Dec 15];82(3):324-8. Available from: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MIimg&\\_imagekey=B6TBY-4MHPH9X-1-5&\\_cdi=5155&\\_user=6563152&\\_pii=S0167814006005366&\\_origin=gateway&\\_coverDate=03%2F31%2F2007&\\_sk=999179996&view=c&wchp=dGLbVzW-zSkWb&md5=db79cb5140b85496cc9f1ecfa62e2bd7&ie=/sdarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6TBY-4MHPH9X-1-5&_cdi=5155&_user=6563152&_pii=S0167814006005366&_origin=gateway&_coverDate=03%2F31%2F2007&_sk=999179996&view=c&wchp=dGLbVzW-zSkWb&md5=db79cb5140b85496cc9f1ecfa62e2bd7&ie=/sdarticle.pdf). English.
13. Ronde HS, Hoffmann L. Validation of Varian's AAA algorithm with focus on lung treatments. *Acta Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2012 Mar 2];48:209-15. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/02841860802287108>. English.
14. Healy BJ, Murry RL. Testing of a treatment planning system with beam data from IAEA TECDOC 1540. *J Med Phys* [Internet]. 2011 [cited 2012 Feb 20];36(2):107-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119951/>. English.

15. Bragg CM, Conway J. Dosimetric verification of the anisotropic analytical algorithm for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* [Internet]. 2006 [cited 2012 Oct 17];81(3):315-23. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814006005664#>. English.
16. Baptista CG. Correções de Heterogeneidades para Feixes de Fotões de 6MeV: Comparações com Algoritmos de Cálculo e Medidas com TLD [dissertation]. Curitiba: Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2009 [cited 2012 Oct 4]. Available from: [http://files.dirppg.ct.utfpr.edu.br/cpgei/Ano\\_2009/dissertacoes/CPGEI\\_Dissertacao\\_509\\_2009.pdf](http://files.dirppg.ct.utfpr.edu.br/cpgei/Ano_2009/dissertacoes/CPGEI_Dissertacao_509_2009.pdf).
17. Korhonen L. Methods for Dose Calculation and Beam Characterization in External Photon Beam Radiotherapy [thesis]. Helsinki: Helsinki University of Technology; 2009 [cited 2012 Oct 5]. Available from: <http://lib.tkk.fi/Diss/2009/isbn9789522481740/isbn9789522481740.pdf>.
18. Ahnesjö A, Aspradakis MM. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol* [Internet]. 1999 [cited 2012 Nov 29];44:R99-R155. Available from: <http://wenku.baidu.com/view/9fa6d0946bec0975f465e2e3.html>. English.
19. Ono K, Endo S, Tanaka K, Hoshi M, Hirokawa Y. Dosimetric verification of the anisotropic analytical algorithm in lung equivalent heterogeneities with and without bone equivalent heterogeneities. *Med Phys* [Internet]. 2010 [cited 2012 Oct 10];37(8):4456-63. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2927693/pdf/MPHYA6-000037-004456\\_1.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2927693/pdf/MPHYA6-000037-004456_1.pdf). English.
20. Esch AV, Tillikainen L, Pyykkonen J, Tenhunen M, Helminen H, Siljamäki S, Alakuijala J, pausco M, Iori M, Huyskens DP. Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Med Phys* [Internet]. 2006 [cited 2012 Oct 3];33(11):4130-48. Available from: [http://online.medphys.org/resource/1/mphysa6/v33/i11/p4130\\_s1?isAuthorized=no](http://online.medphys.org/resource/1/mphysa6/v33/i11/p4130_s1?isAuthorized=no). English.
21. Vanderstraeten B. Biologically conformal radiation therapy and Monte Carlo dose calculations in the clinic [thesis]. Gent: Gent University; 2007 [cited 2012 Oct 5].

