



Registo Deformável de Imagem em Planeamento de Radioterapia usando o *software Velocity AI - CT versus CBCT*

Ana Rita Tavares Sobrosa

Departamento de Física

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica

Coimbra, Julho de 2013



Universidade de Coimbra
Faculdade de Ciências e Tecnologias
Departamento de Física

Registo Deformável de Imagem em Planeamento de Radioterapia usando o *software Velocity AI – CT versus CBCT*

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em
Engenharia Biomédica na Especialidade de Imagem e Radiação

Autor

Ana Rita Tavares Sobrosa

Orientadores

Josefina Mateus

Serviço de Física Médica, IPOCFG, EPE, Coimbra, Portugal

Paulo Crespo

LIP, Departamento de Física, Universidade de Coimbra, Portugal

Supervisora

Maria do Carmo Lopes

Serviço de Física Médica, IPOCFG, EPE, Coimbra, Portugal

I3N, Departamento de Física da Universidade de Aveiro, Portugal

Serviço de Física Médica, IPOCFG, E.P.E.



**Serviço de Física Médica e Serviço de
Radioterapia, IPOCFG, E.P.E., I3N-DF, UA**

Coimbra, Julho de 2013

Aos meus pais e irmão.

AGRADECIMENTOS

A dissertação que aqui se apresenta só foi possível graças à colaboração e apoio de algumas pessoas, às quais não posso deixar de prestar o meu reconhecimento.

As primeiras palavras de agradecimento vão para a supervisora Doutora Maria do Carmo Lopes, por ter proposto este projeto tendo permitido enriquecer o meu conhecimento científico e ainda pela sua disponibilidade e atenção ao longo de todo o projeto.

Pela orientação, apoio contínuo e pela amizade demonstrada, dirijo à Engenheira Física Josefina Mateus a minha grata admiração e sincero obrigado.

Agradeço à Doutora Brígida Ferreira pela sua constante presença e orientação dada neste projeto, sem a qual o trabalho teria sido mais árduo.

Não podia deixar também de agradecer à radioncologista Dr.^a Leila Khouri pela ajuda essencial na análise dos resultados e aprovação clínica.

Um obrigado ao Engenheiro Físico Tiago Ventura pela ajuda prestada ao longo de todo o trabalho.

Tenho a agradecer ao orientador Doutor Paulo Crespo pela disponibilidade prestada.

Um agradecimento especial ao Coordenador do Curso, o Professor Miguel Morgado, pela colaboração na concretização deste projeto.

Cabe ainda um agradecimento ao Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E (IPOCFG, E.P.E.) por abrir uma nova porta a futuros Engenheiros Biomédicos.

Quero também dirigir uma palavra de apreço aos meus familiares mais próximos, por todo o carinho e apoio dado ao longo da minha vida.

Ao meu irmão, por me ajudar e apoiar em momentos mais difíceis, um grande obrigado.

Um agradecimento aos meus colegas e amigos da faculdade por terem estado ao meu lado nos bons e maus momentos. Por todas as vivências que me proporcionaram nestes cinco anos de curso, um grande e sincero obrigado.

RESUMO

O tratamento do carcinoma de cabeça e pescoço é atualmente uma área de extrema importância oncológica e de intensa investigação. Durante o tratamento de Radioterapia os doentes podem sofrer alterações anatómicas significativas. As principais causas apontadas para este facto são a perda de peso e redução tumoral, estando fundamentalmente relacionadas com os efeitos da radiação. Estas alterações podem trazer consequências na dose administrada, como é o caso do aumento de dose nos órgãos de risco.

Este projeto assenta no estudo do registo deformável de imagens em Radioterapia, tendo como base o uso do *software* de tratamento de imagens *Velocity AI 2.7*, para casos de tumores de cabeça e pescoço. Pretende-se testar as capacidades deste *software*, perceber quais as suas potencialidades e limitações e ainda apreciar a qualidade da deformação volumétrica de estruturas localizadas na região de cabeça e pescoço.

Os objetivos deste trabalho dividem-se em duas fases distintas. Numa primeira fase pretende-se estabelecer um protocolo de procedimentos que garanta a reprodutibilidade do algoritmo de deformação do *Velocity AI*. Para tal é inspecionado o comportamento do registo deformável em imagens de Tomografia Computorizada adquiridas antes da primeira sessão de tratamento – a CT de planeamento - e a meio do mesmo – a CT de controlo. A análise dos resultados inclui a visualização das estruturas deformadas e posterior validação clínica.

Posteriormente, numa segunda fase, pretende-se investigar a aplicabilidade clínica das imagens *Cone-Beam CT* utilizando o protocolo estabelecido em imagens CT. As imagens *Cone-Beam CT* são adquiridas diariamente antes de cada sessão de tratamento para verificação do posicionamento do doente.

Com o auxílio do Sistema de Planeamento *Oncentra® 4.1* é calculada a distribuição de dose 3D nas imagens *Cone-Beam CT*. No *Velocity AI*, com base nesta informação estuda-se a possibilidade de criar alertas volumétricos a partir de uma simples análise de variação de volume de algumas estruturas, com o objetivo de indicarem variações inaceitáveis de dose.

Com estes estudos provou-se que o *software Velocity AI* é uma ferramenta útil na área de Radioterapia, principalmente na deformação volumétrica de estruturas. A utilização das imagens *Cone-Beam CT* mostrou que permitem alertar para situações de sobredosagem, especialmente no caso da medula que é uma estrutura de risco crítica.

Palavras-chave: Radioterapia; IMRT; Registo deformável; *Cone-Beam CT*; *Velocity AI 2.7*.

ABSTRACT

The treatment of carcinoma of the head and neck is currently an area of extreme importance in oncology and intensive research. During Radiotherapy, patients may suffer significant anatomical changes. The main causes for this fact are the weight loss and reduction in tumor which are primarily related to the effects of radiation. These changes may have consequences on dose, such as the increasing of dose on organs at risk.

This project is based on the study of deformable registration of images in Radiotherapy, based on the use of image processing software Velocity AI 2.7, in cases of tumors of the head and neck. It aims to test the capabilities of this software, realize its potentialities and limitations and also assess the quality of volumetric deformation of structures in the head and neck region.

The objectives of this study are divided into two distinct phases. In a first stage, a protocol procedure is established to ensure the reproducibility of the deformation algorithm Velocity AI. In order to accomplish this, the behavior in deformable registration of CT images acquired before the first treatment session is examined - the CT planning - and in the middle of it - the CT control. The analysis includes the visualization of deformed structures and subsequent clinical validation.

Subsequently, in a second phase, we intend to investigate the clinical applicability of Cone-Beam CT images using the protocol established for CT images. The Cone-Beam CT images are daily acquired before each treatment session in order to verify the positioning of the patient.

With the aid of the Treatment Planning System Oncentra® 4.1, the dose distribution is calculated in 3D Cone-Beam CT images. In Velocity AI, based on this information, the possibility of creating volumetric alerts from a simple analysis of volume variation of some structures is studied, in order to indicate unacceptable dose variations.

These studies have proven that the software Velocity AI is a useful tool in the field of Radiotherapy, particularly in the volumetric deformation of structures. The use of Cone-Beam CT images showed that they can warn overdosage situations, especially in the case of spinal cord, which is a critical risk structure.

Keywords: Radiotherapy, IMRT; Deformable registration; Cone-Beam CT; Velocity AI 2.7.

CONTEÚDO

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Conteúdo	iv
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Gráficos	x
Acrónimos e Siglas	xi
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	1
1.1. Enquadramento Teórico	1
1.2. Motivação e Objetivos	1
1.3. Organização da Dissertação	3
CAPÍTULO 2 – RADIOTERAPIA	4
2.1. Breve Introdução e Evolução	4
2.2. <i>Workflow</i> de um Tratamento	5
2.2.1. Consulta Inicial	6
2.2.2. Planeamento	6
2.2.2.1. Imobilização e Aquisição de Imagens	6
2.2.2.2. Delineamento de Volumes	7
2.2.2.3. Prescrição de Dose	8
2.2.2.4. Dosimetria Clínica	9
2.2.3. Tratamento	12
2.2.4. <i>Follow-up</i>	12
2.3. IMRT – Radioterapia com Intensidade Modulada	13
2.3.1. Introdução à Técnica	13
2.3.2. Unidade de Tratamento	14
2.3.3. Aspetos Positivos e Dificuldades	16
2.4. IGRT – Radioterapia Guiada por Imagem	17
2.5. ART - Radioterapia Adaptativa	18
2.6. Estado da Arte	19

CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1. Tumores de Cabeça e Pescoço	22
3.1.1. Procedimento de um Tratamento	23
3.1.2. Caracterização da Amostra de Doentes	25
3.2. Acelerador Utilizado	25
3.3. Sistema de Planeamento	26
3.4. <i>Software</i> de Registo Deformável	27
3.5. Registo Deformável em Imagens CT	31
3.5.1. Reprodutibilidade do Algoritmo	32
3.5.2. Influência da ROI na Deformação de Estruturas	33
3.5.3. Influência da Aplicação de Filtros na Deformação de Estruturas	34
3.5.4. Estudos em Fantomas	35
3.6. Registo Deformável em Imagens MV-CBCT	37
3.6.1. Registo entre a CT Planeamento e o MV-CBCT correspondente	37
3.6.2. Deformação Volumétrica de Estruturas	38
3.6.3. Dose Calculada no <i>Oncentra</i> ® 4.1	39
3.6.4. Testes de Sensibilidade	39
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1. Imagens CT	41
4.1.1. Influência da ROI na Deformação de Estruturas	41
4.1.2. Influência da Aplicação de Filtros na Deformação de Estruturas	42
4.1.3. Apresentação Gráfica da Variação Volumétrica	44
4.1.4. Estudos em Fantomas	48
4.2. Imagens MV-CBCT	49
4.2.1. Análise Visual das Estruturas Deformadas	49
4.2.2. Análise da Variação Volumétrica	49
4.2.3. Análise da Variação Dosimétrica	54
4.2.4. Teste de Sensibilidade da Variação Volumétrica relativamente à Dose na Medula	59
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO	63

APÊNDICES

APÊNDICE I – DEFORMAÇÃO DE VOLUMES EM IMAGENS CT	64
APÊNDICE II – ESTUDO EM FANTOMA ANTROPOMÓRFICO	66
APÊNDICE III – DEFORMAÇÃO DE VOLUMES EM IMAGENS MV-CBCT	68
APÊNDICE IV – CÓDIGO MATLAB PARA LER DVH	70
APÊNDICE V – CÓDIGO MATLAB PARA OBTER PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS	71
APÊNDICE VI – CÓDIGO BASE MATLAB PARA FAZER GRÁFICOS DE DOSE	72
APÊNDICE VII – DOSE CALCULADA EM IMAGENS MV-CBCT	73
APÊNDICE VIII – TESTES DE SENSIBILIDADE	75
Referências Bibliográficas	76

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Esquemática da sequência de processos de um tratamento em Radioterapia.	6
Figura 2.2. Visualização de uma máscara termoplástica colocada num doente.	6
Figura 2.3. Ilustração das estruturas delineadas segundo as recomendações da ICRU nos <i>Reports</i> 50, 62 e 83. Adaptado de [10,11].	8
Figura 2.4. Modelo esquemático do planeamento direto. Adaptado de [9].	10
Figura 2.5. Modelo esquemático do planeamento inverso. Adaptado de [9].	10
Figura 2.6. Ilustração de um DVH para um PTV: diferencial (esq.) e cumulativo (dir.). Adaptado do software <i>Velocity AI</i> .	11
Figura 2.7. Ilustração de um DVH cumulativo para uma situação de Radioterapia ideal (esq.) e real (dir.). Adaptado de [16].	12
Figura 2.8. Comparação dosimétrica: 3D-CR (esq.) e IMRT (dir.). Adaptado de [17].	13
Figura 2.9. Acelerador Linear Siemens ONCOR Avant-Garde (esq.); Sistema de MLC de 120 segmentos (dir.).	14
Figura 2.10. Ilustração do modo de funcionamento de um MLC, conformando geometricamente o volume-alvo [21].	15
Figura 2.11. Visualização dos mapas de fluência: campo uniforme geometricamente conformado (a) e campo de intensidade modulada (b) [6].	15
Figura 2.12. Aspectos positivos e algumas dificuldades da técnica de IMRT.	16
Figura 2.13. Comparação do modo de feixe em imagens portais (esq.) e imagens MV-CBCT (dir.).	18
Figura 3.1. Localização dos vários tipos de tumores de cabeça e pescoço. Adaptado de [32].	22
Figura 3.2. Unidade de Tomografia de Computorizada (IPOCFG).	24
Figura 3.3. Acelerador Linear <i>Oncor, Avant-Garde</i> da Siemens (IPOCFG).	24
Figura 3.4. Movimentos de rotação das componentes do acelerador linear: vermelho – <i>gantry</i> ; amarelo – colimador; verde – mesa. Na interseção dos eixos de rotação do colimador e da <i>gantry</i> está o isocentro [6].	26
Figura 3.5. Sistema de Planeamento <i>Oncentra</i> ® 4.1.	26
Figura 3.6. <i>Software Velocity AI</i> 2.7.	27
Figura 3.7. Marcação da imagem CT primária e secundária. Adaptado do software <i>Velocity AI</i> .	27
Figura 3.8. Ajuste manual das imagens. Adaptado do software <i>Velocity AI</i> .	28
Figura 3.9. Visualização da ROI em torno das estruturas de interesse a deformar. Adaptado do software <i>Velocity AI</i> .	28
Figura 3.10. Comparação entre a CT de planeamento e a CT de controlo. Adaptado do software <i>Velocity AI</i> .	29
Figura 3.11. Histograma HU-volume para um PTV. Adaptado do software <i>Velocity AI</i> .	29
Figura 3.12. Representação da matriz de deformação e modo de funcionamento.	30

Figura 3.13. Histograma e parâmetros de janela de um filtro. Adaptado do <i>software Velocity AI</i> .	30
Figura 3.14. Escala de HU [36].	30
Figura 3.15. Janelas e respetivos parâmetros dos filtros <i>Head, Bone</i> e <i>Spine</i> . Adaptado do <i>software Velocity AI</i> .	31
Figura 3.16. Visualização dos OARs (esq.) e volumes-alvo (dir.) analisados no <i>Velocity AI</i> . Adaptado do <i>software Velocity AI</i> .	31
Figura 3.17. Representação esquemática das três situações consideradas: 'Sem ROI', 'ROI_PTV-N' e 'ROI_Estrutura'. Adaptado do <i>software Velocity AI</i> .	34
Figura 3.18. Fantoma antropomórfico (esq.), corte axial com localização dos 'volumes tumorais' (centro) e visualização da 'parótida' (dir.).	35
Figura 3.19. Realização da CT com o fantoma antropomórfico.	36
Figura 3.20. Contornos da mandíbula na imagem 'CBCT_0' obtidos com diferentes registos. Adaptado do <i>software Velocity AI</i> .	38
Figura 4.1. Contornos deformados da mandíbula e glândula parótida para os três tipos de registo considerados. Adaptado do <i>software Velocity AI</i> .	41
Figura 4.2. Contornos deformados da glândula parótida com os diferentes registos. Adaptado do <i>software Velocity AI</i> .	43
Figura 4.3. Contornos deformados da mandíbula (esq.), parótida ipsilateral (centro) e PTV-T1 (dir.), para os dois tipos de registo. Adaptado do <i>software Velocity AI</i> .	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. Caracterização da amostra de doentes.	25
Tabela 3.2. Tabela de contingência.	40
Tabela 4.1. Desvios percentuais de volumes deformados para imagens CT e MV-CBCT: OARs.	53
Tabela 4.2. Desvios percentuais de volumes deformados para imagens CT e MV-CBCT: PTVs.	54
Tabela 4.3. Variações volumétrica e dosimétrica entre imagens MV-CBCT: OARs.	58
Tabela 4.4. Variações volumétrica e dosimétrica entre imagens MV-CBCT: PTVs.	58
Tabela 4.5. Precisão, Sensibilidade e Especificidade.	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 3.1. Reprodutibilidade do algoritmo de deformação – volumes-alvo.	32
Gráfico 3.2. Reprodutibilidade do algoritmo de deformação – OARs.	33
Gráfico 4.1. Variação volumétrica da mandíbula.	44
Gráfico 4.2. Variação volumétrica do PRV-medula.	45
Gráfico 4.3. Variação volumétrica da parótida ipsilateral.	45
Gráfico 4.4. Variação volumétrica da parótida contralateral.	46
Gráfico 4.5. Variação volumétrica do PTV-T1.	46
Gráfico 4.6. Variação volumétrica do PTV-N1.	47
Gráfico 4.7. Variação volumétrica do PTV-N2.	47
Gráfico 4.8. Variação volumétrica da mandíbula entre imagens MV-CBCT.	50
Gráfico 4.9. Variação volumétrica do PRV-medula entre imagens MV-CBCT.	50
Gráfico 4.10. Variação volumétrica da parótida ipsilateral entre imagens MV-CBCT.	51
Gráfico 4.11. Variação volumétrica da parótida contralateral entre imagens MV-CBCT.	51
Gráfico 4.12. Variação volumétrica do PTV-T1 entre imagens MV-CBCT.	52
Gráfico 4.13. Variação volumétrica do PTV-N1 entre imagens MV-CBCT.	52
Gráfico 4.14. Variação da dose máxima: PRV-medula.	55
Gráfico 4.15. Variação da dose $D_{2\%}$: PTV-T1.	56
Gráfico 4.16. Variação da dose $D_{98\%}$: PTV-T1.	56
Gráfico 4.17. Variação da dose no PRV-medula para o total de doentes.	57
Gráfico 4.18. Teste de sensibilidade à variação volumétrica do 'Neck'.	59
Gráfico 4.19. Teste de sensibilidade à variação volumétrica do PTV-T1.	60
Gráfico 4.20. Teste de sensibilidade à variação volumétrica da parótida ipsilateral.	60
Gráfico 4.21. Variação do peso com a variação do volume do 'Neck' para cada doente estudado.	61

ACRÓNIMOS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
3D-CRT	<i>3D – Conformal Radiation Therapy</i>
ART	<i>Adaptive Radiation Therapy</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DMLC	<i>Dynamic Multi-Leaf Collimator</i>
DRR(s)	<i>Digitally Reconstructed Radiography(s)</i>
DVH(s)	<i>Dose-Volume Histogram(s)</i>
EPID	<i>Electronic Portal Imaging Device</i>
FOV	<i>Field-of-view</i>
FSU	<i>Functional Sub-Unit</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
HU	<i>Hounsfield Units</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units</i>
IGRT	<i>Image-Guided Radiation Therapy</i>
IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>
ITV	<i>Internal Target Volume</i>
IV	<i>Irradiated Volume</i>
MLC	<i>Multi-Leaf Collimator</i>
MR	<i>Magnetic Resonance</i>
MU(s)	<i>Monitor Unit(s)</i>
MV-CBCT	<i>Megavoltage – Cone-Beam Computed Tomography</i>
OAR(s)	<i>Organ(s) at Risk</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PRV	<i>Planning Organ at Risk Volume</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
ROI(s)	<i>Region(s) of Interest</i>
RTE	<i>Radioterapia Externa</i>
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
SMLC	<i>Segmental Multi-Leaf Collimator</i>
TPS	<i>Treatment Planning System</i>
TV	<i>Treated Volume</i>

1 INTRODUÇÃO

A presente dissertação centra-se no estudo do comportamento do *software* de registo de imagens *Velocity AI* em Radioterapia. Estas podem ser imagens de Tomografia Computorizada (CT, do inglês *Computed Tomography*) e de *Cone-Beam CT*, sendo as segundas adquiridas ao longo de todo o tratamento para verificação do posicionamento do doente.

Desenvolvido no Serviço de Física Médica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPOCFG, E.P.E.), este projeto pretende contribuir para a melhoria da qualidade dos tratamentos de tumores de cabeça e pescoço.

1.1 Enquadramento Teórico

A Radioterapia é considerada uma das modalidades terapêuticas mais frequentemente usada e com maior sucesso no tratamento de diversos tipos de cancro que, apesar dos esforços aplicados na sua cura, continua a ser um problema de saúde pública e de enorme peso na sociedade.

Atualmente a Radioterapia ocupa um lugar de extrema importância no que concerne a terapias de patologias do foro oncológico, verificando-se que cerca de 50% de doentes oncológicos são submetidos a este tipo de terapia em toda a Europa [1]. Em conjunto com a cirurgia e a quimioterapia, a Radioterapia desempenha um papel importante tanto em tratamentos curativos como paliativos. A história da sua evolução ao longo de todo o século XX resulta da articulação de diversas áreas da medicina em sinergia com outras ciências – computação, robótica e imagiologia [2].

A área da Radioterapia exige uma evolução contínua e sistemática, sendo fundamental a garantia da qualidade aos doentes oncológicos e uma prescrição baseada em evidências científicas.

1.2 Motivação e Objetivos

O objetivo de um tratamento em Radioterapia, que é obter o controlo tumoral livre de complicações nos tecidos sãos, só será atingido se a dose de radiação prescrita for efetivamente administrada no volume-alvo [3]. Para assegurar que a dose prescrita é realmente administrada é necessário existirem procedimentos de modo a garantir a qualidade em todas as fases de um tratamento. Assim, de um ponto de vista terapêutico, torna-se relevante o conhecimento acerca das características funcionais de programas

computacionais, emergindo a qualidade e eficiência dos serviços praticados na área da Radioterapia. É neste contexto que, atualmente existe uma intensa investigação sobre tecnologia aplicada à Radioterapia. Começa pela sua integração em redes hospitalares de forma a garantir uma aquisição de dados mais rápida e sistemática, minimizando os erros provenientes da aquisição manual.

Hoje em dia existem *softwares* que permitem a visualização de imagens de várias modalidades bem como o seu registo e fusão e ainda o delineamento de várias estruturas de interesse. O delineamento das várias estruturas ajuda na obtenção de uma distribuição dosimétrica adequada (fase de planeamento do tratamento), de forma a maximizar a dose nos tumores minimizando a dose nos órgãos de risco, tais como a medula e as glândulas parótidas.