- Available from:  
<http://www.ugent.be/ge/mbw/nl/onderzoek/stralingenrepair/phdbarbara.pdf>.
22. Oelfke U, Scholz C. Dose Calculation Algorithms. In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu AL, editors. *New Technologies in Radiation Oncology*. Germany: Springer-Berlag Berlin Heidelberg; 2006. p. 187-96.
23. Aarup LR, Nahum AE, Zacharatos C, Juhler-Nottrup T, Knöös T, Nyström H, Specht L, Wieslander E, Korreman SS. The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: Implications for tumor coverage. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2012 Oct 27];91(3):405-14. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814009000358#>. English.
24. Josefsson A. Evaluation of the Anisotropic Analytic Algorithm (AAA) for 6MV photon energy [dissertation]. Göteborg: Göteborg University; 2008 [cited 2012 Oct 30]. Available from:  
[http://www.radfys.gu.se/digitalAssets/1044/1044950\\_Anders\\_Josefsson.pdf](http://www.radfys.gu.se/digitalAssets/1044/1044950_Anders_Josefsson.pdf).
25. Nilsson E. Evaluation of the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) in lung tumours for 6 MV photon energy [dissertation]. Göteborg: Göteborg University; 2009 [cited 2012 Oct 30]. Available from:  
[http://www.radfys.gu.se/digitalAssets/1273/1273106\\_Evaluation\\_of\\_the\\_AAA.pdf](http://www.radfys.gu.se/digitalAssets/1273/1273106_Evaluation_of_the_AAA.pdf).
26. Breitman K, Rathee S, Newcomb C, Murray B, Robinson D, Field C, Warkentin H, Connors S, MacKenzie M, Dunscombe P, Fallone G. Experimental validation of the Eclipse AAA algorithm. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2007 [cited 2012 Oct 8];8(2):76-92. Available from:  
<http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view/2350/1200>. English.
27. Sievinen J, Ulmer W, Kaissl W. AAA Photon Dose Calculation Model in Eclipse™ [Internet]. Varian Medical Systems; [cited 2012 Oct 29]. Available from:  
[http://www.rtsalon.cn/upload/RTsalon\\_p\\_3218\\_2.pdf](http://www.rtsalon.cn/upload/RTsalon_p_3218_2.pdf).
28. Hasenbalg F, Neuenschwander, Mini R, Born EJ. Collapsed cone convolution and analytical anisotropic algorithm dose calculations compared to VMC++ Monte Carlo simulations in clinical cases. *Phys Med Biol* [Internet]. 2007 [cited 2012 Sep 7];52(13):3679-91. Available from: [http://iopscience.iop.org/0031-9155/52/13/002/pdf/0031-9155\\_52\\_13\\_002.pdf](http://iopscience.iop.org/0031-9155/52/13/002/pdf/0031-9155_52_13_002.pdf). English.

29. Silva LFO, Batista DVS, Fortes SS. Testes Dosimétricos do Algoritmo Analítico Anisotrópico Implementado no Sistema de Planejamento Eclipse/Varian. *Rev Bras Fis Med* [Internet]. 2010 [cited 2012 Oct 29];4(1):31-5. Available from: [http://www.abfm.org.br/rbfm/publicado/RBFMv4n1\\_p31-5.pdf](http://www.abfm.org.br/rbfm/publicado/RBFMv4n1_p31-5.pdf). English.
30. Gagné IM, zavgorodni S. Evaluation of the analytical anisotropic algorithm in a extreme water-lung interface phantom using Monte Carlo dose calculations. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2007 [cited 2012 Oct 8];8(1). Available from: <http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view/2324/1144>. English.
31. Fogliata A, Nicolini G, Vanetti E, Clivio A, Cozzi L. Dosimetric validation of the anisotropic analytical algorithm for photon dose calculation: fundamental characterization in water. *Phys Med Biol* [Internet]. 2006 [cited 2012 Nov 3];51(6):1421-38. Available from: [http://iopscience.iop.org/0031-9155/51/6/004/pdf/0031-9155\\_51\\_6\\_004.pdf](http://iopscience.iop.org/0031-9155/51/6/004/pdf/0031-9155_51_6_004.pdf). English.
32. Bragg CM, Wingate K, Conway J. Clinical implications of the anisotropic analytical algorithm for IMRT treatment planning and verifications. *Radiother Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2012 Nov 17];88(2):276-84. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814008000480#>. English.
33. Trindade BM. Remodelagem do Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Métodos Estocásticos . *SISCODES* [thesis]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2011 [cited 2012 Oct 5]. Available from: [https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.bibliotecadigital.ufmg.br%2Fdspace%2Fbits\\_tream%2Fhandle%2F1843%2FMBAM-8FUJ9Q%2Ftese\\_brunomachadotrindade\\_ci\\_nt\\_cnucleares.pdf%3Fsequence%3D1&ei=soDTUJvBD5OChQeBr4CYBQ&usg=AFQjCNHnRHsoAj8uVEx1HkkjJO2k6wZQMg](https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.bibliotecadigital.ufmg.br%2Fdspace%2Fbits_tream%2Fhandle%2F1843%2FMBAM-8FUJ9Q%2Ftese_brunomachadotrindade_ci_nt_cnucleares.pdf%3Fsequence%3D1&ei=soDTUJvBD5OChQeBr4CYBQ&usg=AFQjCNHnRHsoAj8uVEx1HkkjJO2k6wZQMg).
34. Fogliata A, Nicolini G, Vanetti E, Clivio A, Winkler P, Cozzi L. The impact of photon dose calculation algorithms on expected dose distributions in lungs under different respiratory phases. *Phys Med Biol* [Internet]. 2008 [cited 2012 Oct 20];53:2375-90. Available from: [http://iopscience.iop.org/0031-9155/53/9/011/pdf/0031-9155\\_53\\_9\\_011.pdf](http://iopscience.iop.org/0031-9155/53/9/011/pdf/0031-9155_53_9_011.pdf). English.