Como já referido inicialmente, a presente dissertação assenta na avaliação do registo deformável de imagens para casos de cabeça e pescoço. Para o registo de imagens é usado o *software Velocity AI*. Esta avaliação surge após o início do tratamento do doente. É de salientar a importância da seleção deste tipo de tumores e ainda o mapeamento de estruturas envolvidas.

De um modo geral, os tumores de cabeça e pescoço são os que remetem para uma maior dificuldade de tratamento, uma vez que envolvem, na sua região de localização, um maior número de estruturas adjacentes saudáveis. Aliado ao facto de constituírem um enorme desafio à cirurgia devido à complexidade que apresentam numa região bastante irregular conclui-se que, em alguns casos, a Radioterapia é a solução mais adequada para o seu tratamento. Para garantir a qualidade ao longo de todo o tratamento é necessário controlar a dose nos tumores e órgãos de risco, salvaguardando as complicações nos tecidos sãos. A xerostomia (diminuição da produção de saliva) é um dos exemplos de complicações [4].

As imagens alvo de estudo deste projeto são as de Tomografia Computorizada e de *Cone-Beam CT*, sendo que as primeiras são as usadas no planeamento dosimétrico. Já as de *Cone-Beam CT* são adquiridas ao longo de todo o tratamento para verificar o posicionamento do doente e garantir a sua reprodutibilidade. Pretende-se estudar este tipo de imagens de forma a retirar informação de alterações anatómicas relevantes que possam levar a alterações na distribuição de dose.

1.3 Organização da Dissertação

A presente dissertação é constituída por cinco capítulos e conta com o apoio de oito apêndices.

Capítulo 1 – Introdução

No capítulo da Introdução são apresentados os principais objetivos deste projeto bem como as motivações que levaram à sua realização. Também é apresentada a organização da dissertação.

Capítulo 2 – Radioterapia

Neste capítulo é feita uma abordagem introdutória à Radioterapia e, de forma detalhada, uma noção sobre a técnica com intensidade modulada. São ainda abordados os conceitos de Radioterapia Guiada por Imagem e Radioterapia Adaptativa, bem como a sua importância e características.

Capítulo 3 – Materiais e Métodos

Numa primeira parte deste capítulo é feita uma abordagem aos tumores de cabeça e pescoço e como são tratados no IPOCFG. Posteriormente são apresentadas as principais funcionalidades do *software Velocity AI* e do Sistema de Planeamento *Oncentra* e ainda caracterizado o acelerador linear utilizado. Por fim, é feita uma descrição do procedimento dos vários estudos efetuados.

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos relativos aos estudos em imagens CT e imagens *Cone-Beam CT*, bem como a sua análise e discussão.

Capítulo 5 – Conclusão

Este capítulo reúne as conclusões globais a retirar da realização deste estudo.

2 RADIOTERAPIA

A Radioterapia é uma especialidade clínica que utiliza radiação ionizante, como os raios-X, raios gama ou partículas subatómicas, de modo a tentar destruir as células tumorais. Os raios-X utilizados são o mesmo tipo de radiação usada em Tomografia ou numa simples Radiografia com a diferença de que na Radioterapia a energia é bastante superior – *megavolts*. Como já foi referido, o seu principal objetivo é administrar com rigor uma quantidade de dose de radiação (Gy^1) aos volumes tumorais previamente definidos, minimizando os danos secundários nos tecidos vizinhos [5].

2.1 Breve Introdução e Evolução

A Radioterapia tem sido usada como um tratamento contra o cancro há mais de 100 anos, e a sua evolução foi determinada essencialmente por três fases históricas da ciência – a descoberta dos raios-X, a descoberta da radioatividade natural e ainda a produção de elementos radioativos artificiais. Nomes como Wilhelm Röntgen, Marie Curie e ainda Henri Becquerel ficarão na história como a contribuição primordial para o nascimento da Radioterapia [6].

Existem duas formas clássicas de Radioterapia consoante a localização da fonte de radiação. Se esta estiver localizada externamente ao doente designa-se por Radioterapia Externa (RTE); caso se encontre no interior do corpo do doente, no seio ou na vizinhança do tumor, então denomina-se por Braquiterapia [6].

Até ao início dos anos 50 grande parte dos equipamentos de raios-X utilizados nas terapias por RTE apenas conseguiam gerar tensões até aos 300 kVp (ortovoltagem). A necessidade do desenvolvimento de aparelhos capazes de gerar radiação com energia superior, associada ao aumento da utilização de unidades de cobalto, levou à redução gradual do uso dos raios-X convencionais. O desenvolvimento tecnológico decorrente da II Guerra Mundial conduziu ao aparecimento dos aceleradores lineares, que são aparelhos que utilizam radiação eletromagnética para acelerar eletrões e, através do seu embate num alvo, originar fótons (raios-X) de elevada energia [2].

Ao longo das últimas décadas, a evolução tecnológica da RTE tem sido uma constante, desde técnicas de irradiação simples até à técnica mais recente – a de intensidade modulada.

Na técnica que atualmente se designa **Radioterapia 2D** era adquirida apenas uma imagem CT devido a limitações de velocidade de aquisição de unidade de CT. Esta técnica

¹ Gy (*Gray*) é a unidade SI de dose absorvida (energia depositada por unidade de massa).

considerava que o doente assumia uma forma cilíndrica e a forma dos campos de tratamento eram simulados com base em fluoroscopias [7].

O avanço tecnológico do equipamento de CT permitiu a aquisição rápida de imagens de toda a região tumoral e regiões circundantes (3D) surgindo a técnica de **Radioterapia Conformacional Tridimensional** (3D-CRT, do inglês *3D-Conformal Radiation Therapy*). O médico normalmente desenha o volume-alvo e órgãos sãos, e posteriormente, a forma dos campos é definida nos Sistemas de Planeamento. Nesta técnica existe uma conformação geométrica ao tumor [7,8].

Uma das técnicas mais recentes é designada de **Radioterapia de Intensidade Modulada** (IMRT, do inglês *Intensity-Modulated Radiation Therapy*), uma forma avançada da 3D-CRT, permite a modulação da intensidade do feixe de radiação, e portanto, a conformação da dose ao volume-alvo. Essa conformação só é possível se o acelerador linear integrar na sua constituição um colimador multi-folhas (MLC, do inglês *Multi-Leaf Collimator*). A esta técnica está associada uma maior proteção dos tecidos sãos possibilitando o aumento da dose no tumor [7]. Uma vez que se trata da técnica utilizada nos casos de estudo deste projeto, será abordada com maior detalhe no subcapítulo 2.3.

2.2 *Workflow* de um Tratamento

Na génese da Radioterapia a cadeia de processos do tratamento limitava-se aos métodos de posicionamento e tratamento propriamente ditos. Atualmente já é considerado um elevado número de passos sequenciais, que começam na observação clínica do doente e terminam na fase de seguimento (*follow-up*). Assim, num Serviço de Radioterapia cada doente é submetido a um conjunto de procedimentos intermédios tais como: a imobilização, a aquisição de imagens, a localização tumoral com posterior delineamento de estruturas, a prescrição de dose, o cálculo da distribuição de dose (dosimetria clínica), a verificação do posicionamento, o controlo de qualidade e o tratamento [2]. O tratamento repete-se de forma sequencial e diária (normalmente cinco dias por semana) ao longo de várias semanas, dependendo do número de frações prescritas. A verificação do posicionamento é exigida ao longo do ciclo do tratamento para garantir a reprodutibilidade de todo o processo terapêutico. Na figura 2.1 encontra-se de forma esquematizada o conjunto de etapas referidas.

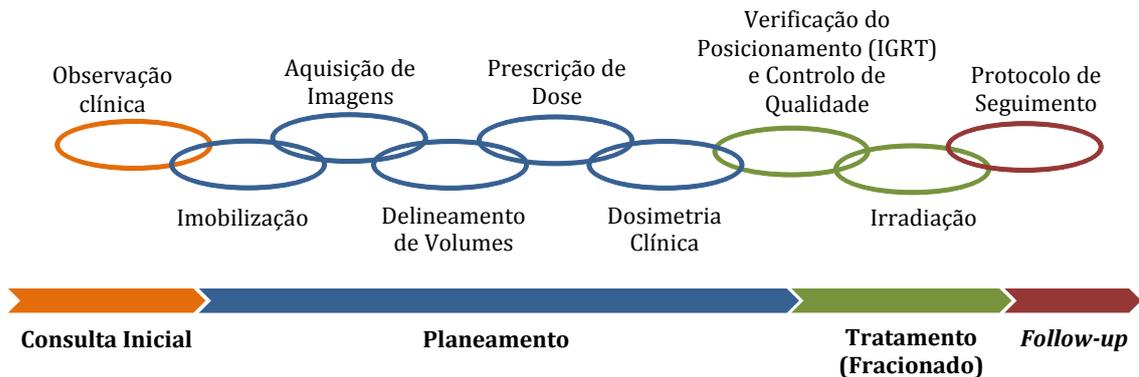


Figura 2.1 – Esquematização da sequência de processos de um tratamento em Radioterapia.

2.2.1 Consulta Inicial

Na primeira consulta do doente é realizada uma análise detalhada da sua situação clínica. Esta consulta é feita com base no diagnóstico prévio, no estadiamento e na determinação do tipo histológico, entre outros.

Nesta consulta, o doente é devidamente informado e aconselhado acerca da sua patologia bem como de toda a metodologia terapêutica e possíveis efeitos secundários do tratamento de Radioterapia.

2.2.2 Planeamento

2.2.2.1 Imobilização e Aquisição de Imagens

Durante uma fase de pré-planeamento ocorre a imobilização do doente a adotar durante todo o tratamento com a aquisição de imagens CT.

A aquisição de imagens CT permite obter imagens anatómicas com informação de densidade dos tecidos do doente que servirão de suporte ao planeamento dosimétrico, isto é, o delineamento e o cálculo de dose serão feitos com base na informação destas imagens.

A imobilização visa permitir a reprodutibilidade no posicionamento do doente ao longo de todas as sessões e, para tal, existem vários acessórios padronizados que não só garantem o conforto do doente como a facilidade no posicionamento no dia-a-dia. Nos casos de tumores de cabeça e pescoço são utilizadas máscaras individuais de material termoplástico moldável ao corpo do doente, constituindo sistemas de imobilização seguros. Posteriormente surge o



Figura 2.2 – Visualização de uma máscara termoplástica colocada num doente.

delineamento das várias estruturas na região a tratar e a prescrição de dose nos volumes-alvo e os limites de dose nos tecidos saudáveis.

2.2.2.2 Delineamento de Volumes

A definição dos volumes é realizada pelos médicos radioncologistas em *softwares* específicos como o *Velocity AI*. Para auxiliar o delineamento, adicionalmente, as imagens CT podem ser registadas com imagens provenientes de outras modalidades de forma a obter uma melhor definição do volume-alvo e estruturas de risco. É o caso da Ressonância Magnética (MR, do inglês *Magnetic Resonance*), a Tomografia de Emissão de Positrões (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*), Tomografia Computorizada de Emissão de um Fóton Único (SPECT, do inglês *Single Positron Emission Computed Tomography*), entre outras. É feito o registo entre a CT de planeamento e as imagens provenientes destas modalidades, mas as estruturas são delineadas sempre na CT uma vez que o cálculo de dose é feito com base na informação da mesma (densidade dos tecidos) [9].

Existem recomendações acerca da nomenclatura a utilizar na definição de volumes, que permitem a partilha de dados e/ou informação entre instituições diferentes de forma clara e inequívoca. Os volumes são desenhados segundo as recomendações da ICRU (do inglês *International Commission on Radiation Units and Measurements*) nos *Reports* 50, 62 e 83 [10,11,12].

O **GTV** (do inglês *Gross Tumor Volume*) é definido como o tumor palpável, visível ou demonstrável do crescimento tumoral. O **CTV** (do inglês *Clinical Target volume*) engloba o GTV e ainda a probabilidade de doença subclínica, isto é, áreas circundantes ao GTV que possam incluir células malignas suspeitas. O **PTV** (do inglês *Planning Target Volume*) é a definição do volume CTV acrescido de margens onde são incluídas todas as variações geométricas e incertezas associadas ao posicionamento do doente, tolerância dos equipamentos e alinhamento dos feixes [11,12]. O *Report* 62 veio complementar o *Report* 50 e introduziu o conceito de **ITV** (do inglês *Internal Target Volume*) que engloba o CTV mais uma margem interna responsável por possíveis movimentos fisiológicos de órgãos bem como incertezas associadas ao seu tamanho e forma [11].

O **TV** (do inglês *Treated Volume*) corresponde ao volume de tecido irradiado, delimitado por uma superfície de isodose cujo valor atinge 95% da dose prescrita. O **IV** (do inglês *Irradiated Volume*) é o volume de tecido que é irradiado com uma dose considerada significativa em relação à tolerância dos tecidos normais, estando esse valor de dose dependente de cada patologia [12].

Os **OARs** (do inglês *Organs at Risk*), designados órgãos saudáveis adjacentes ao volume-alvo, apresentam uma dose de tolerância que pode condicionar o volume a irradiar e/ou a dose a administrar [12]. De acordo com a Unidade Subfuncional (FSU, do inglês *Functional Sub-Unit*) podem ser divididos em órgãos tipo série (exemplo: medula) ou paralelo (exemplo: pulmão). De forma simplificada, num órgão tipo série se for excedido o limite de dose num voxel todo o órgão perde função. Num órgão tipo paralelo a função pode permanecer, dependendo da relação dose-volume. Por fim, o **PRV** (do inglês *Planning Organ at Risk Volume*) corresponde ao OAR acrescido de margens que consideram incertezas e variações no seu posicionamento durante o tratamento [12].

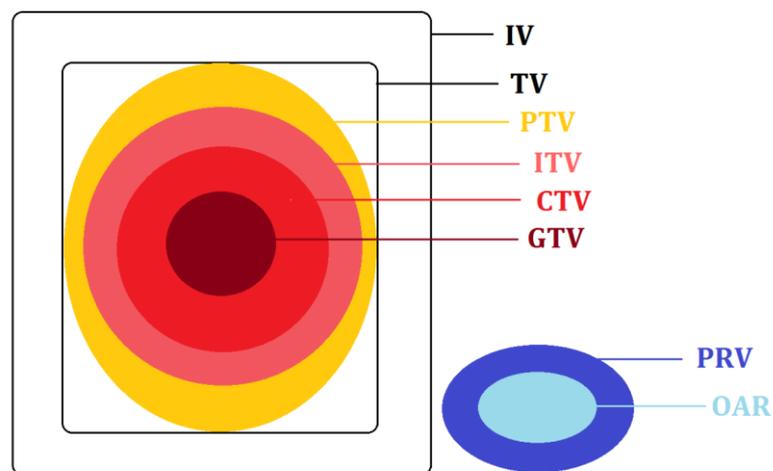


Figura 2.3 – Ilustração das estruturas delineadas segundo as recomendações da ICRU nos *Reports* 50, 62 e 83. Adaptado de [10,11].

2.2.2.3 Prescrição de Dose

Nesta fase o médico radioncologista prescreve a dose nos PTVs assim como os limites de tolerância de dose nos OARs. Os *Reports* 50 e 62 da ICRU fazem algumas recomendações relativamente ao registo de dose, tais como a dose mínima e máxima no PTV [10,11]. A dose em todo o PTV deve estar entre 95% e 107% da dose prescrita. Com o aparecimento da IMRT houve a necessidade de atualizar estas recomendações surgindo o *Report* 83. A dose mínima deve ser substituída pela dose quase mínima ($D_{98\%}$) e a dose máxima pela dose quase máxima ($D_{2\%}$). O objetivo é obter informação de um pequeno volume ao invés de um único ponto. Desta forma a estatística de dose é mais realista. O registo da dose mediana ($D_{50\%}$) também é recomendado [12].

2.2.2.4 Dosimetria Clínica

Após a definição de estruturas e prescrição de dose pode iniciar-se o planeamento dosimétrico propriamente dito com base nessa informação.

Um dos pressupostos fundamentais da Radioterapia é a administração da dose prescrita no volume-alvo minimizando os níveis de dose nas estruturas saudáveis adjacentes. Sabendo que na realidade um tratamento raramente é feito com um só campo de radiação (apenas em casos de lesões superficiais), a obtenção de distribuições dosimétricas aceitáveis requer normalmente a combinação de vários campos de radiação. A situação ideal é criar uma distribuição de dose homogénea de modo a obter-se uma boa cobertura de todo o volume-alvo. Ora isso é possível em casos de tumores simples, regulares e de grandes dimensões. Contudo, em casos de tumores de dimensões mais reduzidas e envolvidos por estruturas de risco a distribuição de dose é mais rigorosa e difícil de se obter. Em IMRT a distribuição de dose nos PTVs é normalmente heterogénea pois são definidos vários níveis de dose conforme o risco [6].

Os aceleradores possuem um conjunto de recursos que permitem a configuração do feixe de irradiação. São exemplos destes recursos: as **direções de incidência** (alterando e/ou conjugando vários tipos de direções é possível administrar a dose na região de interesse); o **tipo de radiação** utilizada (fotões ou eletrões); a **escolha das energias** (conforme a profundidade) e o **uso de diversos acessórios** (por exemplo, filtros em cunha). Todos estes recursos, bem como a informação proveniente das imagens adquiridas, das estruturas delineadas e dos dados do doente, estão configurados nos chamados Sistemas de Planeamento (TPS, do inglês *Treatment Planning System*). Assim, é possível definir todos estes parâmetros no TPS e, através de modelos e algoritmos de cálculo de dose, é calculada a distribuição dosimétrica em toda a região pretendida [6].

Atualmente em Radioterapia existem duas formas de planear: *planeamento direto* e o *planeamento inverso*.

❖ Planeamento Direto

No planeamento direto, seleciona-se o número de campos de radiação e a sua configuração e calcula-se a distribuição de dose, sendo esta avaliada posteriormente. A qualidade e o tempo despendido na obtenção de um plano de tratamento aceitável dependem diretamente da experiência profissional [6].

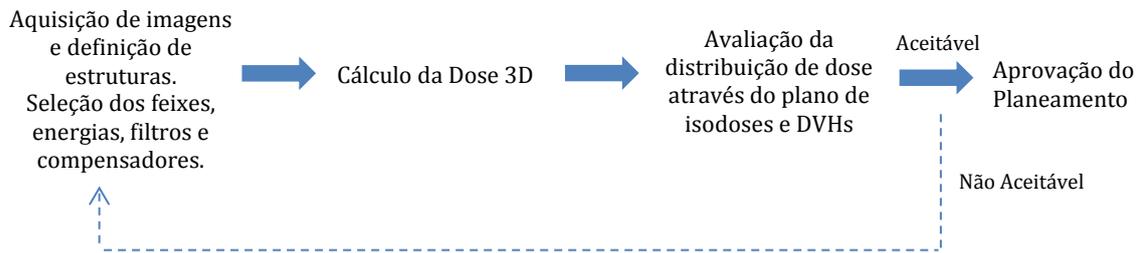


Figura 2.4 – Modelo esquemático do planeamento direto. Adaptado de [9].

❖ Planeamento Inverso

No planeamento inverso, com base na prescrição de dose nos PTVs e os limites de dose nos OARs, são definidos os objetivos do planeamento. Com base nestes objetivos (função-objetivo) e na definição do número de campos e seus ângulos de incidência o TPS inicia um processo de otimização onde se pretende a minimização da função-objetivo. O sistema tenta aproximar a dose calculada à dose definida nos objetivos, ou seja, aproxima a distribuição de dose o mais possível ao desejado teoricamente [6].

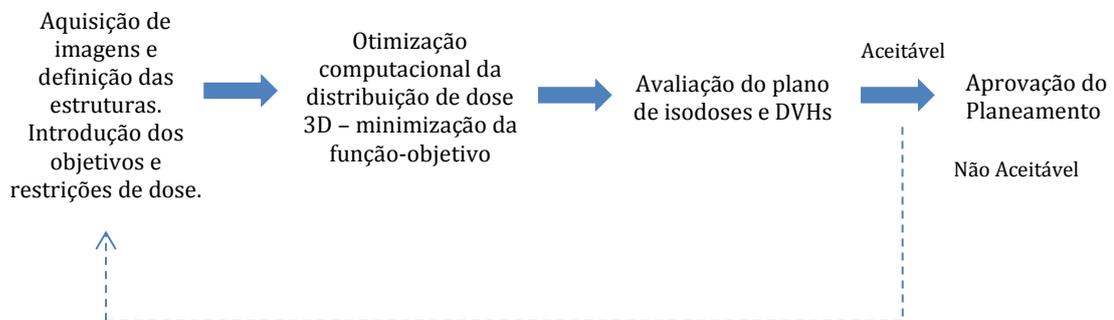


Figura 2.5 – Modelo esquemático do planeamento inverso. Adaptado de [9].

Após o planeamento estar concluído é feita a avaliação clínica. A avaliação do plano de tratamento pode ser de natureza qualitativa ou quantitativa. Na análise qualitativa observa-se a distribuição de dose (linhas de isodose) nas várias imagens CT. Quantitativamente é analisada a estatística de dose nos vários volumes – através dos chamados histogramas de dose-volume (DVH, do inglês *Dose-Volume Histogram*).

❖ Histograma de Dose-Volume (DVH)

O DVH resulta da estatística de dose num determinado volume de interesse. Existem dois tipos de DVH: *DVH diferencial* e *DVH cumulativo* [12].

O DVH diferencial é um histograma normal em que é representado o número de vóxeis a que corresponde determinado nível de dose. Assim, permite obter informação sobre pontos quentes (doses elevadas) e pontos frios (doses baixas) no volume observado. Já o DVH cumulativo surge na necessidade de responder a perguntas do tipo ‘que percentagem do volume está coberta pela isodose de 95%?’. O DVH cumulativo fornece assim uma relação quantitativa entre a dose e o volume onde é mostrada a percentagem de volume do alvo que recebe, no mínimo, determinado nível de dose [13,14].

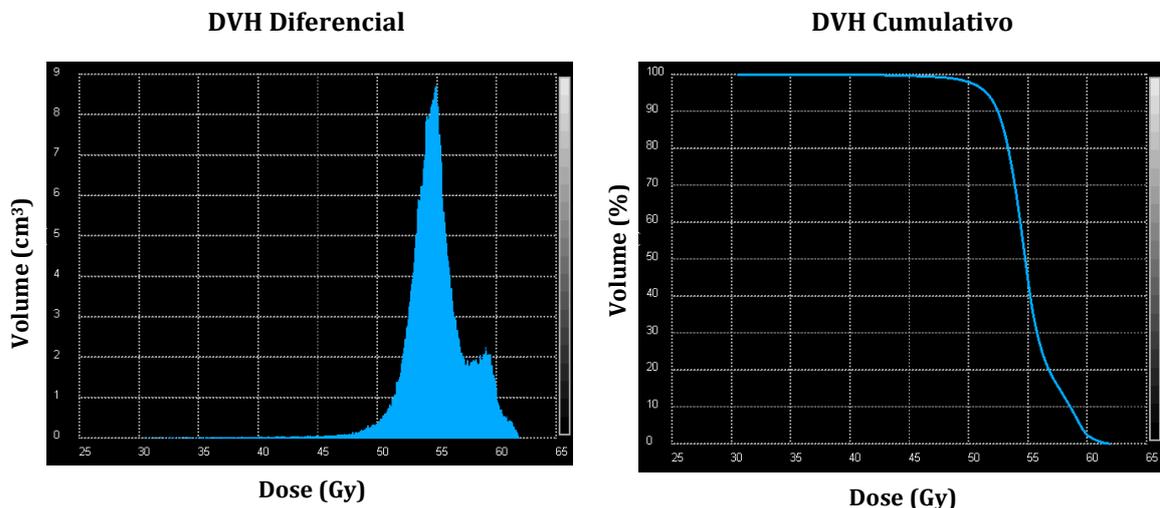


Figura 2.6 – Ilustração de um DVH para um PTV: diferencial (esq.) e cumulativo (dir.) Adaptado do *software Velocity AI*.

Na figura 2.7 podem observar-se DVHs do tipo cumulativo em duas situações: para um planeamento ideal e para um planeamento dito real. Numa situação ideal pretende-se obter homogeneidade de dose no volume-alvo, 100% de dose em todo o volume. No entanto, em tratamentos típicos essa homogeneidade é difícil de concretizar devido, essencialmente, às formas irregulares dos tumores e à presença de estruturas de risco na vizinhança. As doses de tolerância dos OARs ditam os limites de dose a ter em conta na construção da distribuição de dose real no PTV e, segundo a ICRU, a dose deve estar entre os 95% e os 107% [12,15].

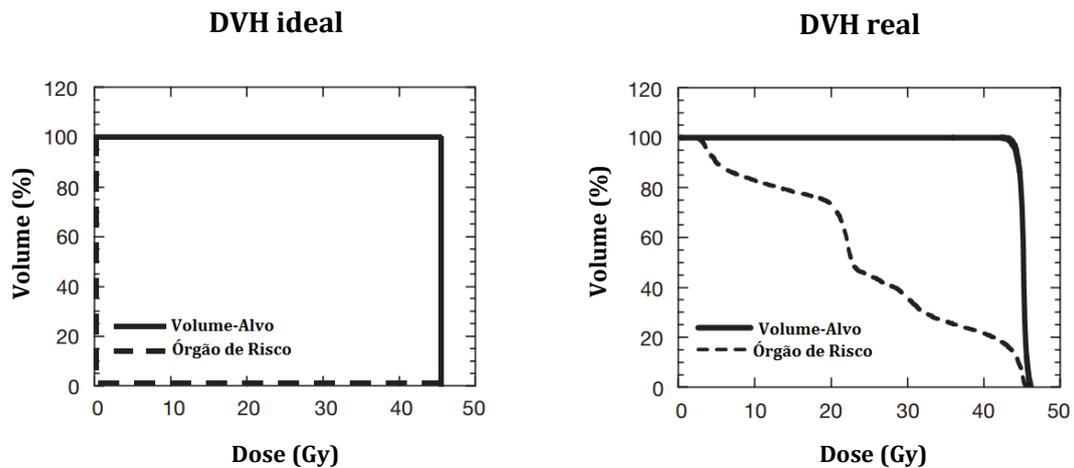


Figura 2.7 – Ilustração de um DVH cumulativo para uma situação de Radioterapia ideal (esq.) e real (dir.). Adaptado de [16].

2.2.3 Tratamento

Estando concluída toda a fase de planeamento segue-se a fase terapêutica onde se efetua a irradiação do doente de acordo com o plano aprovado. Devido à sua complexidade, deve ser feito um controlo de qualidade do plano de tratamento de modo a garantir que a distribuição de dose aprovada é realmente a administrada. Este controlo de qualidade inclui a medida dos padrões de intensidade dos feixes individuais e a medida da dose absorvida correspondente ao plano global, num fantoma.

A ICRU recomenda que a incerteza total de um tratamento de Radioterapia não deve ultrapassar $\pm 5\%$, ou seja, o desvio entre a dose planeada e a realmente administrada doente não deve exceder este intervalo [11].

O tratamento é feito em várias sessões, que variam de acordo com a dose total prescrita. Cada sessão é marcada por três acontecimentos distintos: posicionamento do doente, a verificação desse posicionamento com base em imagens portais e/ou *Cone-Beam CT* (IGRT) e a irradiação do doente.

2.2.4 Follow-up

Durante o tratamento e após a conclusão do mesmo são feitas consultas que permitem avaliar os efeitos do tratamento, quer do ponto de vista do controlo tumoral quer das complicações que podem surgir. As várias consultas repetem-se com uma periodicidade que varia consoante o protocolo de seguimento e da patologia em causa [2].

2.3 IMRT – Radioterapia com Intensidade Modulada

2.3.1 Introdução à Técnica

Desenvolvida no final dos anos 90, a Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) é uma técnica de RTE, que permite não só a conformação geométrica mas também a conformação dosimétrica com a modulação da intensidade do feixe de radiação. Esta conformação só é possível através da existência de colimadores sofisticados no acelerador, como é o caso do MLC, já referido anteriormente. Assim, permite obter vários níveis de dose conforme o risco (densidade de células tumorais) e elevados gradientes de dose [15].

A IMRT resulta da evolução da técnica de 3D-CRT e, com campos de intensidade modulada, permite doses mais elevadas na área tumoral, poupando as estruturas saudáveis adjacentes. Esta é a principal diferença relativamente à técnica de 3D-CRT, onde o feixe tem uma intensidade uniforme [16]. Na figura 2.8 é possível observar as diferenças dosimétricas na região de um volume-alvo (designado por PTV1), com a técnica 3D-CRT e IMRT. Como se pode observar pela distribuição das curvas de isodose, a técnica de IMRT apresenta melhor conformação de dose às concavidades do volume-alvo [17].

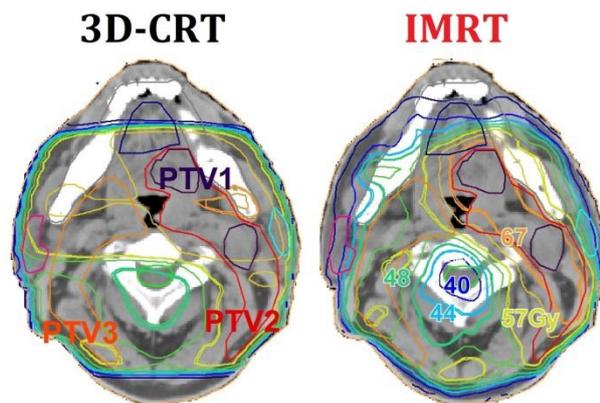


Figura 2.8 – Comparação dosimétrica: 3D-CRT (esq.) e IMRT (dir.) [17].

Assim, com a técnica de IMRT é possível irradiar tumores que são irregulares, com faces côncavas e rodeados por tecido normal, sem aumentar a dose nos tecidos vizinhos. Uma vez que permite aumentar a dose no tumor sem aumentar a dose nos órgãos de risco, a IMRT torna-se mais eficaz do ponto de vista de controlo tumoral e de complicações nos tecidos normais [16].

Quanto às aplicações, a IMRT pode ser aplicada no tratamento de muitas patologias oncológicas, tais como tumores de próstata, de cabeça e pescoço, de pulmão e da mama. Estes casos exigem distribuições de dose mais complexas, com criação de concavidades para a proteção das estruturas críticas adjacentes, e como tal, a modulação da intensidade do feixe é a técnica mais adequada [18].

2.3.2 Unidade de Tratamento

O acelerador linear é um equipamento que, através de um sistema linear de aceleração, utiliza ondas rádio de alta frequência para acelerar eletrões a energias da ordem das dezenas de megavolts. De acordo com o tipo de tratamento, esse próprio feixe de eletrões pode ser usado (para lesões superficiais) ou originar raios-X (fotões) através do seu embate num alvo (para lesões profundas) [19].

Os aceleradores são constituídos por várias componentes que permitem definir as características dos campos de radiação. Uma dessas componentes é o colimador. Os colimadores tradicionais eram compostos por dois pares de blocos metálicos orientados perpendicularmente entre si e permitiam definir o tamanho do campo de tratamento [6]. Com o aparecimento de colimadores mais sofisticados foi possível criar a modulação da intensidade do feixe de radiação característica da técnica de IMRT. É o caso do colimador multi-folhas (MLC), que é composto por múltiplas lâminas pequenas motorizadas que permitem obter campos irregulares sem necessidade de recorrer a proteções de ligas de chumbo. Está associado ainda a uma redução do tempo necessário para cada tratamento, possibilitando uma melhor rentabilidade do próprio acelerador linear [20].

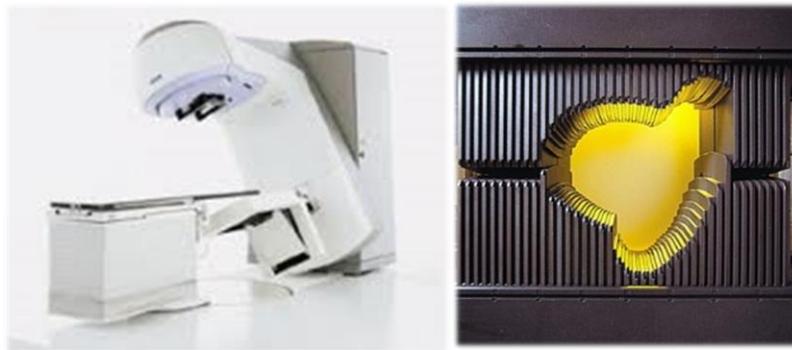


Figura 2.9 – Acelerador Linear Siemens ONCOR Avant-Garde (esq.); Sistema de MLC de 120 segmentos (dir.).

Os MLC são geralmente constituídos por 80 a 120 folhas de tungsténio, com uma largura entre alguns milímetros a 1 cm ao nível do isocentro. O controlador do MLC permite em cada folha uma exatidão de posicionamento inferior a 1 mm [2].

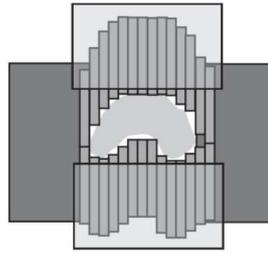


Figura 2.10 – Ilustração do modo de funcionamento de um MLC, conformando geometricamente o volume-alvo [21].

Na técnica de IMRT, devido ao movimento controlado das folhas do MLC, é obtida uma sequência múltipla de segmentos que correspondem às configurações elementares das folhas [6]. Por isso se diz que, nesta técnica, cada campo de tratamento é constituído por um conjunto de pequenos campos (segmentos) que permitem a modulação da intensidade do feixe.

Para uma dada incidência² é possível obter o chamado mapa de fluência³ que depende da tal configuração e das unidades monitoras⁴ (MU, do inglês *Monitor Unit*) [6].

Para a construção do mapa de fluência são consideradas duas técnicas que diferem no modo de funcionamento do MLC com a irradiação [20]:

➤ **Modo estático** (SMLC, do inglês *Segmental Multi-Leaf Collimator*) também conhecido como método *step-and-shoot*, onde a radiação é emitida individualmente após cada segmento estar formado [20].

➤ **Modo dinâmico** (DMLC, do inglês *Dynamic Multi-Leaf Collimator*) também conhecido como método *sliding window*, quando o movimento das folhas do colimador e a irradiação ocorrem em simultâneo [20].

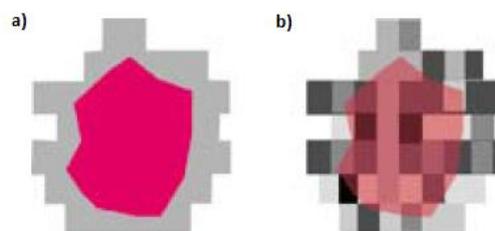


Figura 2.11 – Visualização dos mapas de fluência: campo uniforme geometricamente conformado (a) e campo de intensidade modulada (b) [6].

² A incidência corresponde ao ângulo de rotação da *gantry* do acelerador linear.

³ O mapa de fluência corresponde a um mapa de intensidades de radiação.

⁴ A unidade monitora é uma medida do acelerador linear em que é recomendado que 1 MU=1cGy, à profundidade da dose máxima num fantoma de água.

2.3.3 Aspetos Positivos e Dificuldades

De facto a grande vantagem da IMRT em relação a outras técnicas de RTE é a sua elevada conformidade de dose. Permite obter uma dose elevada nos volumes-alvo e elevados gradientes de dose perto dos limites das estruturas críticas vizinhas. Por este motivo a reprodutibilidade do tratamento é mais exigente, ou seja, é mais sensível a um conjunto de incertezas geométricas. Estas incertezas devem-se não só à não reprodutibilidade no posicionamento do doente, mas também aos movimentos internos dos volumes-alvo bem como dos OARs. Para contornar esta questão há a possibilidade de adquirir imagens (portais ou *Cone-Beam CT*) no acelerador linear momentos antes de se iniciar o tratamento propriamente dito. Existem também técnicas de monitorização dos movimentos dos órgãos durante a sessão de tratamento [22].

No quadro da figura 2.12 estão resumidos os aspetos positivos e ainda algumas dificuldades, mas que não representam desvantagens, pois atualmente já existem suplementos técnicos que as ultrapassam.

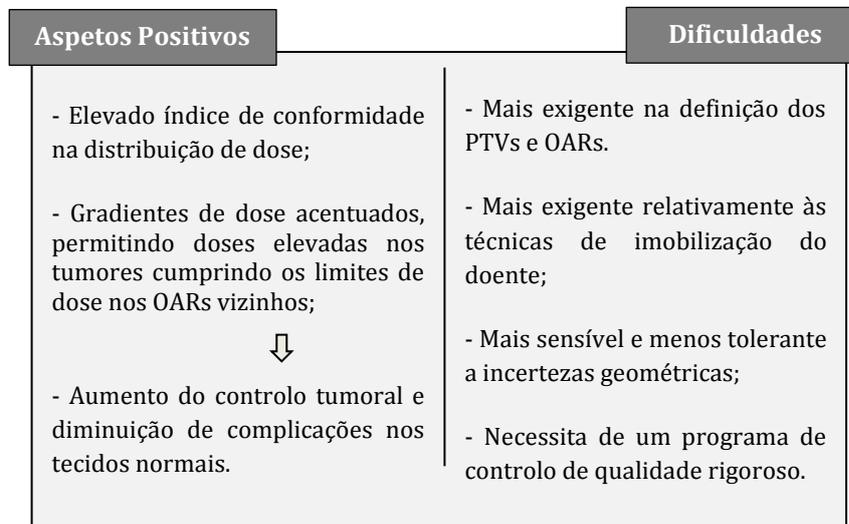


Figura 2.12 – Aspetos positivos e algumas dificuldades da técnica de IMRT.

2.4 IGRT – Radioterapia Guiada por Imagem

Para que a dose planeada seja realmente a dose administrada, o posicionamento do doente relativamente aos campos de tratamento deve ser reproduzível durante todas as sessões de tratamento. Para manter essa reprodutibilidade, a imobilização do doente é determinante. Existem várias soluções, que vão desde acessórios simples de imobilização (dos membros, do pescoço, etc.), a máscaras termoplásticas. Uma forma de verificar o posicionamento do doente surge da aquisição de imagens adequadas antes de se iniciar cada sessão de tratamento – técnica de Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT, do inglês *Image-Guided Radiation Therapy*) [6].

A IGRT surgiu assim da necessidade de conhecer a localização tumoral. É utilizada para aumentar o rigor na administração da dose de radiação, pois os volumes tumorais podem mover-se entre as várias sessões de tratamento, quer devido a diferenças no volume dos órgãos adjacentes quer devido a movimentos internos.

Atualmente a IGRT é caracterizada pela aquisição de vários tipos de imagens. As mais simples são as chamadas imagens portais, que são imagens planares (2D). O sistema de aquisição da imagem portal (EPID, do inglês *Electronic Portal Imaging Device*) surgiu na década de 90, sendo incluído na maior parte dos aceleradores lineares. O dispositivo para a aquisição de imagens portais situa-se à saída do feixe de modo a obter informação acerca do campo de radiação. Para se adquirir informação da posição nas três direções (x, y e z), ou seja, verificar a posição do isocentro e o campo de tratamento são adquiridas duas imagens portais ortogonais. Estas permitem analisar estruturas anatómicas rígidas (como é o caso do osso), sendo comparadas com as respetivas imagens de planeamento digitalmente reconstruídas (DRR, do inglês *Digitally Reconstructed Radiography*) provenientes do TPS [6].

O desenvolvimento de técnicas de tratamento mais complexas como a intensidade modulada (IMRT) fomentou o igual desenvolvimento de outros métodos de aquisição de imagem que utilizam o EPID – a aquisição de imagens *Cone-Beam* CT. Este tipo de imagens pode ser efetuado com base na radiação de tratamento (megavolts) ou através da incorporação de uma de fonte de kilovoltagem na estrutura do acelerador. O *Cone-Beam* CT é realizado em modo rotacional num arco, normalmente de 200°-360°. Desta forma é possível obter informação 3D que, após reconstrução, origina imagens passíveis de serem comparadas com as da CT de planeamento [6]. As imagens de megavoltagem traduzem menor contraste entre os tecidos em relação às de kilovoltagem e, por esta razão, algumas marcas de aceleradores lineares decidiram introduzir a fonte de kilovoltagem.

Em suma, na técnica de IMRT recomenda-se o uso de imagens *Cone-Beam* CT porque fornecem informação 3D. Na figura 2.13 é possível comparar o modo de aquisição dos dois tipos de imagens (portais e *Cone-Beam* CT).

No IPOCFG, o procedimento de IGRT é realizado nas três primeiras sessões e, posteriormente, uma vez por semana ao longo do tratamento.



Figura 2.13 – Comparação do modo de feixe em imagens portais (esq.) e imagens MV-CBCT (dir.).

2.5 ART - Radioterapia Adaptativa

Na área da Radioterapia existe a consciência de que a localização, a forma e a fisiologia do volume-alvo podem alterar-se ao longo das várias sessões de tratamento. Eventualmente podem também surgir distorções ao nível da forma das estruturas de risco adjacentes e, como tal, surge a necessidade de se adaptar o tratamento face a todas estas alterações. Foi neste contexto que surgiu a Radioterapia Adaptativa (ART, do inglês *Adaptive Radiation Therapy*) [6].

Em ART, um processo de adaptação pode incluir um simples reposicionamento do doente ou um replaneamento cuja realização acontece quando se verifica que o doente sofreu alterações anatómicas significativas.

O desenvolvimento de um sistema adaptativo envolve a utilização de ciclos de *feedback*, ou seja, começar por detetar as condições atuais, de seguida compará-las com o planeado e, por fim, usar o desvio para adaptar o parâmetro de controlo [6].

Com a ajuda da informação das imagens portais e/ou *Cone-Beam* CT obtidas em IGRT, é possível definir em modo *online* ou *offline* estratégias de tratamento para ter em conta as

incertezas geométricas e anatómicas. Esta informação pode levar à alteração da forma e tamanho dos volumes-alvo e dos OARs. Assim, a ART pode ser classificada de duas formas, consoante o instante em que se efetua a correção [23]:

➤ **Modo *offline***: Quando a correção apenas é feita depois do IGRT. Por exemplo, se ao fim de uma semana se observar um desvio sistemático na localização dos PTVs ou OARs [23].

➤ **Modo *online***: Quando o desvio é encontrado e é realizada a correção antes da sessão de tratamento, ou seja, em tempo real. Por exemplo, podem ser feitos vários planeamentos com base em várias imagens CT em que o PTV está em posições diferentes e antes de cada tratamento escolher o planeamento que mais se adequa tendo em conta as imagens *Cone-Beam* CT adquiridas no momento [23].

Um desafio que tem vindo a desenvolver-se no conceito de ART são os movimentos respiratórios, por exemplo no carcinoma do pulmão e carcinoma da mama. Estes movimentos podem levar a um desvio da localização da dose administrada comprometendo a irradiação do volume-alvo e a proteção dos OARs. Para combater este facto procurou-se a incorporação de sistemas de monitorização do ciclo respiratório sincronizados com a irradiação – o chamado *gating* respiratório [6].

2.6 Estado da Arte

Em Radioterapia, com o avançar do tratamento, é bastante comum ocorrerem alterações anatómicas por motivos multifatoriais. Entre eles pode enumerar-se a alteração na massa muscular, na distribuição de gordura e no deslocamento de fluidos no corpo, destacando ainda a perda de peso e a redução tumoral. No que diz respeito à perda de peso, esta deve-se sobretudo à falta de apetite e dificuldade na alimentação que por sua vez estão associadas aos efeitos da radiação nos tecidos da cavidade oral [24]. Todas estas alterações podem conduzir a um desvio na distribuição dosimétrica planeada, comprometendo a irradiação do volume-alvo. É por isso que a crescente investigação sobre *softwares* como o *Velocity AI* pode ajudar na deteção de variações de volume e, assim, alertar para possíveis alterações de dose.

No contexto deste projeto, neste subcapítulo encontram-se alguns estudos descritos na literatura acerca da funcionalidade do registo de imagens para casos de tumores de cabeça e pescoço.