35. Carolan MG. Pencil Beam Dose Calculation Algorithm [Internet]. Illawarra: Illawarra Cancer Care Center; 2010 [cited 2012 Dec 18]. Available from: <http://radonc.wdfiles.com/local--files/pencil-beam-algorithm/PencilBeamDoseCalculationAlgorithm.pdf>.
36. Ottosson RO, Karlsson A, Behrens CF. Pareto front analysis of 6 and 15 MV dynamic IMRT for lung cancer using pencil beam, AAA and Monte Carlo. *Phys Med Biol* [Internet]. 2010 [cited 2012 Mar 11];55:4521-33. Available from: [http://iopscience.iop.org/0031-9155/55/16/S07/pdf/0031-9155\\_55\\_16\\_S07.pdf](http://iopscience.iop.org/0031-9155/55/16/S07/pdf/0031-9155_55_16_S07.pdf). English.
37. Krieger T, Sauer AO. Monte Carlo – versus pencil beam-/collapsed-cone-dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Phys Med Biol* [Internet]. 2005 [cited 2012 Apr 8];50:859-68. Available from: [http://iopscience.iop.org/0031-9155/50/5/010/pdf/0031-9155\\_50\\_5\\_010.pdf](http://iopscience.iop.org/0031-9155/50/5/010/pdf/0031-9155_50_5_010.pdf). English.
38. Dobler B, Walter C, Knopf A, Fabri D, Loeschel R, Polednik M, Schneider F, Wenz F, Lohr F. Optimization of extracranial stereotactic radiation therapy of small lung lesions using accurate dose calculation algorithms. *Radiat Oncol* [Internet]. 2006 [cited 2012 Feb 12];1:1-11. Available from: <http://www.ro-journal.com/content/pdf/1748-717X-1-45.pdf>. English.
39. Panettieri V, Wennberg B, Gagliardi G, Duch MA, Ginjaume M, Lax I. SBRT of lung tumours: Monte Carlo simulation with PENELOPE of dose distributions including respiratory motion and comparison with different treatment planning systems. *Phys Med Biol* [Internet]. 2007 [cited 2012 Sep 14];52(14):4265-81. Available from: [http://iopscience.iop.org/0031-9155/52/14/016/pdf/0031-9155\\_52\\_14\\_016.pdf](http://iopscience.iop.org/0031-9155/52/14/016/pdf/0031-9155_52_14_016.pdf). English.
40. Yoo S, Wu Q, O'Daniel J, Horton J, Yin F. Comparison of 3D conformal breast radiation treatment plans using the anisotropic analytical algorithm and pencil beam convolution algorithm. *Radiother Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2012 Oct 15];103(2):172-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814012000138#>. English.
41. Seppala J, Suilamo S, Kulmala J, Mali P, Minn H. A dosimetric phantom study of the dose accuracy and build-up effects using IMRT and RapidArc in stereotactic irradiation of lung tumours. *Radiat Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2012 May