Tendo como meta a análise de um algoritmo de registo deformável de imagens, Lee et al. [25] usaram dez doentes como alvo de estudo, aplicando um algoritmo que realiza o

registo entre a CT de planeamento e as imagens de megavoltagem diárias do tratamento. Após todo o procedimento experimental, obtiveram-se os contornos deformados automaticamente e os obtidos de forma manual para as glândulas parótidas. Da análise e quantificação das incertezas geométricas e dosimétricas que estão associadas aos dois tipos de contornos, pode concluir-se uma similaridade entre ambas (os resultados automáticos estiveram sempre dentro de um intervalo de confiança de 95% dos resultados manuais). Pode dizer-se que o processo de registo deformável estabeleceu uma ferramenta essencial na avaliação das alterações de estruturas.

Num seu trabalho mais recente, Lee et al. [24] demonstraram que qualquer alteração anatómica perto da superfície facial pode levar ao deslocamento posicional das glândulas parótidas para regiões de isodoses elevadas. Isto leva a alterações dosimétricas acentuadas, podendo comprometer o tratamento. Após a deformação das estruturas os autores da investigação procederam à aquisição dos DVHs cumulativos. A partir deles pode analisar-se a variação na dose administrada, e portanto, justificar a necessidade de replaneamento. Os resultados indicaram que a dose média diária nas parótidas para os dez doentes estudados diferiu da planeada em cerca de 15%, estando este valor associado a um aumento de dose para todos eles. Foi ainda estabelecida uma correlação linear entre as alterações de dose e as alterações geométricas das parótidas ($R^2=0,88$).

Outro aspeto fundamental que decorre da análise das oscilações da dose nas glândulas parótidas é o facto de haver uma relação com a localização tumoral. No caso da glândula se encontrar do mesmo lado que o tumor diz-se que é *ipsilateral*, ao passo que se estiver do lado oposto assume a designação de *contralateral*. Através do estudo de Loo et al. [26] pode observar-se uma redução significativa de volume nas parótidas ipsilaterais de cinco doentes (-30,2%), enquanto essa redução foi menos evidente nas parótidas contralaterais (-17,5%). Com efeito, a dose também se viu aumentada nas parótidas ipsilaterais, sendo confirmada pelos autores a relação de dependência entre as variações volumétricas e dosimétricas.

Para demonstrar a relação entre as alterações estruturais de volumes tumorais e as ocorridas ao nível dos OARs, foi ainda desenvolvido um algoritmo de registo deformável para imagens de tumores faringo-laringeos. Este modelo, proposto por Castadot et al. [27], permitiu observar uma diminuição significativa no volume dos tecidos tumorais e nos OARs tendo realçado que a variação destes últimos foi influenciada pelos primeiros. Isto porque,

anatomicamente, os tumores encontravam-se muito perto dos OARs, fazendo com que a matriz de deformação atuasse de forma semelhante.

Uma adequada monitorização da dose durante um tratamento de IMRT pode dar resposta à necessidade da eventual realização de replaneamento. Com o intuito de perceber essa relação, Ho et al. [28] investigaram dez doentes com tumor avançado da orofaringe, sendo a análise dosimétrica de volumes-alvo e de OARs como as parótidas, laringe, medula e tronco encefálico o objetivo principal. Apesar de se ter observado uma perda de peso e redução no volume das parótidas em todos os doentes, de uma forma geral, não houve excesso de dose nos OARs. Como tal, concluiu-se que não houve necessidade de replaneamento, embora tivesse ficado claro que para se obter mais precisão nos resultados seria interessante aumentar o número de scans tomográficos.

Também Beltran et al. [29] provaram que um controlo dosimétrico, quer a nível de volumes-alvo quer a nível de OARs, pode reportar casos que beneficiem de radioterapia adaptativa. Em dezasseis doentes foram verificadas acentuadas alterações de dose nos volumes-alvo, nas parótidas e medula. As alterações anatómicas e os desvios no posicionamento dos doentes foram as causas principais, que provocaram uma diminuição de cobertura dosimétrica dos volumes-alvo na primeira parte do tratamento e ainda um aumento no nível de dose na segunda parte.

Uma das questões mais colocadas atualmente é se os algoritmos aplicados nos *softwares* de registo de imagens de Radioterapia conseguem produzir com fiabilidade a deformação volumétrica e dosimétrica de estruturas. Num artigo de debate recente, Schultheiss and Tomé [30] discutem sobre esta questão, dando ênfase ao cálculo de dose. O autor Tomé diz que, face às alterações anatómicas (posição, localização e tamanho) dos volumes-alvo e OARs, o cálculo de dose acumulada em conjunto com a deformação dessas estruturas garante que haja otimização do tratamento, pois são verificados se os níveis de dose atuais correspondem aos planeados. Em resposta, Schultheiss defende que a dose deformada pelos algoritmos comuns não corresponde à dose real e que uma razão é o facto de os registos entre imagens deformarem a dose de forma semelhante ao volume.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são apresentados os materiais utilizados neste projeto, que vão desde a amostra de doentes aos *softwares* usados. Numa segunda parte são descritos os métodos utilizados para encontrar respostas aos objetivos desta dissertação.

3.1 Tumores de Cabeça e Pescoço

Os tumores de cabeça e pescoço constituem atualmente a 5^a neoplasia mais dominante em todo o mundo [31]. Geralmente têm origem em células escamosas que revestem as superfícies húmidas dentro da região de cabeça e pescoço e estão associados ao consumo excessivo do álcool e tabaco, entre outros fatores de risco. Os sintomas deste tipo de tumores são bastante característicos, dependendo de cada patologia, e variam desde o aparecimento de uma ferida não cicatrizante até a uma dor de garganta persistente e dificuldade em engolir [32].

Considerados dos tumores mais complicados de tratar devido à sua localização e conjugação com um elevado número de estruturas de risco, podem ser tratados por várias técnicas, estando a Radioterapia entre elas. A técnica de IMRT é particularmente requerida no tratamento deste tipo de tumores pois permite, devido à intensidade modulada, a irradiação rigorosa do tumor e em simultâneo manter os níveis de dose abaixo da tolerância em estruturas críticas como a medula [33].

Existem vários tipos de tumores de cabeça e pescoço, sendo nomeados pela região onde se localizam: cavidade oral – lábios, gengivas e língua; faringe – nasofaringe (parte superior), orofaringe (parte intermédia) e hipofaringe (parte inferior); laringe; seios perinasais e cavidade nasal; por fim glândulas salivares [32].

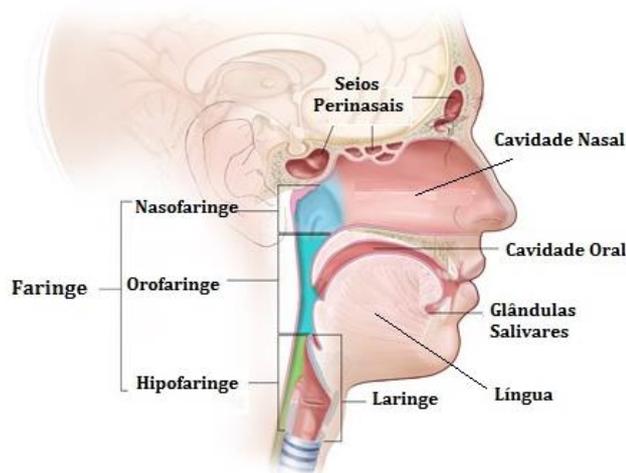


Figura 3.1 – Localização dos vários tipos de tumores de cabeça e pescoço. Adaptado de [32].

3.1.1 Procedimento de um Tratamento

Após a observação clínica na primeira consulta, o doente realiza uma CT - a chamada **CT de planeamento**. Na unidade de CT, o doente é alinhado na posição escolhida e, com recurso a um sistema de imobilização colocam-se referências cutâneas em localizações estáveis, definindo assim o isocentro. As imagens anatómicas adquiridas contêm informação em Unidades de *Hounsfield* (HU, do inglês *Hounsfield Units*) ou números CT⁵, que resultam da conversão da densidade eletrónica dos tecidos em relação à água, permitindo o cálculo de dose com correção de heterogeneidade nos vários tecidos.

Após o delineamento de estruturas no *Velocity AI* e a prescrição de dose pelo médico especialista é realizado o planeamento recorrendo ao Sistema de Planeamento *Oncentra*, por um físico médico e/ou um técnico dosimetrista. Este Sistema calcula a distribuição de dose nas imagens CT disponíveis para o caso clínico em estudo.

Depois, com o auxílio da estatística de dose (DVHs) fornecida pelo *Oncentra*, o médico avalia o planeamento. A distribuição de dose nos PTVs e nos OARs é analisada, tendo sempre em conta a dose prescrita no PTV e os limites de dose nos OARs.

Posteriormente, após o plano de tratamento estar aprovado, surge o controlo de qualidade, em fantasmas. Finalmente esse plano de tratamento é aprovado pelo físico médico e o doente prossegue para a primeira sessão de tratamento. Nesta sessão, o doente é imobilizado e posicionado, utilizando os mesmos acessórios que foram usados aquando da aquisição da CT de planeamento. Este procedimento acontece em todas as sessões de forma a garantir a reprodutibilidade do tratamento.

Durante todo o tratamento é efetuado IGRT: durante as três primeiras sessões e uma vez por semana. Em IMRT de cabeça e pescoço são adquiridas imagens MV-CBCT (do inglês *Megavoltage - Cone-Beam Computed Tomography*), porque para além de permitirem verificar o posicionamento do doente, possibilitam a visualização em modo 3D de algumas estruturas desenhadas pelo médico (por exemplo o canal medular). O *software* de aquisição faz o registo da CT de planeamento com a imagem *Cone-Beam CT* e calcula os desvios entre as duas. Se esses desvios forem inferiores a 2-3 mm então o tratamento é efetuado. Caso contrário, procede-se a uma alteração no posicionamento, e novamente, o processo é repetido.

A meio do tratamento (sensivelmente ao fim de 3 semanas) é adquirida uma CT – chamada de **CT de controlo**. A finalidade desta aquisição é registar a CT de controlo com a CT de planeamento para avaliar se existem alterações significativas na anatomia do doente que possam comprometer a distribuição de dose planeada.

⁵ O número de CT é dado pela relação: $Número\ de\ CT = k \frac{\mu_t - \mu_{água}}{\mu_{água}}$ onde μ_t é o coeficiente de atenuação do tecido, $\mu_{água}$ é o coeficiente de atenuação da água e k é uma constante que determina o fator de escala do intervalo dos números de CT.

Depois de visualizar a distribuição de dose (calculada no *Oncentra*) na CT de controlo decide-se se o tratamento necessita de ser replaneado. No caso de se confirmar a necessidade de um replaneamento então há novamente a aprovação pelo médico. Posteriormente dá-se início a um novo ciclo terapêutico, mas agora com o novo plano.

Na técnica de IMRT normalmente são usadas 7 incidências diferentes e o número de segmentos varia entre 30-80. Em casos mais simples e onde são exigidos gradientes de dose mais baixos são utilizados 30-40 segmentos – designando a técnica por *IMRT rápida* (rIMRT). Nos casos mais complexos em que são exigidos gradientes de dose elevados são usados cerca de 80 segmentos.

As prescrições de dose para estes tipos de tumores rondam os 70 Gy no GTV, dados em cerca de 33 frações, variando este número consoante a dose total e a dose por fração. No IPOCFG existe o critério de não exceder a dose por fração de 2.12 Gy. São efetuadas 5 sessões de tratamento por semana, ao longo de 6-7 semanas, em que cada uma tem duração aproximadamente de 10-15 minutos.



Figura 3.2 - Unidade de Tomografia de Computorizada (IPOCFG).



Figura 3.3 - Acelerador Linear *Oncor, Avant-Garde* da Siemens (IPOCFG).

3.1.2 Caracterização da Amostra de Doentes

Na tabela 3.1 apresentam-se algumas características dos doentes-alvo de estudo.

Tabela 3.1 – Caracterização da amostra de doentes.

<i>Número Doente</i>	<i>Género</i>	<i>Tipo Tumor</i>	<i>Dose Prescrita no tumor (Gy)</i>
1	M	Orofaringe	70.0
2	M	Orofaringe	70.2
3	M	Faringe-Laringe	70.2
4	M	Orofaringe	70.2
5	M	Nasofaringe	70.2
6	M	Metástases Ganglionares	70.2
7	F	Nasofaringe	70.2
8	M	Orofaringe	70.2
9	M	Laringe	70.2

Nota: M-Masculino; F-Feminino

3.2 Acelerador Linear

O acelerador utilizado no tratamento dos casos de estudo deste projeto é o *Oncor Avant-Garde*, da Siemens. Foi instalado no IPOCFG em Outubro de 2006 e, após a instalação e realização de todos os testes de aceitação, iniciou os tratamentos de IMRT de cabeça e pescoço em Janeiro de 2007. Diariamente é realizado um conjunto de testes de controlo de qualidade para verificar a dose de calibração definida na fase de aceitação [2].

Este acelerador é constituído pelo colimador multi-folhas Optifocus 82-leaf, cuja calibração é também realizada regularmente. Inclui 82 folhas, cada uma com 1 cm de largura ao isocentro [2].

Relativamente às soluções de imagem guiada (IGRT), o acelerador *Oncor* possibilita o modo de aquisição 2D e 3D: a aquisição de duas imagens portais ortogonais (2D) ou a reconstrução 3D de imagens MV-CBCT. O sistema de aquisição de imagens é constituído por um detetor de silício amorfo com resolução de 1024×1024 pixels. Para a obtenção de imagens *Cone-Beam CT* o MLC utiliza um campo de radiação de geometria quadrada com dimensões 27.4×27.4 cm². No protocolo de tratamento de tumores de cabeça e pescoço está estipulado um valor de 8 MUs totais e ainda uma energia de 6 MV (a mais baixa para se obter um melhor contraste) [2].



Figura 3.4 – Movimentos de rotação das componentes do acelerador linear: vermelho – gantry; amarelo – colimador; verde – mesa. Na interseção dos eixos de rotação do colimador e da gantry está o isocentro [6].

3.3 Sistema de Planeamento

No Serviço de Física Médica do IPOCFG é usado o *software Oncentra® 4.1 (Nucletron)* para realizar o planeamento dos tratamentos de Radioterapia. Um Sistema de Planeamento utiliza modelos e algoritmos para calcular a dose, baseando-se em dados dosimétricos (medidos em fantasmas de água) e dados geométricos do acelerador linear. O Sistema de Planeamento mais simples começou por utilizar métodos semi-analíticos, sendo que atualmente já existem sistemas com cálculo *Monte Carlo*. No *Oncentra* é usado o algoritmo *Collapsed Cone* que tem em conta informação de densidade voxel-a-voxel obtendo-se maior exatidão no cálculo de dose em regiões de elevada heterogeneidade, como é o caso de cabeça e pescoço. Este *software* permite também a análise e o delineamento de estruturas [34].



Figura 3.5 – Sistema de Planeamento *Oncentra® 4.1*.

3.4 Software de Registo Deformável

O *Velocity AI 2.7* é o software no qual se centram os objetivos desta dissertação e, como tal, é importante perceber em que consiste, a que se destina e as principais funcionalidades.

Dentro das várias funções pode destacar-se a visualização e o delineamento de estruturas. Para além destas permite fazer o registo e fusão entre duas séries de imagens, imagens essas que podem ser de modalidades diferentes, tais como MR, PET, SPECT, entre outras. É possível ainda importar matrizes de dose e deformá-las da mesma forma que a deformação volumétrica. No final do registo, para além das estruturas deformadas, pode obter-se informação de dose: os histogramas dose-volume (DVH) e linhas de isodose.

Desenvolvido pela equipa comercial *Velocity Medical Solutions* dos Estados Unidos da Georgia (Atlanta), foi adquirido e introduzido na prática clínica do IPOCFG em Setembro de 2011 [35]. Na figura 3.6 pode observar-se a janela gráfica do *Velocity AI*.

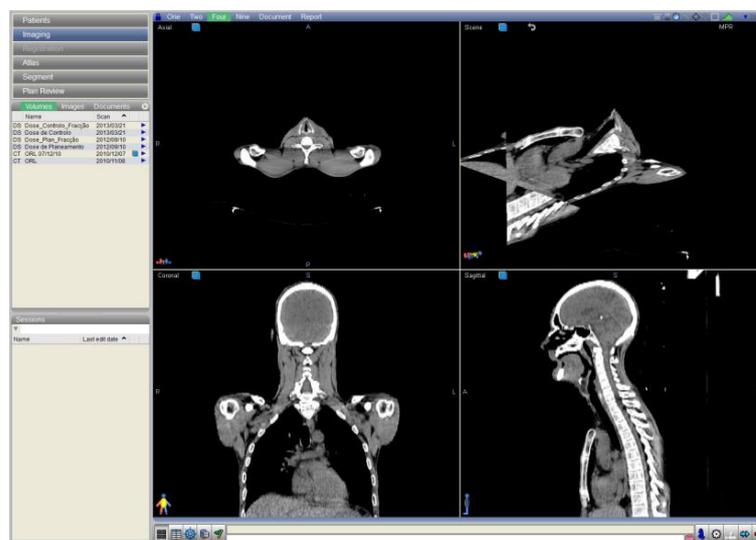


Figura 3.6 – Software *Velocity AI 2.7*.

Registo de Imagens

Para a realização de um registo entre duas séries de imagens é necessário selecionar a série de referência - chamada de 'primária' - e ainda a série 'secundária'. A imagem 'primária' permanece rígida sendo a considerada 'secundária' aquela que vai

Volumes	Images	Documents	
Name	Scan		
CT CT de Controlo	2012/09/21		
CT CT de Planeamento	2012/09/11		

Figura 3.7 – Marcação da imagem CT primária e secundária. Adaptado do software *Velocity AI*.

deformar sobre a primeira. Por exemplo, no caso de se tratar de imagens CT, a CT de controlo é a imagem ‘primária’ (marcada a azul) e a CT de planeamento a ‘secundária’ (marcada a rosa) uma vez que todas as estruturas são desenhadas na CT de planeamento e se pretende observar a deformação na CT de controlo.

O *Velocity AI* permite essencialmente a realização de dois tipos de registos: registo rígido e registo deformável. No primeiro apenas ocorrem translações e rotações; no segundo já existe deformação elástica do voxel [36].

O registo deformável, sobre o qual se centra este projeto, envolve a aplicação de três etapas: uma sobreposição manual de imagens, um registo rígido automático e ainda um registo deformável. Quanto à primeira etapa, nesta é feito o ajuste manual das duas imagens, sobrepondo ao máximo

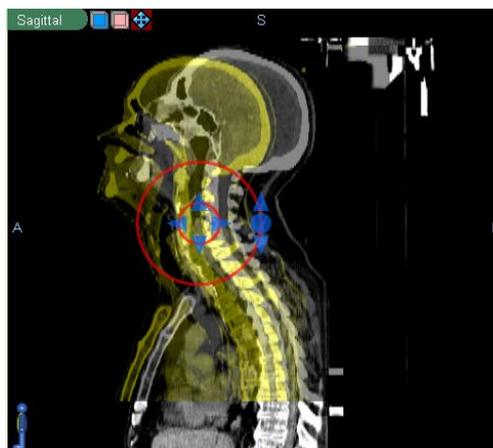


Figura 3.8 – Ajuste manual das imagens. Adaptado do software *Velocity AI*.

os contornos do doente e das estruturas visíveis (figura 3.8) [36]. Todas as etapas referidas estão associadas a um desempenho do *software* em tempo real, cerca de 3-5 segundos.

Todos os registos efetuados no *Velocity AI* ocorrem dentro de uma região que é definida com base na localização das estruturas delineadas – a ROI (região de interesse, do inglês *Region of Interest*). Por defeito esta região não é ativada, sendo nesse caso utilizada toda a informação das imagens para o registo. No entanto quando é selecionada uma ROI, a matriz de deformação só é aplicada no seu interior. Geralmente constrói-se a ROI em torno da(s) estrutura(s) de interesse a deformar, com margens suficientes que deixem estabelecer uma matriz de deformação aceitável [36].

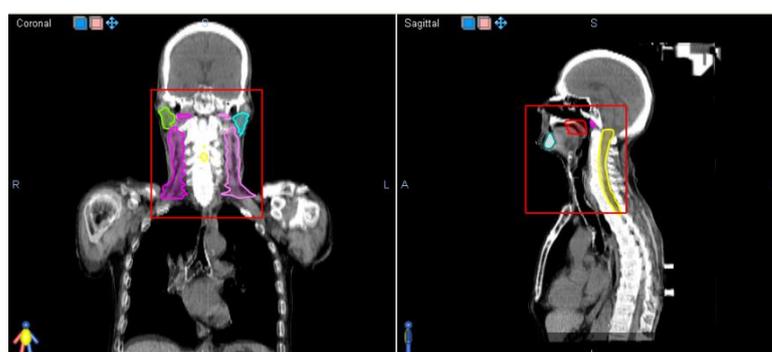


Figura 3.9 – Visualização da ROI em torno das estruturas de interesse a deformar. Adaptado do software *Velocity AI*.

No final do registo, o utilizador pode inspecionar e comparar visualmente os contornos da imagem deformada com os iniciais (figura 3.10). É permitido ainda analisar os histogramas de HU-volume das estruturas deformadas (exemplo na figura 3.11).

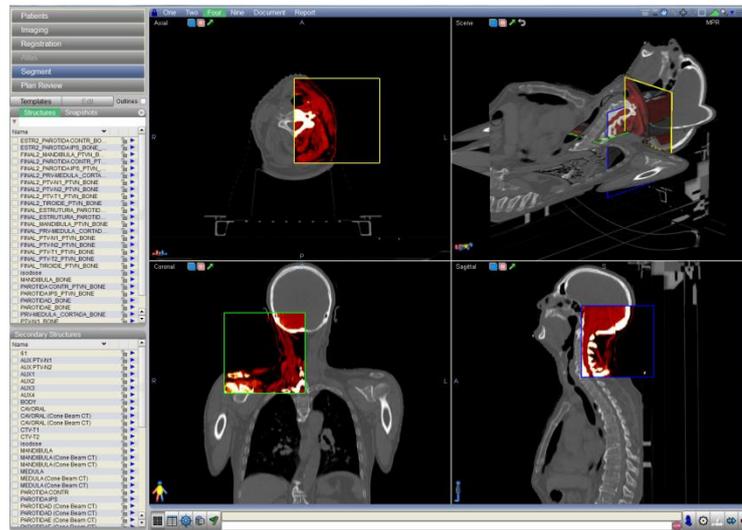


Figura 3.10 – Comparação entre a CT de planeamento e a CT de controlo. Adaptado do *software Velocity AI*.

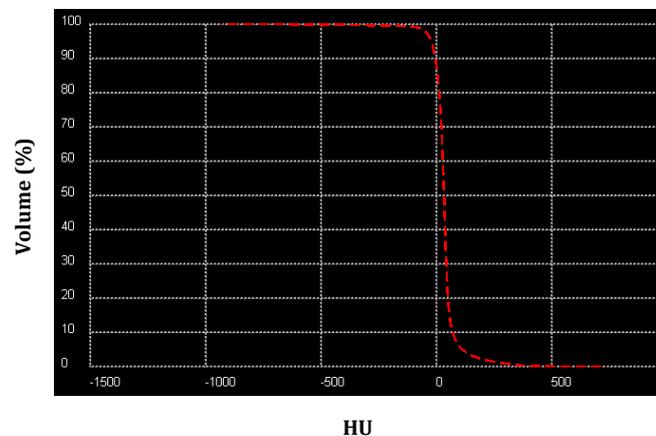


Figura 3.11 – Histograma HU-volume para um PTV. Adaptado do *software Velocity AI*.

Algoritmo de Deformação

Quando se efetua um registo entre duas imagens é ativado um algoritmo de deformação cujo desempenho visa obter um mapa de correspondência de HU entre as duas imagens. Na figura 3.12 pode observar-se esquematicamente uma matriz de deformação aplicada entre o registo de uma imagem 1 com uma imagem 2 bem como os vetores de deslocamento envolvidos na deformação de estruturas (representadas a azul, amarelo e

vermelho). A direção e sentido de cada vetor apontam o tipo de deslocamento de cada estrutura, que neste caso decorre da imagem 1 para a imagem 2.

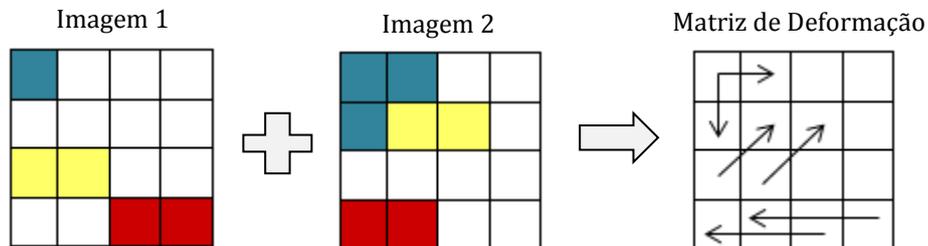


Figura 3.12 – Representação da matriz de deformação e modo de funcionamento.

Ativação de Filtros

O *Velocity AI* dispõe de uma vasta gama de filtros pré-definidos, sendo exemplos o filtro *Bone*, *Head*, *Spine*, *Mediastin*, *Abdomen*, *Lung*, *Full*. Estes permitem variar o contraste das imagens conforme os valores atribuídos aos parâmetros de janela: o centro (WL – *window level*) e a largura (WW – *window width*) [35]. No momento do registo apenas são usados os dados das imagens que estão dentro da largura da janela (WW) – definida por duas barras verticais verdes no histograma correspondente (figura 3.13).

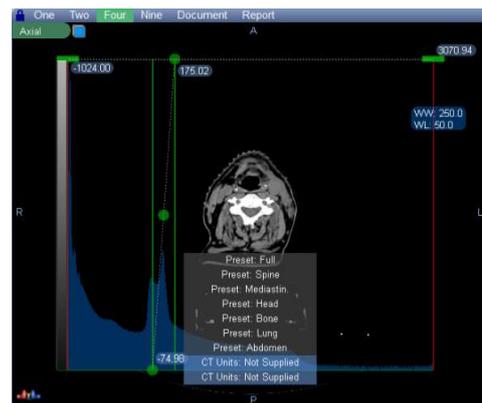


Figura 3.13 – Histograma e parâmetros de janela de um filtro. Adaptado do *software Velocity AI*.

A largura da janela (WW) compreende a gama de valores de HU para a qual o filtro está pré-definido e o centro da janela (WL) corresponde ao valor de HU central dessa gama WW. Estes parâmetros permitem diferenciar os vários filtros cujas designações são específicas (figura 3.15). O nome de cada filtro está relacionado com o tipo de estruturas que permite realçar, (por exemplo – *Bone* – do inglês ‘osso’ dá ênfase às estruturas ósseas; já o filtro *Head* – do inglês ‘cabeça’ permite visualizar com destaque tecidos moles) [36].

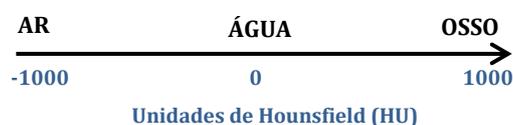


Figura 3.14 – Escala de HU [36].

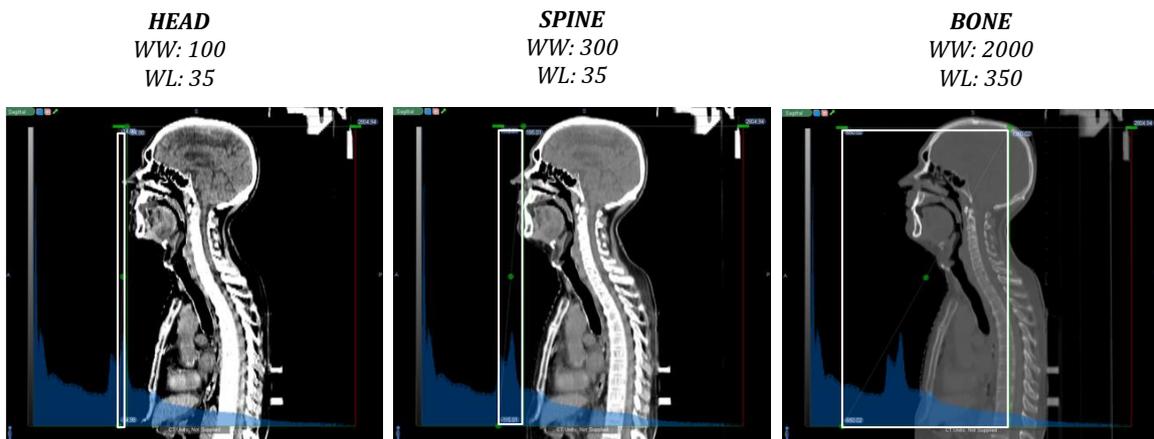


Figura 3.15 – Janelas e respetivos parâmetros dos filtros *Head*, *Bone* e *Spine*. Adaptado do software *Velocity AI*.

3.5 Registo Deformável em Imagens CT

Como foi dito inicialmente, numa primeira fase deste projeto, procedeu-se à elaboração de um conjunto de estudos para testar o *Velocity AI* em imagens CT, sendo que em todos eles se aplicou o registo deformável entre a CT de planeamento e a CT de controlo. Os estudos efetuados pretendem de uma forma geral estudar a deformação volumétrica produzida pelo software ao nível de todas as estruturas anatómicas envolvidas na região de cabeça e pescoço.

Dentro dos OARs foram analisadas as glândulas parótidas, o PRV-medula (corresponde à medula acrescida de uma margem isotrópica de 3 mm) e a mandíbula; quanto aos volumes-alvo foram analisados o PTV-T1, o PTV-N1 e o PTV-N2. O primeiro refere-se ao tumor primário e os dois últimos correspondem aos nódulos linfáticos. Na figura 3.16 pode visualizar-se todas estas estruturas. Para a elaboração destes estudos foram usadas as imagens de nove doentes.

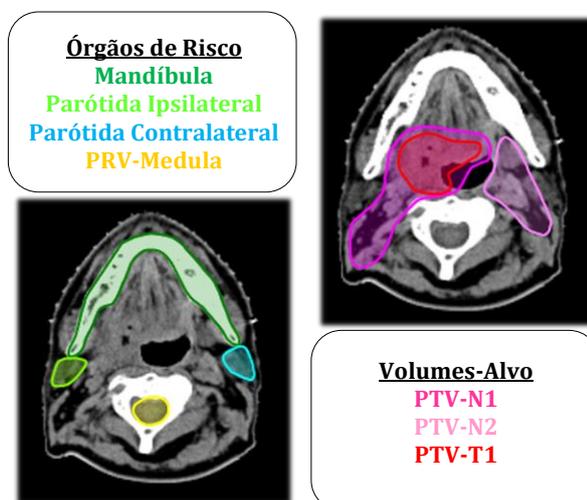


Figura 3.16 – Visualização dos OARs (esq.) e volumes-alvo (dir.) analisados no *Velocity*. Adaptado do software *Velocity AI*.

3.5.1 Reprodutibilidade do Algoritmo

Com este estudo pretendeu-se averiguar a reprodutibilidade do algoritmo de registo deformável do *Velocity AI*. Para tal determinou-se qual o número de registos deformáveis que são necessários efetuar para que haja convergência dos resultados produzidos, estabelecendo assim um protocolo.

Para cada doente, aplicou-se uma vez o registo rígido seguido da aplicação consecutiva de dez vezes o registo deformável entre as duas imagens CT. Durante o intervalo de aplicação dos vários registos deformáveis foram guardados os valores de volume deformados de cada caso, de forma a comparar os resultados numa fase posterior.

Após uma análise cuidada dos resultados obtidos concluiu-se que existe uma convergência no fim da aplicação de **quatro registos** do algoritmo deformável, ainda que com uma incerteza associada de $\pm 3\%$.

De seguida mostram-se os gráficos obtidos para um caso particular, onde se pode comprovar a convergência de volume, a partir da quarta fusão (reta a tracejado). O eixo vertical dos gráficos representa o volume percentual relativo deformado sendo tomado como referência o volume correspondente ao registo da primeira deformação.

Gráfico 3.1 – Reprodutibilidade do algoritmo de deformação: volumes-alvo.

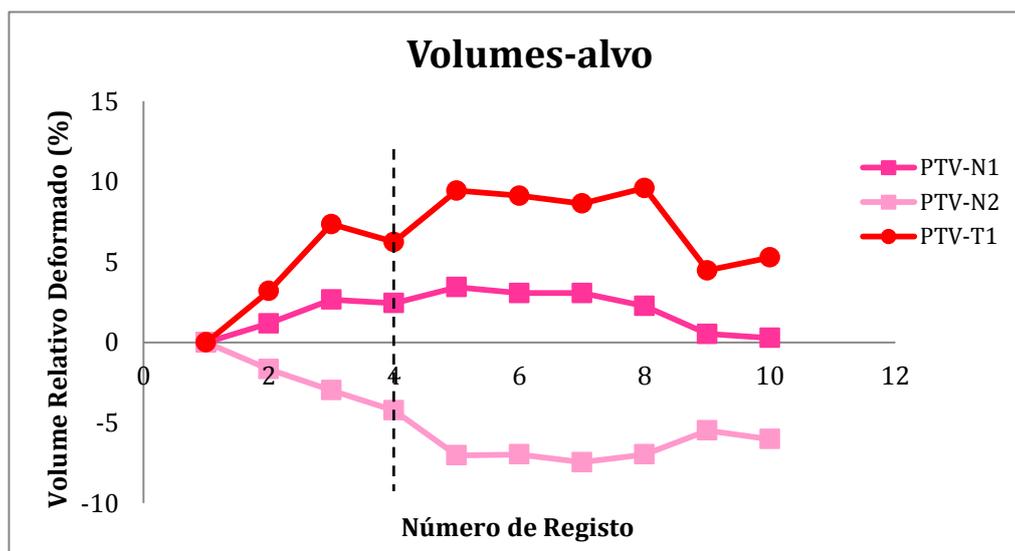
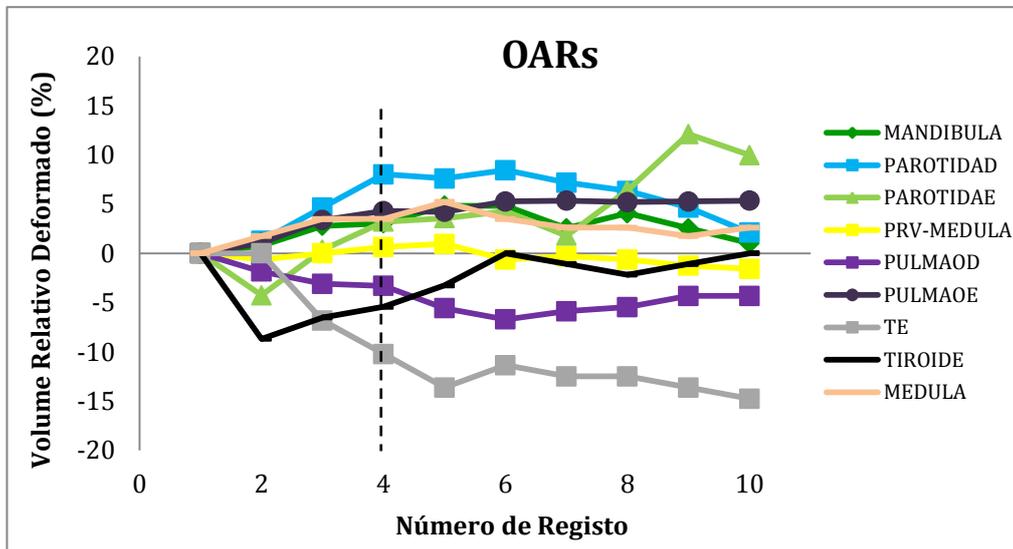


Gráfico 3.2 – Reprodutibilidade do algoritmo de deformação: OARs.



3.5.2 Influência da ROI na Deformação de Estruturas

Este estudo permitiu perceber de que forma é que a definição da região de interesse influencia a deformação volumétrica das estruturas analisadas. Como já referido, a ROI limita a matriz matemática de deformação tornando-a confinada apenas na região definida pelos limites da ROI. Sendo assim estudou-se o comportamento do algoritmo de deformação nas várias estruturas face à definição de diferentes ROIs.

Neste estudo foram considerados três tipos de registos diferentes: o primeiro não engloba a definição de qualquer ROI, ou seja, a matriz de deformação considera toda a informação da série de imagens para efetuar a deformação de estruturas; a segunda envolve a definição de uma ROI ajustada ao PTV-N maior ('ROI_PTV-N'), onde inclui todos os OARs desenhados; por fim a construção de uma ROI individual ajustada a cada estrutura analisada ('ROI_Estrutura'). A figura 3.17 permite visualizar todas as situações consideradas, retiradas do *Velocity AI*.

Para as três situações consideradas aplicou-se o registo rígido seguido do registo deformável quatro vezes, uma vez que foi assim estabelecido anteriormente.

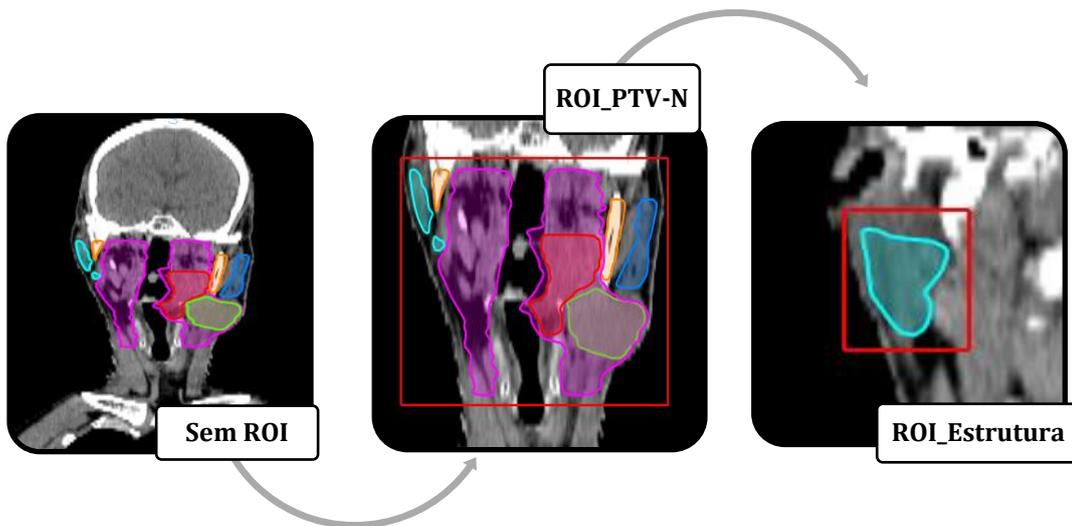


Figura 3.17 – Representação esquemática das três situações consideradas: 'Sem ROI', 'ROI_PTV-N' e 'ROI_Estrutura'. Adaptado do software *Velocity AI*.

3.5.3 Influência da Aplicação de Filtros na Deformação de Estruturas

O objetivo deste estudo foi perceber de que forma é que a aplicação de filtros influencia o registo deformável. Como já dito anteriormente existem vários tipos de filtros pré-definidos disponíveis no *Velocity AI*, sendo que cada um é caracterizado por um centro (WL) e largura de janela (WW) que faz variar o contraste das imagens, evidenciando diferentes tecidos – ar, tecido mole ou tecido ósseo. Isto leva a que diferentes filtros produzam diferentes resultados na deformação das estruturas.

Para além da variação da deformação com a aplicação de filtros também pode haver variação com a definição de uma ROI. Assim decidiu-se estudar a aplicação dos filtros *Head*, *Spine* e *Bone* ao registo deformável para dois tipos de região de interesse – a 'ROI_PTV-N' e a 'ROI_Estrutura' de modo a perceber de novo qual a melhor ROI e o filtro que produz um resultado mais realista.

Da mesma forma que no estudo anterior, aplicou-se o registo rígido seguido de quatro vezes o deformável entre as duas imagens CT, para ambas as situações de ROI e para os vários filtros descritos ativados.

3.5.4 Estudos em Fantomas

A realização de testes em fantomas teve como objetivo estudar o protocolo estabelecido para o registo de imagens, confirmando quantitativamente se o *software* consegue calcular volumes corretamente, quer tenham sofrido alterações ou não.

A palavra fantoma surgiu para descrever um material similar ao tecido humano, simulando as suas propriedades de dispersão e absorção da radiação. Em Radioterapia é bastante útil em estudos dosimétricos. Existem essencialmente dois tipos de fantomas: *geométricos*, com formas cúbicas ou cilíndricas e de material homogéneo; e os *antropomórficos* que simulam a complexidade da anatomia humana, assim como as heterogeneidades [19].

Para estes estudos foi utilizado um fantoma antropomórfico pertencente ao Serviço de Física Médica do IPOCFG. Este reproduz todas as características anatómicas de um doente real, desde a sua dimensão à densidade do material constituinte.

Foram criados três volumes de plasticina cuja densidade é próxima à dos tecidos moles – a ‘**referência**’ (1.13 cm³) e o ‘**volume-alvo**’ (2.26 cm³) que se mantêm sempre imobilizados; e um volume similar a uma ‘**parótida**’ (11.3 cm³). Os dois primeiros foram posicionados de acordo com a localização de um tumor de nasofaringe, sendo as vias nasais os locais escolhidos para a sua colocação. Já a ‘parótida’ foi colocada no lado esquerdo externo do fantoma de forma a reproduzir a localização de uma parótida real. Na figura 3.18 é possível visualizar o fantoma utilizado assim a localização de todas as peças construídas.



Figura 3.18 – Fantoma antropomórfico (esq.), corte axial com localização dos ‘volumes tumorais’ (centro) e visualização da ‘parótida’ (dir.).

O objetivo foi observar se os volumes da ‘referência’ e do ‘volume-alvo’ se mantêm constantes, uma vez que não foram alterados durante todo o procedimento. Quanto à estrutura ‘parótida’, a finalidade foi diferente: primeiro alterar a sua forma e, de seguida, acrescentar cerca de 20% do seu volume ao já existente.



Figura 3.19 – Realização da CT com o fantoma antropomórfico.

Após o procedimento na unidade de Tomografia Computorizada foram adquiridas três séries de imagens:

- CT 1: visualização de todos os volumes originais;
- CT 2: visualização da deformação da ‘parótida’ sem variação de volume;
- CT 3: visualização da deformação da ‘parótida’ com aumento de 20% do seu volume.

Para cada série CT foram adquiridas imagens com dois tipos de espessura de corte - 1 e 3 mm - e ainda com dois tipos de campo de visão⁶ (FOV, do inglês *Field-of-View*) - 250 e 500. Estes parâmetros foram escolhidos de modo a investigar a sua influência junto do registo aplicado pelo *Velocity AI*.

Todas as imagens CT foram importadas para o *Velocity AI* e com o auxílio de ferramentas de desenho foram delineadas todas as estruturas na CT1. Posteriormente foi efetuado o registo deformável da CT 1 com a CT2 e obtidos os valores de volumes deformados. Por fim foi realizado o mesmo tipo de registo entre a CT1 e a CT3 com obtenção novamente da deformação. Na realização do registo deformável foi aplicado o protocolo estabelecido em estudos anteriores: registo rígido seguido de quatro vezes o deformável com ativação do filtro *Bone* mas para duas situações de ROI – sem seleção de ROI e com ROI ajustada a cada estrutura.

⁶O campo de visão corresponde ao diâmetro da região de aquisição da imagem.

3.6 Registo Deformável em Imagens MV-CBCT

Com os estudos efetuados em imagens MV-CBCT pretendeu-se pesquisar a sua utilização na prevenção de alterações inaceitáveis na dose planeada partindo de uma avaliação volumétrica das estruturas da região de cabeça e pescoço.

Atualmente, na prática clínica são usadas apenas imagens CT para a análise da evolução tumoral. Através do *Velocity AI* é feita a deformação das estruturas na chamada CT de controlo e observadas as alterações anatómicas dos doentes. É através desta análise e do cálculo de dose na CT de controlo, que se conclui acerca da necessidade da realização de um replaneamento. Ora todo este procedimento ainda só está validado em imagens CT.

Uma vez que são adquiridas imagens *Cone-Beam* CT ao longo de todo o tratamento, seria interessante estudar o seu uso na deteção da deformação de estruturas, da mesma forma que se realiza nas imagens CT. Isto porque, caso se verifique que as imagens MV-CBCT permitem obter uma deformação aceitável, é possível que venham a constituir um alerta para situações de alterações significativas.