- 28];7(79):1-10. Available from: <http://www.ro-journal.com/content/pdf/1748-717X-7-79.pdf>. English.
42. Hansen AT, Petersen JB, Hoyer M, Christensen JJ. Comparison of two dose calculation methods applied to extracranial stereotactic radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2012 Oct 29];77(1):96-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814005004184>. English.
43. Cattaneo GM, Dell'Oca I, Broggi S, Fiorino C, Perna L, Pasetti M, Sangalli G, Muzio N, Fazio F, Calandrino R. Treatment planning comparison between conformal radiotherapy and helical tomotherapy in the case of locally advanced-stage NSCLC. *Radiother Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2012 Nov 17];88(3):310-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814008003332#>. English.
44. Herman TDLF, Hibbitts K, Herman T, Ahmad S. Evaluation of pencil beam convolution and anisotropic analytical algorithms in stereotactic lung irradiation. *J Med Phys* [Internet]. 2011 [cited 2012 Sep 17];36(4):234-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249735/>. English.
45. Kan MWK, Cheung JYC, Leung LHT, Lau BMF, Yu PKN. The accuracy of dose calculations by anisotropic analytical algorithms for stereotactic radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Phys Med Biol* [Internet]. 2011 [cited 2012 Oct 8];56:397-413. Available from: [http://iopscience.iop.org/0031-9155/56/2/008/pdf/0031-9155\\_56\\_2\\_008.pdf](http://iopscience.iop.org/0031-9155/56/2/008/pdf/0031-9155_56_2_008.pdf). English.
46. Hoffmann L. Implementation and experimental validation of the high dose rate stereotactic treatment mode at Varian accelerators. *Acta Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2012 Jun 5];48:201-8. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/02841860802279733>. English.
47. Basran PS, Zagorodni S, Berrang T, Olivotto I, Beckham W. The impact of dose calculation algorithms on partial and whole breast radiation treatment plans. *Radiat Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2012 Oct 6];5:1-9. Available from: <http://www.ro-journal.com/content/pdf/1748-717X-5-120.pdf>. English.

48. Aird E, Conway J. CT simulation for radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* [Internet]. 2002 [cited 2012 Dec 14];75:937-49. Available from: <http://bjr.birjournals.org/cgi/reprint/75/900/937> English.
49. Chakarova R, Gustafsson M, Bäck A, Drugge N, Palm A, Lindberg A, Berglund M. Superficial dose distribution in breast for tangential radiation treatment, Monte Carlo evaluation of Eclipse algorithms in case of phantom and patient geometries. *Radiother Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2012 Dec 18];102(1):102-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016781401100332X>. English.
50. Panettieri V, Barsoum P, Westermark M, Brualla L, Lax I. AAA and PBC calculation accuracy in the surface build-up region in tangential beam treatments. Phantom and breast case study with the Monte Carlo code PENELOPE. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2012 Sep 23];93(1):94-101. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814009002400#>. English.
51. Zackrisson B, Arevärn M, Karlsson M. Optimized MLC-beam arrangements for tangential breast irradiation. *Radiother Oncol*. 2000;54(3):209-12.
52. Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. Dosimetric comparison of intensity modulated radio therapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2012 Dec 09];53(1):92-9. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1754-9485.2009.02043.x/pdf>. English.
53. Murthy KK, Sivakumar SS, Davis CA, Ravichandran R, El Ghamrawy K. Optimization of dose distribution with multi-leaf collimator using field-in-field technique for parallel opposing tangential beams of breast cancers. *J Med Phys* [Internet]. 2008 [cited 2012 Dec 9];33(2):60-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2772025/?tool=pubmed>. English.
54. Pili G, Grimaldi L, Fidanza C, Florio ET, Petruzelli 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.
55. Fortin MF. O processo de investigação: da concepção à realização (1ª ed.). Loures: Lusociência; 1999.

56. Lakatos E, Marconi M. Técnicas de pesquisa (3ª ed.). São Paulo: Atlas; 1996.
57. Gil A. Como elaborar projectos de pesquisa (3ª ed.). São Paulo: Editora Atlas; 1996.
58. Sampieri RH, Collado CF, Lucio PB. Metodologia de pesquisa. São Paulo: McGraw-Hill; 2006.
59. Fortin MF, Côté J, Filion F. Fundamentos e etapas do processo de investigação. Loures: Lusodidacta; 2006.
60. Hicks CM. Métodos de investigação para terapeutas clínicos (3ª ed.). Loures: Lusociência; 2006.
61. Silvério M. Processos de pesquisa em “marketing”. Évora: Universidade Évora; 2003.