O seguinte conjunto de estudos veio na linha de seguimento dos anteriores, onde foi aplicado um protocolo semelhante: o registo deformável entre as imagens MV-CBCT correspondentes temporalmente à CT de planeamento e à CT de controlo. Para simplificar, o primeiro MV-CBCT foi designado por 'CBCT_0' e o do momento da CT de controlo por 'CBCT_N'.

As estruturas alvo deste estudo foram as mesmas do estudo realizado em imagens CT, acrescidas da construção de uma estrutura que envolve o contorno do pescoço – 'Neck'.

A amostra de doentes foi a mesma que utilizada nos estudos do subcapítulo anterior, com exceção de dois, pois não possuíam imagens *Cone-Beam* CT. Esta é então constituída por sete doentes.

3.6.1 Registo entre a CT de Planeamento e o MV-CBCT correspondente

Para se proceder à deformação de estruturas entre as imagens MV-CBCT, é necessário que essas estruturas estejam desenhadas na imagem 'CBCT_0'. Uma vez que os médicos apenas desenham as estruturas na CT de planeamento tem de se efetuar o registo entre essas imagens e as imagens *Cone-Beam* CT correspondentes. Esta constituiu a primeira tarefa dos estudos em MV-CBCT, onde se efetuaram vários tipos de registos entre as duas imagens, para concluir o que produzia melhores resultados.

Foram efetuados quatro tipos de registos: apenas rígido; rígido com a ativação do filtro *Bone*, rígido seguido de deformável quatro vezes com ROI em torno do PTV-N maior e com filtro *Bone*, e por fim, o mesmo mas com ROI ajustada a cada estrutura.

Após a obtenção de todos os resultados e uma análise qualitativa do ponto de vista anatómico por uma médica radioncologista, concluiu-se que, de um modo geral, o **registo rígido simples** foi o que reproduziu contornos mais semelhantes aos desenhados na CT de planeamento.

Após os valores de volume terem sido analisados verificaram-se pequenas diferenças entre os da CT de planeamento e os do 'CBCT_0'. Em média, as diferenças percentuais de volumes entre as duas imagens foram -0.8% e -0.6% para os OARs e volumes-alvo, respetivamente. Estas diferenças podem ser explicadas pelo facto das imagens possuírem características diferentes, nomeadamente a espessura de corte. As imagens CT possuem espessura de corte 3 mm, enquanto as imagens MV-CBCT possuem 1 mm. O *Velocity AI* utiliza um tamanho de voxel diferente para a análise dos volumes nos dois tipos de imagem contribuindo para as diferenças encontradas. A figura 3.20 permite observar os contornos da mandíbula com dois registos diferentes, onde foi validado o registo rígido (azul).

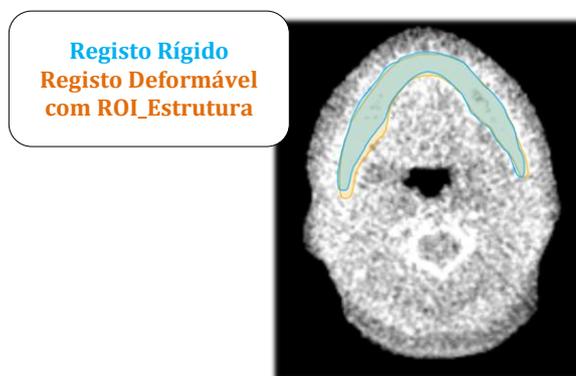


Figura 3.20 – Contornos da mandíbula na imagem 'CBCT_0' obtidos com diferentes registos. Adaptado do software *Velocity AI*.

3.6.2 Deformação Volumétrica de Estruturas

No momento da deformação de estruturas procedeu-se à aplicação de um registo rígido seguido de quatro vezes o registo deformável entre as imagens 'CBCT_0' e 'CBCT_N' no *Velocity AI*, da mesma forma que foi realizado entre as imagens CT. De modo semelhante foram ainda definidas algumas condições de teste, nomeadamente a construção de uma ROI. O registo deformável foi aplicado considerando dois tipos de ROI diferentes – uma ROI ajustada à estrutura 'Neck' (com inclusão das restantes) e uma ROI delineada em torno de

cada estrutura individual. Nos resultados que são mostrados no capítulo seguinte a primeira ROI é designada por 'ROI_Neck' e a segunda por 'ROI_Estrutura'.

Após a realização de todos os procedimentos deste estudo efetuaram-se dois tipos de análise: qualitativa – feita por uma médica radioncologista, com inspeção visual dos contornos deformados em ambas as situações; quantitativa – quantificação média da variação volumétrica entre as duas imagens. Com uma análise quantitativa foi possível perceber se a variação de volume das estruturas entre imagens MV-CBCT seguiu a mesma linha de tendência que as imagens CT.

3.6.3 Dose Calculada no *Oncentra*® 4.1

Com o intuito de analisar a variação de dose nas estruturas referidas entre os dois momentos de aquisição das imagens MV-CBCT, efetuou-se um estudo comparativo da dose no 'CBCT_0', relativamente à dose do 'CBCT_N'. A distribuição de dose foi calculada no Sistema de Planeamento *Oncentra*, com base no planeamento aprovado. Após o cálculo da dose no *Oncentra*, a matriz 3D de dose foi importada para o *Velocity AI*, onde foi obtida a estatística de dose – DVH.

O objetivo de maior destaque deste estudo dosimétrico foi averiguar se as imagens *Cone-Beam* CT conseguem dar um alerta relativo à dose em estruturas críticas como por exemplo a medula.

Numa primeira parte avaliou-se a variação dosimétrica desde o 'CBCT_0' até ao 'CBCT-N' (pois são adquiridas várias imagens ao longo do tratamento), para apenas um doente particular. De seguida estudou-se a variação de dose entre as duas séries de imagens para todos os casos analisados. Deste modo, foi possível obter a sua comparação e correlação com as respetivas alterações volumétricas. Isto porque, segundo estudos de literatura, as variações anatómicas das estruturas podem levar a um deslocamento da distribuição de dose aprovada.

3.6.4 Testes de Sensibilidade

Na tentativa de mostrar algum tipo de correlação entre as alterações anatómicas ocorridas e a variação de dose na medula, efetuaram-se vários testes de sensibilidade para treze doentes. Estes testes mostram a relação causa-efeito de determinados acontecimentos e permitem, através da sua análise, prever o que pode acontecer em novos casos.

A medula é o órgão de risco que requer mais atenção na fase de planeamento pois o não cumprimento da respetiva dose de tolerância pode conduzir a complicações muito graves

(são exemplos a mielite e a paralisia). Por este motivo, decidiu-se realizar alguns testes de sensibilidade que relacionam a variação volumétrica de algumas estruturas com a dose máxima na medula. Estes testes visam mostrar se, no futuro, os médicos radioncologistas podem ser alertados para uma sobredosagem na medula, através apenas de uma inspeção simples de volume no *Velocity AI*.

Os gráficos relativos a estes testes seguem uma distribuição onde várias classes são divididas – tabela de contingência (tabela 3.2). Consideram-se ainda alguns parâmetros de análise: precisão, especificidade e sensibilidade [37].

Tabela 3.2 – Tabela de contingência.

Valor de Referência			
Negativo	Positivo		
FP Falsos Positivos	VP Verdadeiros Positivos	Positivo	Valor de Teste
VN Verdadeiros Negativos	FN Falsos Negativos	Negativo	

- **Precisão:** corresponde à medida de casos totais corretamente classificados.

$$\text{Precisão} = (VP+VN)/(FP+VP+VN+FN)$$

- **Sensibilidade** (ou taxa dos verdadeiros positivos): corresponde à proporção de casos positivos corretamente classificados.

$$\text{Sensibilidade} = VP/(VP+FN)$$

- **Especificidade** (ou taxa dos verdadeiros negativos): corresponde à proporção de casos negativos corretamente classificados.

$$\text{Especificidade} = VN/(VN+FP)$$

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são mostrados os resultados dos estudos efetuados e a sua discussão. Numa primeira parte são apresentados os resultados relativos às imagens CT e posteriormente os relativos às imagens MV-CBCT.

4.1 Imagens CT

4.1.1 Influência da ROI na Deformação de Estruturas

Quanto à influência e importância da ROI na deformação das várias estruturas anatómicas, verificou-se que diferentes tipos de ROI levam a diferentes resultados.

No final de uma análise detalhada das imagens com todas as estruturas deformadas, em comparação com as diferentes situações, foi aprovado clinicamente que a melhor definição de ROI é aquela que se ajusta ao PTV-N maior, com inclusão de todas as estruturas de interesse. Assim sendo, a região '**ROI_PTV-N**' (caracterizada desta forma nas legendas dos resultados) é a que fornece uma maior aproximação aos contornos reais das estruturas. Uma possível explicação para a escolha deste tipo de ROI é o facto de produzir margens maiores na matriz de deformação, ao contrário da ROI ajustada a cada estrutura individual que limita praticamente toda a região de deformação aos contornos da estrutura. Esta conclusão teve por base uma avaliação de uma médica radioncologista.

De seguida, para a mandíbula e uma glândula parótida, mostram-se imagens axiais com os volumes deformados para as três situações consideradas.

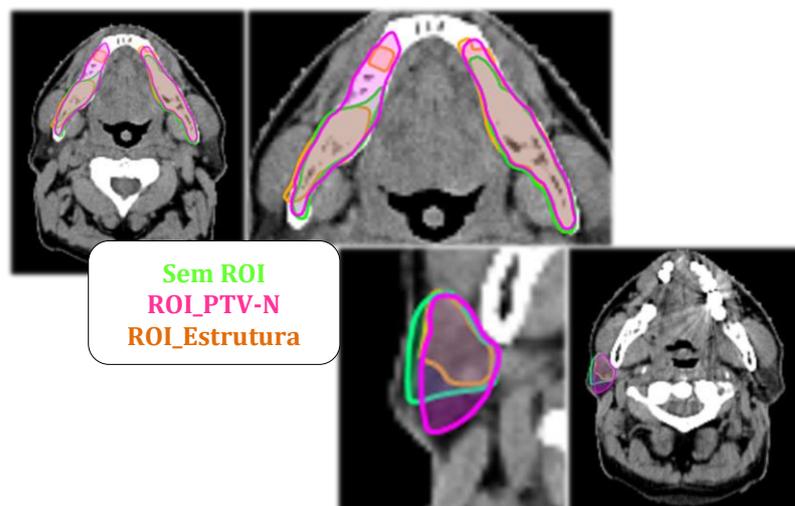


Figura 4.1 – Contornos deformados da mandíbula e glândula parótida para os três tipos de registo considerados. Adaptado do *software Velocity AI*.

A **mandíbula** é uma estrutura rígida e, como tal, não deve alterar o seu volume ao longo do tratamento. A avaliação dos contornos desta estrutura feita pela médica conduziu à escolha da opção 'ROI_PTV-N'.

Foi feita uma análise quantitativa dos resultados e verificaram-se diferenças de volume entre o planeado e o deformado com essa opção ($-6.5 \pm 2.4\%$). Embora essas diferenças não fossem esperadas, uma possível explicação para esse facto é a existência de incertezas no posicionamento do doente e ainda as incertezas relativas ao algoritmo de deformação.

No caso da **glândula parótida**, o critério de comparação já não é o mesmo aplicado para a mandíbula pois é esperada uma alteração de volume na mesma. Isto porque as glândulas parótidas tendem a sofrer modificações ao nível do tamanho e forma. Estas podem ser causadas pela perda de peso e pela redução tumoral, devido aos efeitos da Radioterapia. Para este caso houve uma redução de volume ($-25.4 \pm 14.0\%$), confirmando resultados já registados na literatura [26].

4.1.2 Influência da Aplicação de Filtros na Deformação de Estruturas

No final do estudo da aplicação de diferentes filtros houve de novo uma avaliação clínica, onde se concluiu que os resultados com e sem a ativação de qualquer filtro são semelhantes. No entanto, dos três aquele que acentua uma melhoria no resultado dos contornos é o filtro *Bone*. Quanto à análise da ROI, procedeu-se a uma validação individual de cada estrutura, onde se registaram as seguintes aprovações (apêndice I):

1. Mandíbula

Visualmente foi validado pela médica que uma ROI ajustada à **mandíbula** seria melhor, embora quantitativamente os resultados tenham sido semelhantes em relação aos obtidos pela 'ROI_PTV-N'. As diferenças, em média, entre os resultados obtidos com os dois tipos de ROI foram $-5.9 \pm 5.1\%$ e $-4.3 \pm 3.4\%$ para a 'ROI_PTV-N' e 'ROI_Estrutura', respetivamente. A mandíbula, sendo uma estrutura rígida, não deve alterar o seu volume ao longo do tratamento pelo que o critério de avaliação foi o de encontrar os contornos deformados mais similares aos desenhados no planeamento.

2. PRV-Medula

Para o **PRV-medula**, ambas as definições de ROI foram validadas. As diferenças percentuais de volume em relação ao planeamento foram muito próximas: $-1.0 \pm 1.7\%$ e $1.4 \pm 1.9\%$ para a 'ROI_PTV-N' e 'ROI_Estrutura', respetivamente. Verificou-se que esta estrutura não sofreu grandes alterações. Este resultado está de acordo com o esperado, pois o canal medular está rodeado por uma estrutura rígida (vértebras).

3. Glândulas Parótidas

As **glândulas parótidas** foram as únicas estruturas em que metade dos doentes a 'ROI_Estrutura' foi preferencial na deformação. As imagens da figura 4.2 mostram os dois tipos de ROI aprovados, com dois filtros selecionados – *Head* e *Bone*. Comparando os dois filtros, o segundo foi o que produziu melhores resultados, como já referido anteriormente.

Verificou-se que ambas as glândulas sofreram uma diminuição de volume, sendo em média essa redução de aproximadamente 12% e 8%, para a glândula ipsilateral e contralateral, respetivamente. Em média, a redução de volume para as duas parótidas foi de $10.1 \pm 2.7\%$, estando este resultado também de acordo com a literatura [26]. Na glândula ipsilateral a variação é mais evidente provavelmente porque é do lado do GTV onde a dose administrada é mais elevada e portanto poderá ocorrer uma maior redução de volume.

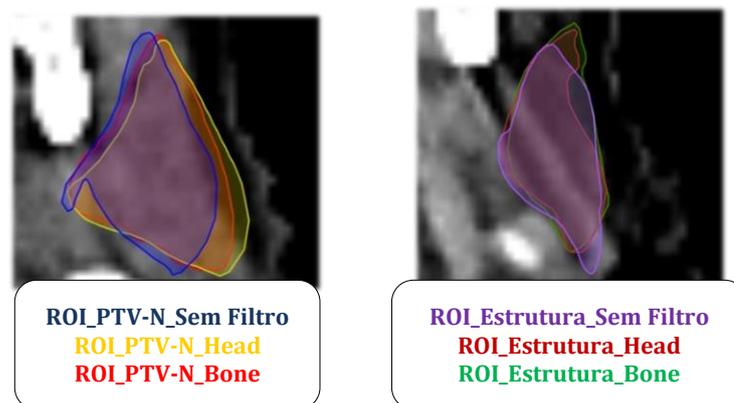


Figura 4.2 – Contornos deformados da glândula parótida com os diferentes registos. Adaptado do software *Velocity AI*.

4. Volumes-alvo

Por último, também para os **volumes-alvo** de um modo geral foi aprovado clinicamente a 'ROI_PTV-N'.

Discussão

Com este estudo foi demonstrado que o algoritmo de registo deformável aplicado em imagens CT é influenciado por alguns parâmetros como a ROI e a ativação de filtros. O protocolo que deve ser estabelecido para uma prática clínica é a seleção de uma ROI em torno do PTV-N maior englobando todas as estruturas de interesse, com ativação do filtro *Bone - 'ROI_PTV-N_Bone'*. Atualmente, os médicos radioncologistas do IPOCFG já utilizam uma ROI de dimensões grandes onde incluem todas as estruturas, mas em contrapartida a ativação de filtros não é usada no momento do registo. Assim sendo deve ser considerada a sua introdução.

4.1.3 Apresentação Gráfica da Variação Volumétrica

Após a decisão de que o melhor critério a ser aplicado na deformação foi a 'ROI_PTV-N_Bone', decidiu-se mostrar a variação volumétrica para as estruturas analisadas e para cada doente. Nesta análise foram construídos vários gráficos de barras onde, para cada estrutura, se pode comparar o volume deformado aprovado clinicamente com o volume original. Esta é uma forma de mostrar a evolução volumétrica de cada estrutura desde o início do tratamento até sensivelmente meio do tratamento. É possível ainda perceber o que acontece a cada estrutura individualmente e, de acordo com as observações feitas pela médica, tentar compreender se o *Velocity AI* reproduz de forma aceitável a deformação volumétrica.

Gráfico 4.1 - Variação volumétrica da mandíbula.

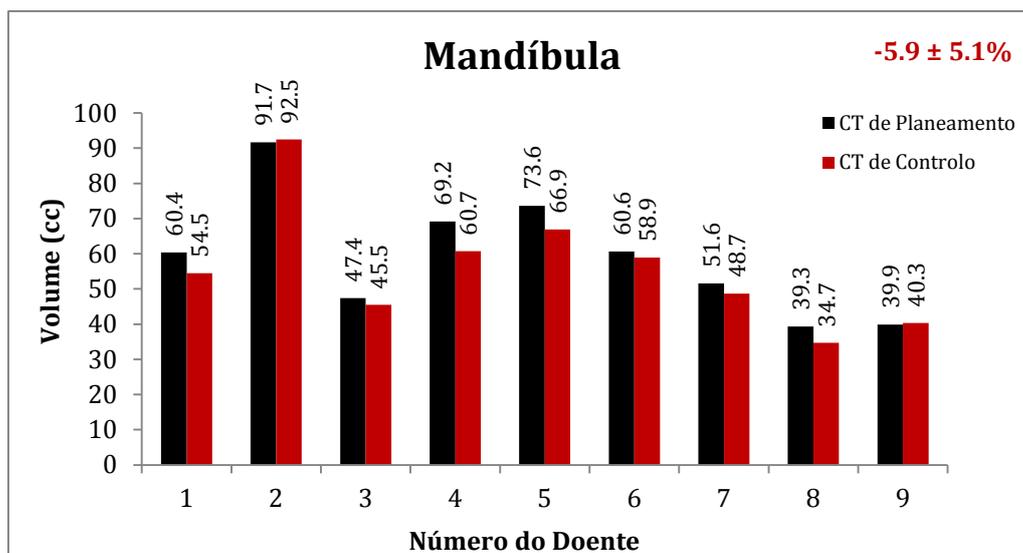


Gráfico 4.2 – Variação volumétrica do PRV-medula.

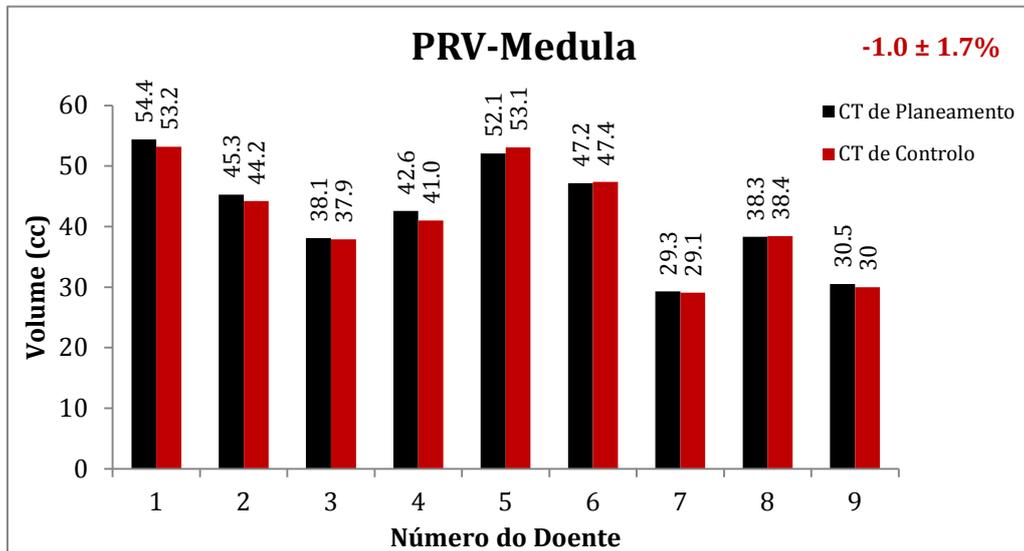


Gráfico 4.3 – Variação volumétrica da parótida ipsilateral.

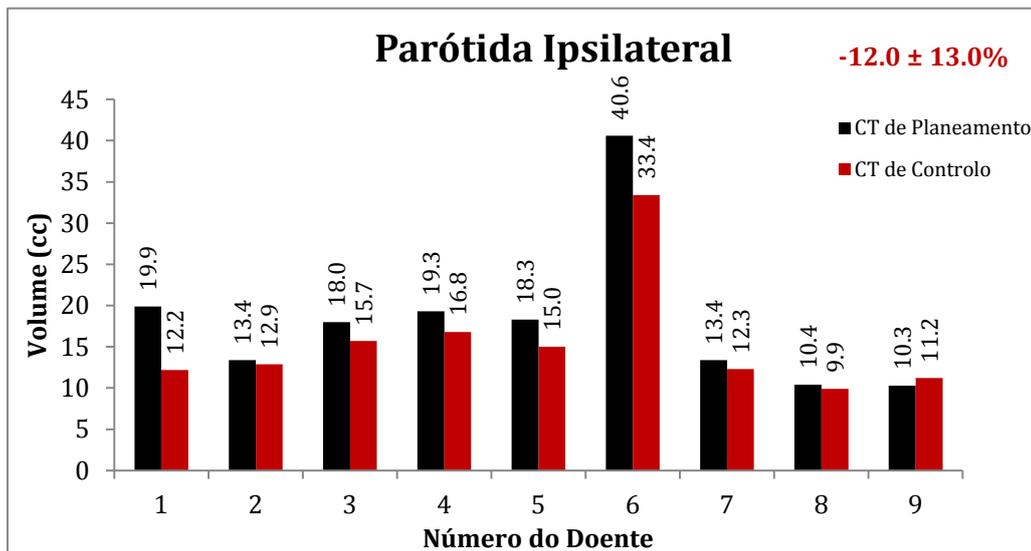
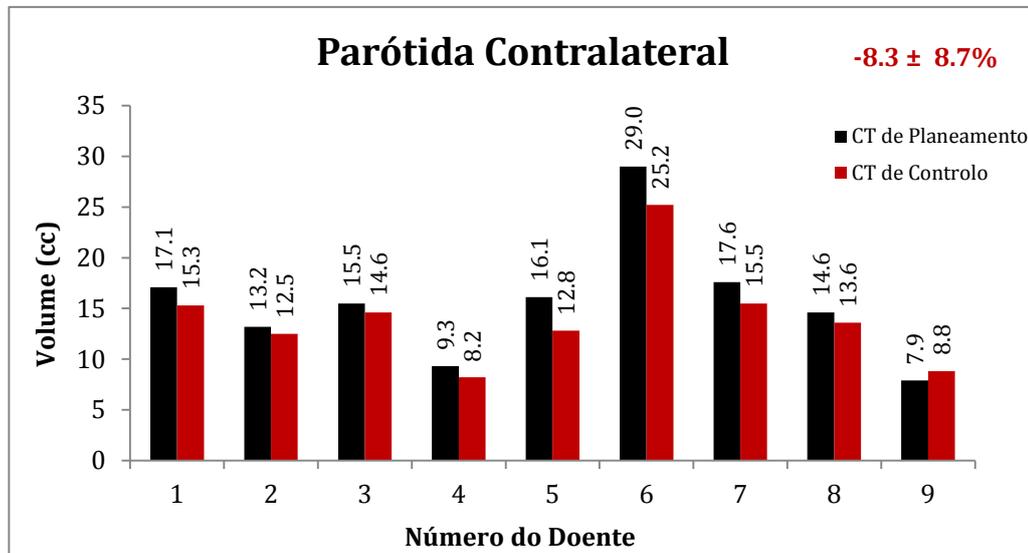


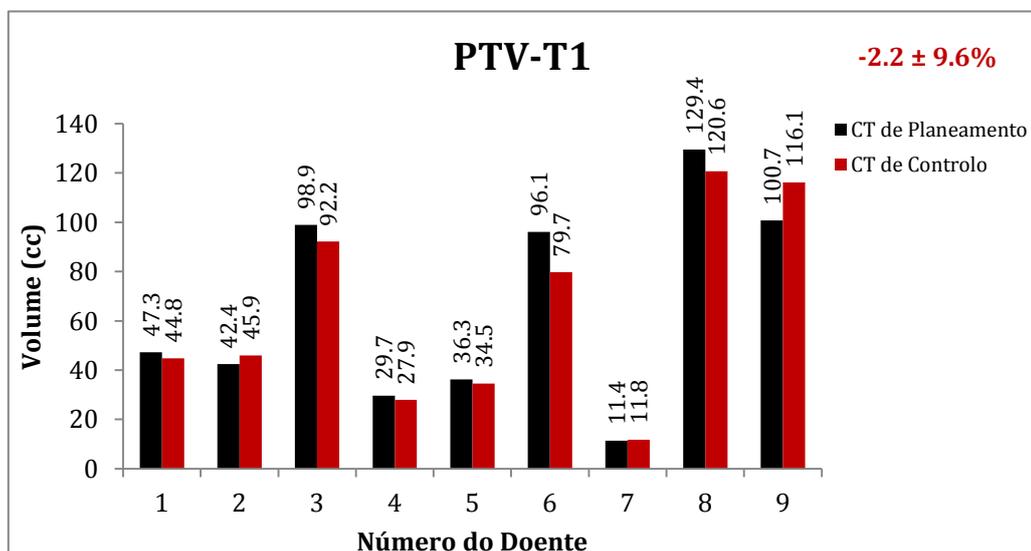
Gráfico 4.4 – Variação volumétrica da parótida contralateral.



Uma vez que o objetivo principal de um tratamento em Radioterapia consiste na redução do volume tumoral, espera-se então que o PTV-T1, o PTV-N1 e o PTV-N2 sofram algum tipo de alteração volumétrica. Todos estes volumes são diferentes e como tal apresentam respostas distintas ao efeito da radiação. Normalmente as variações ocorridas ao nível do PTV-T1 estão relacionadas com os efeitos da Radioterapia, enquanto as ocorridas nos nódulos linfáticos estão mais associadas às alterações de peso. Isto porque os nódulos linfáticos situam-se em regiões superficiais do pescoço e a perda de massa muscular, consequente do emagrecimento, leva à diminuição do seu volume.

Pela análise do gráfico 4.5, verificou-se que, em média, o **PTV-T1** sofreu uma diminuição de $2.2 \pm 9.6\%$. Embora não seja um valor significativo, está de acordo com o esperado [26,27].

Gráfico 4.5 – Variação volumétrica do PTV-T1.



Para o **PTV-N1** verificou-se uma diminuição de $2.5 \pm 10.8\%$. Tal resultado está também de acordo com o esperado teoricamente sendo associado às variações de peso dos doentes. Já para o **PTV-N2** obteve-se, em média, um aumento de volume em relação ao original de $3.6 \pm 9.2\%$.

Gráfico 4.6 – Variação volumétrica do PTV-N1.

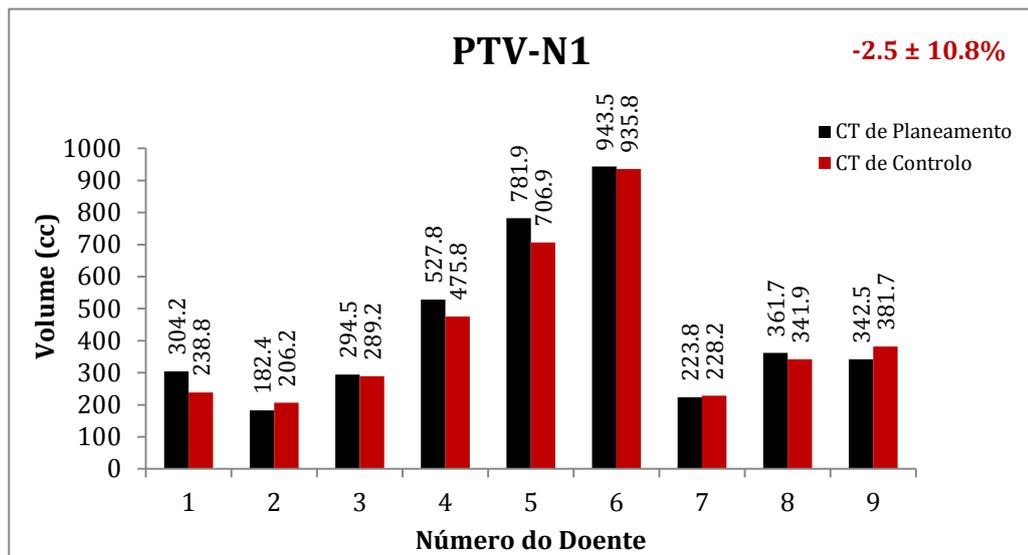
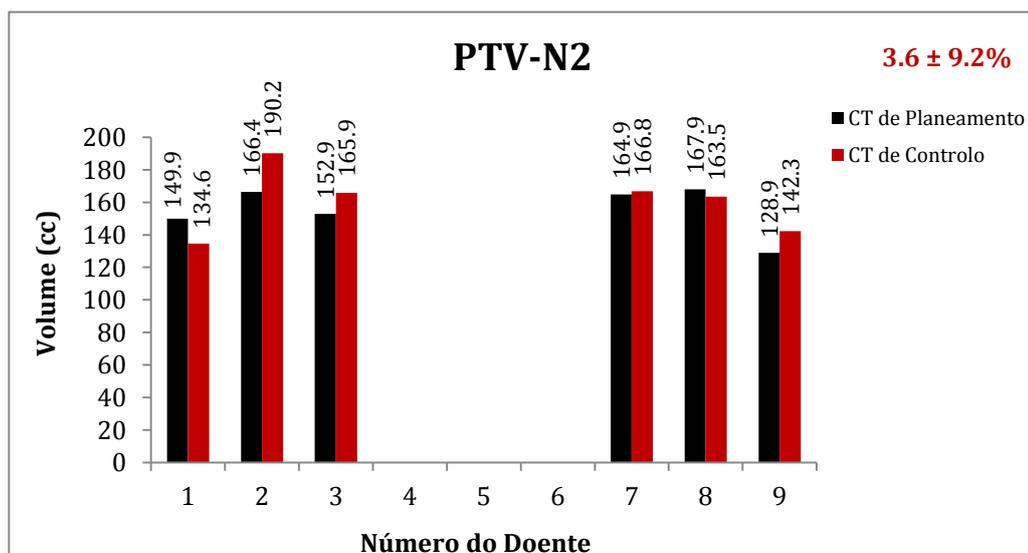


Gráfico 4.7 – Variação volumétrica do PTV-N2.



4.1.4 Estudos em Fantomas

Quanto aos resultados obtidos, verificou-se que o *Velocity AI* conseguiu reproduzir os volumes originais de todas as estruturas consideradas, na CT 1.

Relativamente à deformação, pôde dizer-se que, para os ‘volumes tumorais’ a não seleção de uma ROI produziu melhores resultados. Já no caso da estrutura ‘parótida’, foi mais aceitável a aplicação de uma ROI ajustada à própria ‘parótida’. Este facto foi notável principalmente quando acrescentada de 20% do seu volume (na CT 3), em que os valores de volume obtidos sem a aplicação de ROI foram inferiores em cerca de 15-24% em relação aos verdadeiros. Todos os resultados encontram-se no apêndice II.

Verificou-se ainda que as imagens adquiridas com espessura de corte de 1 mm originaram melhores resultados, enquanto o valor da FOV não influenciou de forma significativa os mesmos.

Discussão

A análise objetiva e quantitativa da deformação de volumes no fantoma antropomórfico veio confirmar o protocolo estabelecido em imagens CT: o registo deformável no *Velocity AI* consegue devolver uma deformação de volumes coerente e fiável na presença de uma ROI de grandes dimensões e com o filtro *Bone* ativado. Porém, esta deformação tem sempre uma incerteza associada, característica do algoritmo.

Foi ainda mostrado que as imagens CT com espessura de corte de 1 mm são mais adequadas para o registo deformável, embora na prática clínica atual sejam usadas imagens com espessura de corte de 3 mm. Este resultado está de acordo com o esperado uma vez que quanto menor for a espessura de corte, maior é a resolução das imagens.

4.2 Imagens MV-CBCT

4.2.1 Análise Visual das Estruturas Deformadas

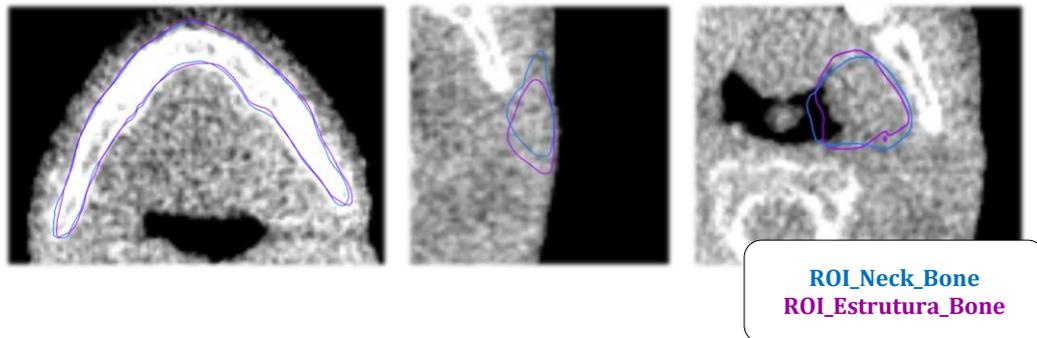


Figura 4.3 – Contornos deformados para a mandíbula (esq.), parótida ipsilateral (centro) e PTV-T1 (dir.), para os dois tipos de registo. Adaptado do *software Velocity AI*.

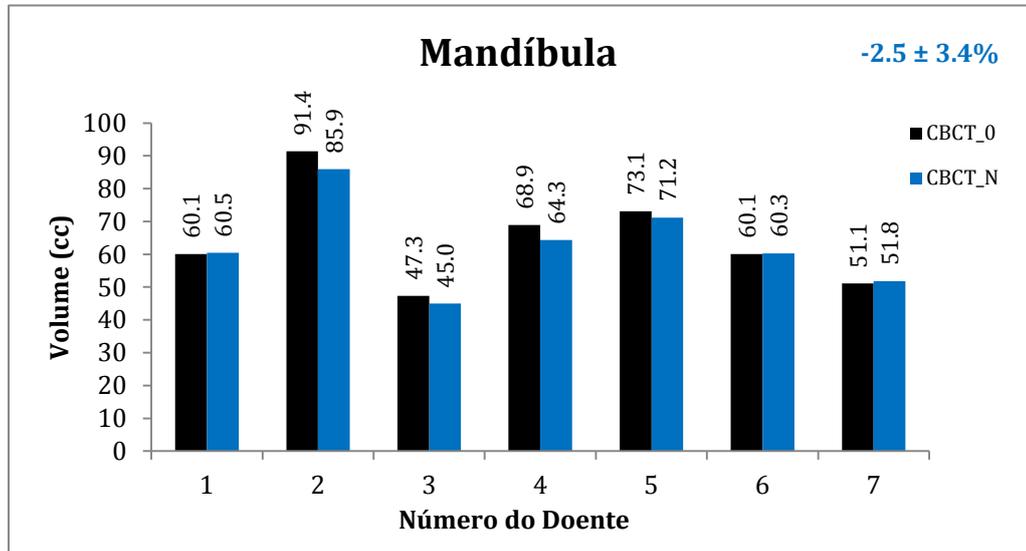
Esta análise teve como objetivo apreciar a qualidade da deformação com os dois tipos de registos e concluir se é equiparável à obtida em imagens CT. Embora o baixo contraste da imagem *Cone-Beam* CT tivesse oferecido alguns obstáculos a esta análise, foi concluída que uma ROI ajustada à estrutura 'Neck' com a ativação do filtro Bone ('**ROI_Neck_Bone**' assim designada ao longo do texto) reproduz melhores contornos para todas as estruturas, com exceção das parótidas. Para estas houve a aprovação da 'ROI_Estrutura' em alguns casos particulares, de forma semelhante que ocorreu na deformação em imagens CT.

4.2.2 Análise da Variação Volumétrica

Após a decisão de que o melhor critério considerado na deformação de estruturas foi a 'ROI_Neck_Bone', decidiu-se estudar de uma forma quantitativa, a variação de volume entre as imagens 'CBCT_0' e 'CBCT_N'. Foram construídos vários gráficos de barras onde, para cada estrutura, se pode comparar o volume deformado aprovado clinicamente com o volume do *Cone-Beam* CT inicial. O apêndice III reúne todos os dados que permitiram a obtenção destes gráficos.

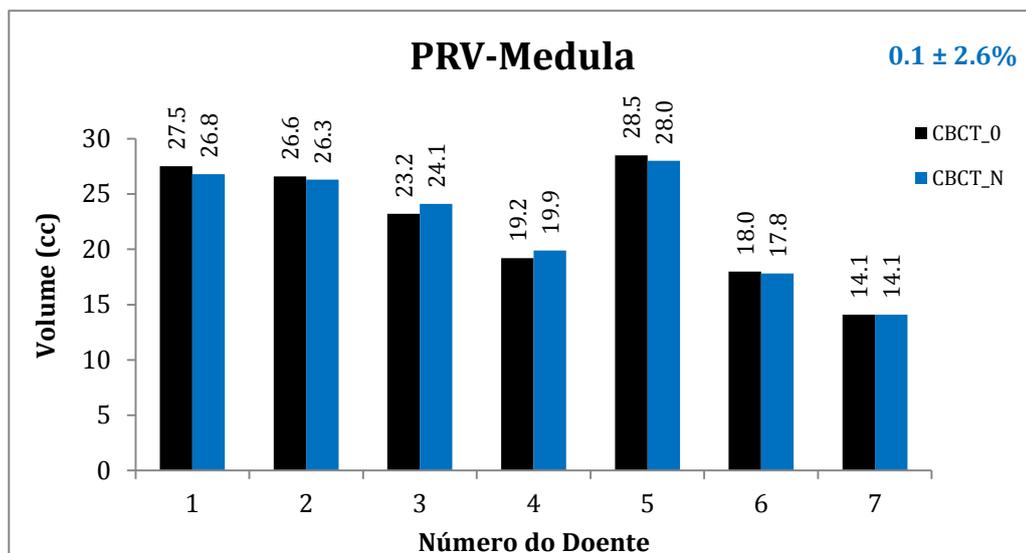
Relativamente à **mandíbula**, em média, houve uma variação de volume de $-2.5 \pm 3.4\%$ entre as duas imagens MV-CBCT. Este resultado é o esperado e vai ao encontro do obtido no estudo de imagens CT. Esta variação pode resultar das incertezas no posicionamento, que é crítico ao nível da mandíbula.

Gráfico 4.8 – Variação volumétrica da mandíbula entre imagens MV-CBCT.



No **PRV-Medula** a variação em média do volume entre as duas imagens MV-CBCT foi de $0.1 \pm 2.6\%$, o que está de acordo com o esperado e semelhante ao valor encontrado em imagens CT.

Gráfico 4.9 – Variação volumétrica do PRV-medula entre imagens MV-CBCT.



Quanto às **glândulas parótidas**, verificou-se também uma diminuição de volume sendo a média das duas cerca de $-13 \pm 2\%$. A diferença de volume para a parótida ipsilateral e

contralateral foi de $-14.3 \pm 7.8\%$ e $-11.7 \pm 8.9\%$ respetivamente. Estes desvios seguem a mesma tendência dos obtidos com imagens CT, e estão de acordo com o esperado.

Gráfico 4.10 – Variação volumétrica da parótida ipsilateral entre imagens MV-CBCT.

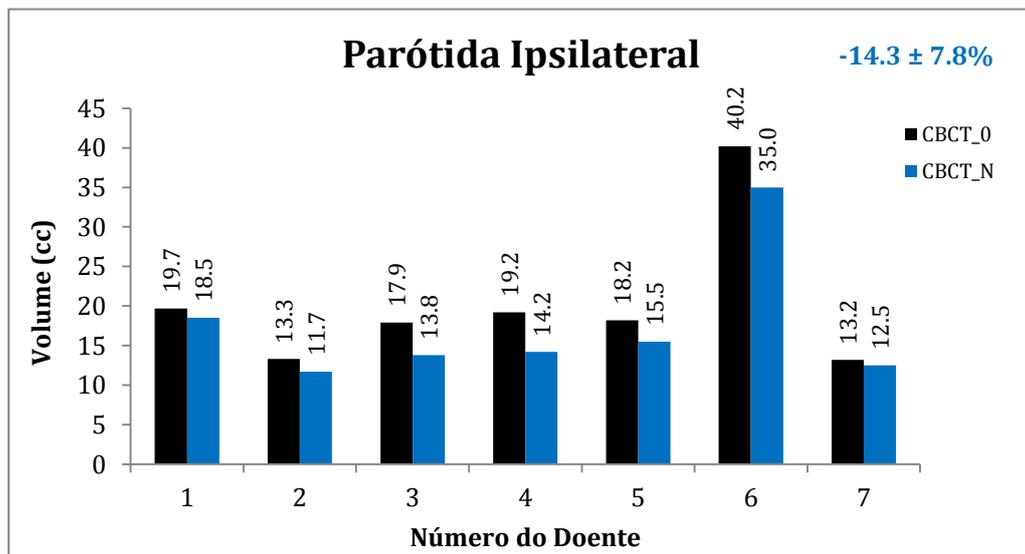
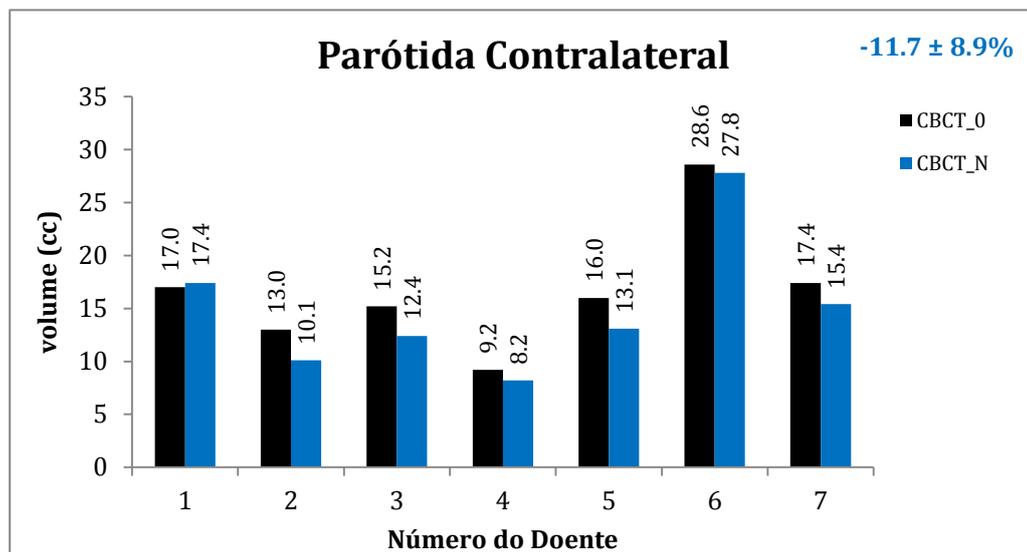
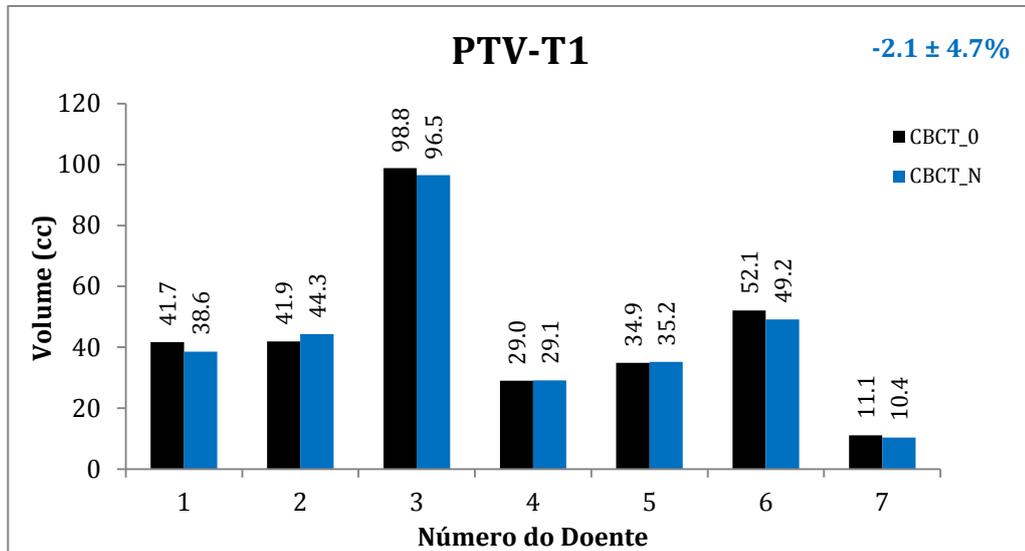


Gráfico 4.11 – Variação volumétrica da parótida contralateral entre imagens MV-CBCT.



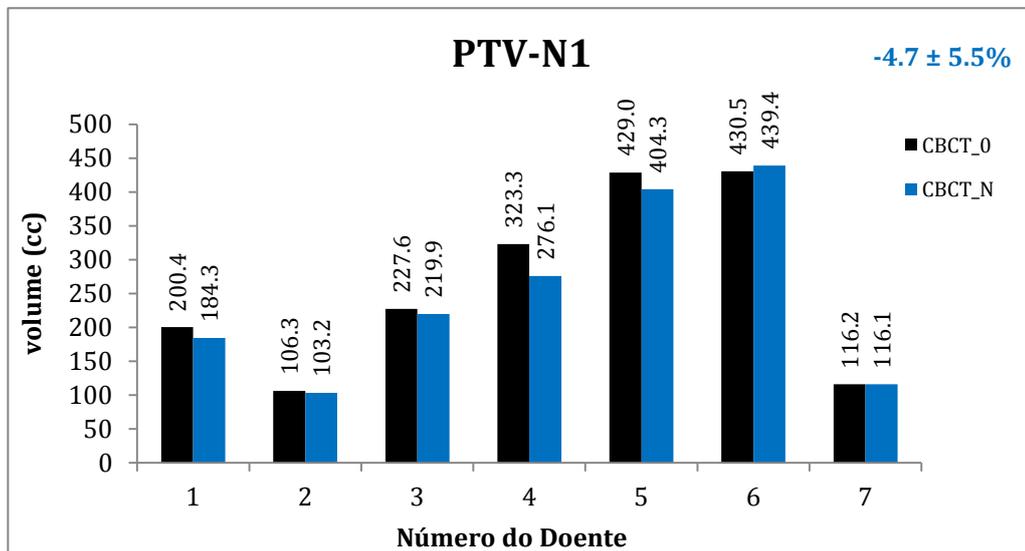
Quanto aos volumes-alvo, observou-se estatisticamente uma diminuição de volume em todas as estruturas, sendo para o **PTV-T1** a diferença (em média) de $2.1 \pm 4.7\%$.

Gráfico 4.12 – Variação volumétrica do PTV-T1 entre imagens MV-CBCT.



Também para o nódulo linfático **PTV-N1** a diferença de volume, em média, seguiu a mesma tendência que o tumor primário: $-4.7 \pm 5.5\%$.

Gráfico 4.13 – Variação volumétrica do PTV-N1 entre imagens MV-CBCT.



Nas tabelas 4.1 e 4.2 podem comparar-se os valores das diferenças percentuais entre o volume inicial e o volume deformado das várias estruturas, para as imagens CT e de MV-CBCT. Para esta análise foi retirado o doente 1 pois verificou-se que sofreu uma grande alteração anatómica entre o dia de aquisição da CT de planeamento e o primeiro dia de tratamento.

Tabela 4.1 – Desvios percentuais de volumes deformados para imagens CT e MV-CBCT: OARs.

<i>Estrutura</i>	<i>Doente</i>	<i>Varição de Volume entre imagens Cone-Beam CT(%)</i>	<i>Varição de Volume entre imagens CT (%)</i>	<i>Média±Desvio (%)</i>	<i>Média±Desvio (%)</i>
Mandíbula	2	-6.0	0.9	-3.1±3.4	-5.5±4.7
	3	-4.9	-4.0		
	4	-6.7	-12.3		
	5	-2.6	-9.1		
	6	0.3	-2.8		
	7	1.4	-5.6		
PRV-Medula	2	-1.1	-2.4	0.6±2.5	-0.8±2.0
	3	3.9	-0.5		
	4	3.6	-3.8		
	5	-1.8	1.9		
	6	-1.1	0.4		
	7	0.0	-0.7		
Parótida Ipsilateral	2	-12.0	-3.7	-15.7±7.6	-12.2±5.5
	3	-22.9	-12.8		
	4	-26.0	-13.0		
	5	-14.8	-18.0		
	6	-12.9	-17.7		
	7	-5.3	-8.2		
Parótida Contralateral	2	-22.3	-5.3	-14.0±7.0	-11.4±5.6
	3	-18.4	-5.8		
	4	-10.9	-11.8		
	5	-18.1	-20.5		
	6	-2.8	-13.1		
	7	-11.5	-11.9		

Tabela 4.2 – Desvios percentuais de volumes deformados para imagens CT e MV- CBCT: PTVs.

<i>Estrutura</i>	<i>Doente</i>	<i>Varição de Volume entre imagens Cone-Beam CT (%)</i>	<i>Varição de Volume entre imagens CT (%)</i>	<i>Média±Desvio (%)</i>	<i>Média±Desvio (%)</i>
PTV-N1	2	-2.9	-2.3	-4.1±5.8	-0.2±1.6
	3	-3.4	-0.7		
	4	-14.6	-1.0		
	5	-5.8	0.5		
	6	2.1	-0.1		
	7	-0.1	2.4		
PTV-T1	2	5.7	-20.1	-1.2±4.5	-6.4±11.1
	3	-2.3	-2.9		
	4	0.3	-12.7		
	5	0.9	-12.2		
	6	-5.6	-2.2		
	7	-6.3	11.5		

Pode dizer-se que de um modo geral, comparando as deformações entre os dois tipos de imagens (CT e MV-CBCT), existe uma tendência semelhante. Isto é, a deformação ocorrida entre imagens MV-CBCT tende a reproduzir o mesmo tipo de alteração observada nas imagens CT.

Efetuada uma análise das médias da diferença percentual de volume deformado, pode observar-se que os valores são próximos, principalmente no caso das parótidas. Contudo, quando feita uma inspeção particular de cada doente verifica-se que existe uma discrepância nos resultados. Esta discrepância pontual pode ser explicada pelas diferentes propriedades que as imagens possuem e pela incerteza associada ao algoritmo.

4.2.3 Análise da Variação Dosimétrica

Para a análise da variação de dose correspondente às imagens *Cone-Beam CT* foi elaborado um código no programa *Matlab* de forma a obter os parâmetros $D_{2\%}$, $D_{98\%}$, dose média e dose máxima e ainda fazer alguns gráficos que se apresentam ao longo deste estudo. Estes códigos podem ser consultados nos apêndices IV, V e VI.

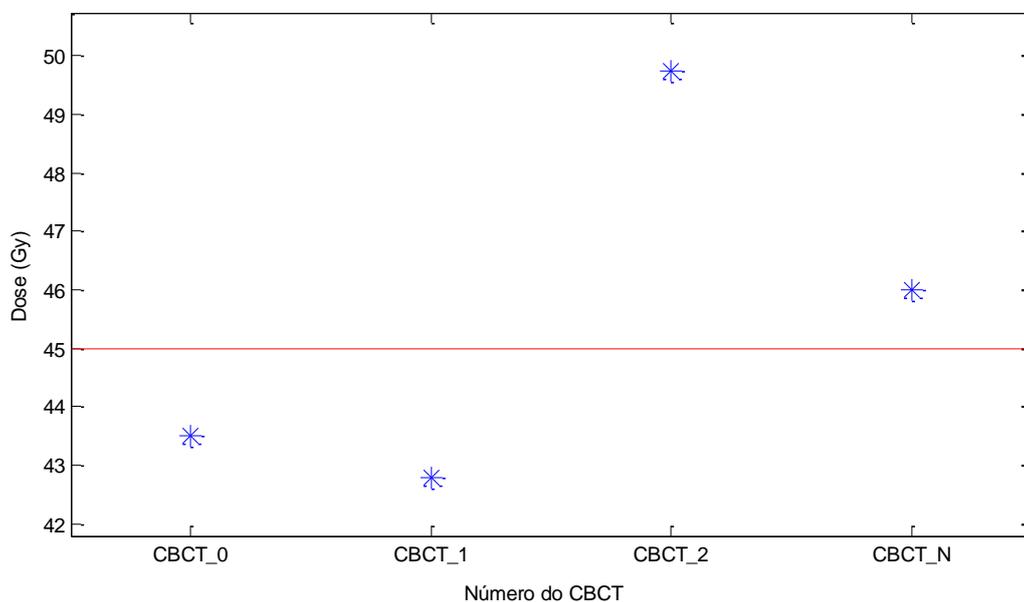
❖ Análise Dosimétrica do Doente 4

Para um doente particular – doente 4, foi obtida a evolução dosimétrica ao longo de todas as imagens MV-CBCT adquiridas semanalmente até meio do tratamento para o PRV-medula e PTV-T1.

Quanto à estrutura **PRV-medula**, pode observar-se no gráfico 4.14 a variação de dose máxima normalizada. Este valor é normalizado porque existem diferenças de cálculo de dose no *Cone-Beam* CT relativamente à CT uma vez que a informação de valores de HU é diferente nos dois tipos de imagens.

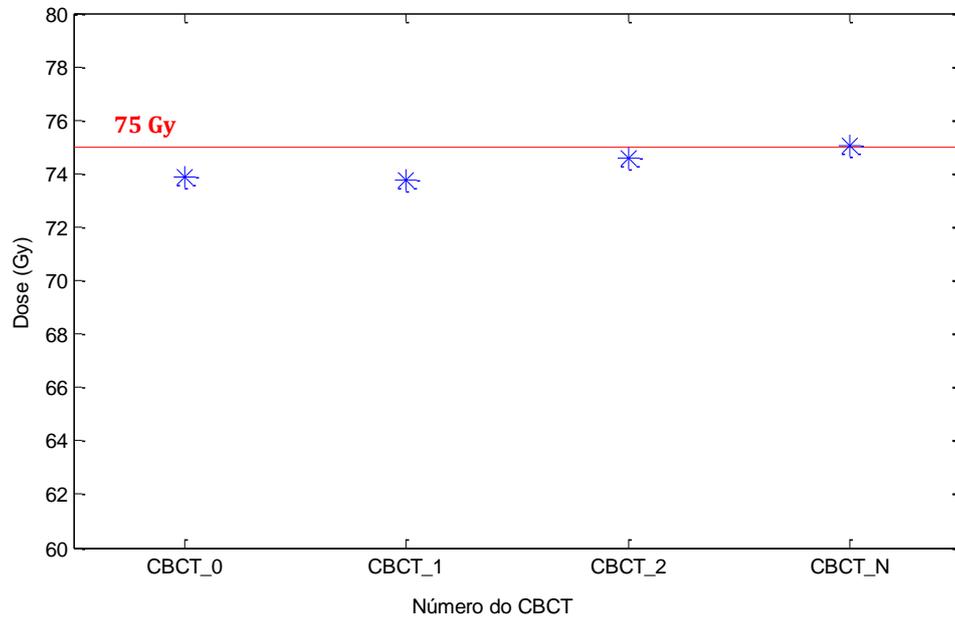
Para este doente verificou-se que a partir da terceira semana de tratamento (correspondente ao dia que se efetuou a aquisição do 'CBCT_2') poderia ocorrer uma sobredosagem na medula (a dose de tolerância desta estrutura é 45 Gy). Assim, neste caso particular uma verificação da distribuição de dose teria alertado para um risco de sobredosagem e para o possível replaneamento no momento do 'CBCT_2', ou seja, uma semana antes da CT de controlo.

Gráfico 4.14 – Variação da dose máxima: PRV-medula.



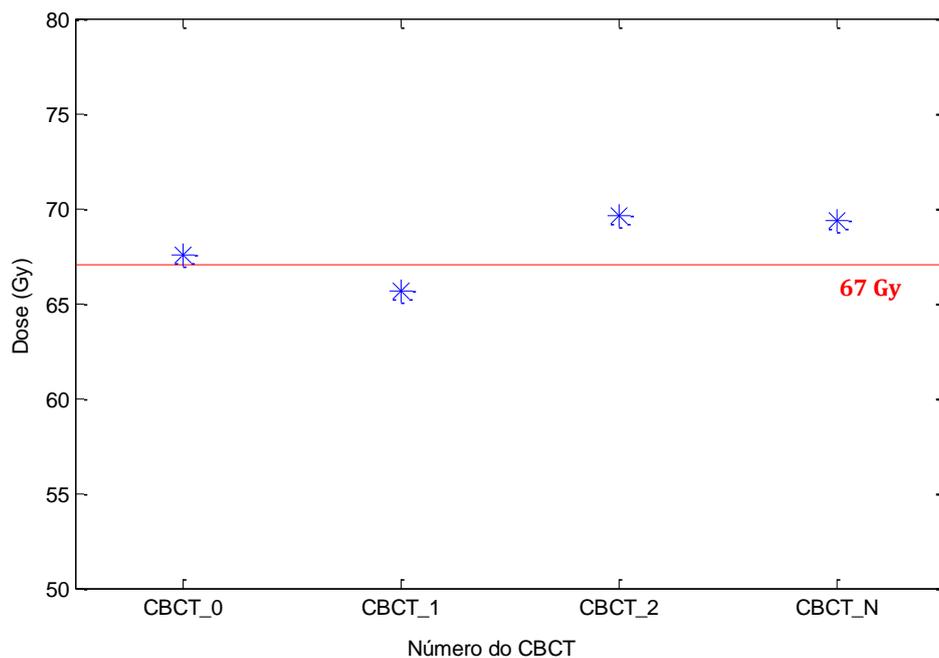
Em relação ao **PTV-T1**, pode analisar-se através do gráfico 4.15 que o valor da dose quase máxima ($D_{2\%}$) cumpriu os limites de tolerância recomendados pela ICRU. Isso é possível observar pela marcação de uma reta a vermelho, cujo valor é de 75 Gy e que corresponde a 107% da dose planeada (70 Gy).

Gráfico 4.15 – Variação da dose $D_{2\%}$: PTV-T1.



O mesmo se aplica para o valor de dose quase mínima – $D_{98\%}$ – que está praticamente sempre acima dos 95% da dose prescrita – 67 Gy.

Gráfico 4.16 – Variação da dose $D_{98\%}$: PTV-T1.

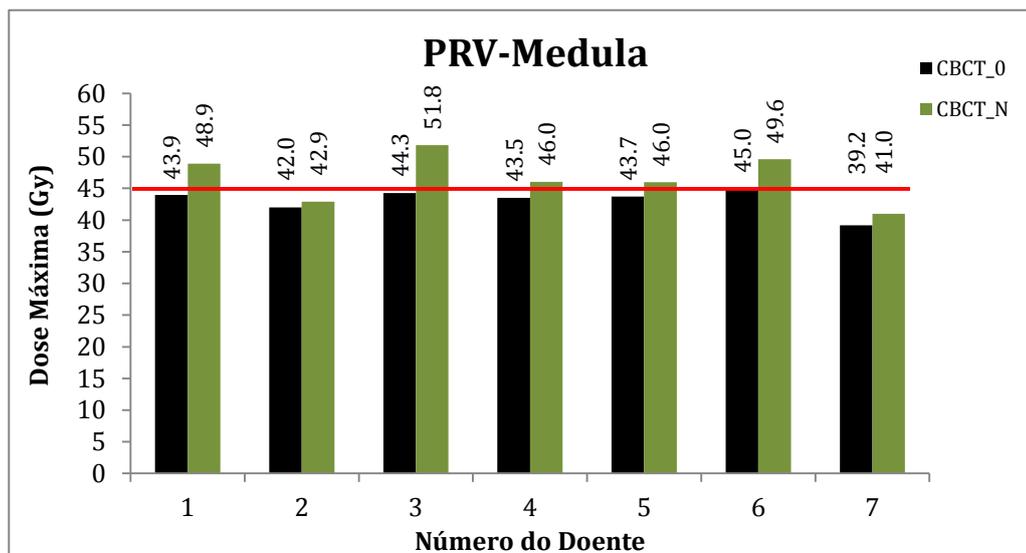


❖ Análise Dosimétrica de todos os Doentes

Para os sete doentes efetuou-se uma análise da variação de dose apenas entre os dois momentos de aquisição do 'CBTC_0' e 'CBCT_N'.

No caso da medula foi inspecionada a dose máxima (normalizada) tendo-se observado que em 5 de 7 casos de estudo o valor de tolerância de 45 Gy poderia ser ultrapassado no momento de aquisição do 'CBCT_N'. Em média, a dose nesta estrutura aumentou em cerca de 8% desde o primeiro dia de tratamento (gráfico 4.17). Como os valores de dose apresentados correspondem à dose total (de todas as frações) não significa que o tratamento tenha ficado comprometido, pois a análise em dose é feita com base num *Cone-Beam* CT, que corresponde a uma única fração de tratamento.

Gráfico 4.17 – Variação da dose no PRV-medula para o total de doentes.



Nas tabelas 4.3 e 4.4 é possível comparar, para os OARs e PTVs, as respetivas médias da variação volumétrica e dosimétrica entre as duas imagens *Cone-Beam* CT para o total de doentes analisados. Os valores de dose para todas as estruturas encontram-se reunidos no apêndice VII.

Tabela 4.3 – Variações volumétrica e dosimétrica entre imagens MV-CBCT: OARs.

<i>Estrutura</i>	<i>Variação Volumétrica Média±Desvio (%)</i>	<i>Variação Dosimétrica Média±Desvio (%)</i>
Mandíbula	-2.5±3.4	D _{2%} : 0.04±1.84
PRV-Medula	0.1±2.6	D _{máxima} : 8.1±5.1
Parótida Ipsilateral	-14.3±7.8	D _{média} : 2.2±6.8
Parótida Contralateral	-11.7±8.9	D _{média} : 5.3±4.8

Tabela 4.4 – Variações volumétrica e dosimétrica entre imagens MV-CBCT: PTVs.

<i>Estrutura</i>	<i>Variação Volumétrica Média±Desvio (%)</i>	<i>Variação Dosimétrica Média±Desvio (%)</i>
PTV-N1	-4.7±5.5	D _{2%} : 0.7±0.6 D _{98%} : -0.6±2.1
PTV-T1	-2.1±4.7	D _{2%} : 0.8±0.9 D _{98%} : 0.07±2.04

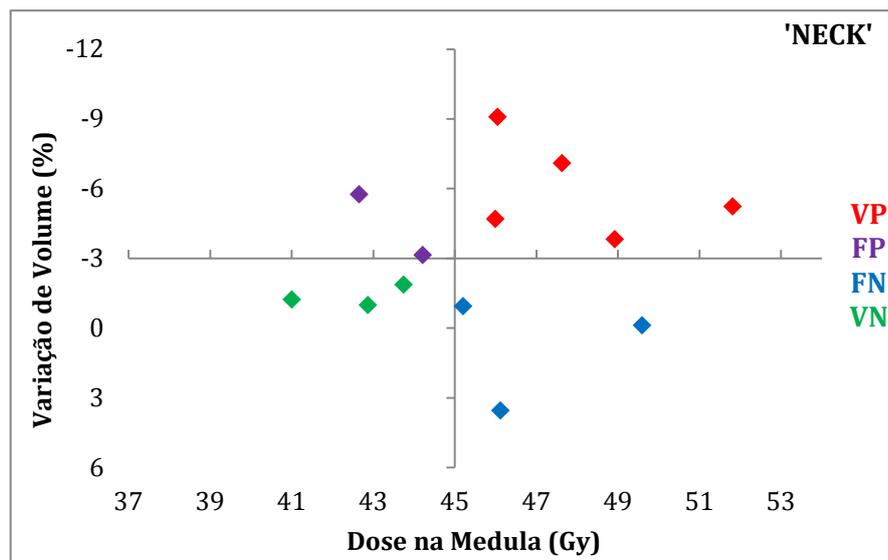
Após uma análise quantitativa dos resultados verificou-se um aumento da dose para todas as estruturas, embora não tivesse sido significativo em algumas delas. As alterações ocorridas ao nível do volume podem ter sido as causas prováveis. Os motivos para tais modificações são dependentes de acontecimentos individuais. Por exemplo, na **medula** o aumento de dose de cerca de 8% desde o 'CBCT_0' até meio do tratamento pode ser explicado pela variação de peso do doente. O emagrecimento de praticamente todos os doentes possivelmente levou a uma redução na espessura entre a superfície da pele até à localização da medula (central) e assim a um deslocamento da isodose de 45 Gy para a medula. É de salientar que a medula não sofreu alteração de volume (tabela 4.3). Já no caso das **glândulas parótidas** o deslocamento medial destas estruturas está associado não só à diminuição de peso, mas sobretudo aos efeitos da radiação e à consequente diminuição do seu volume (tabela 4.3). Este facto leva a que a dose média nas parótidas seja mais elevada. Em relação aos **volumes-alvo**, de um modo geral, o aumento de dose não foi significativo, apesar de ser esperado um aumento do valor de D_{2%}.

4.2.4 Teste de Sensibilidade da Variação Volumétrica relativamente à Dose na Medula

Os gráficos resultantes dos testes de sensibilidade representam a variação volumétrica do 'Neck', das glândulas parótidas e do PTV-T1 com os valores de dose máxima normalizada encontrados na medula (relativos à imagem 'CBCT_N'). A dose máxima no 'CBCT_N' foi normalizada ao valor encontrado na CT, devido ao facto de a distribuição de dose apresentar diferenças nos dois tipos de imagem, como já referido anteriormente (apêndice VIII).

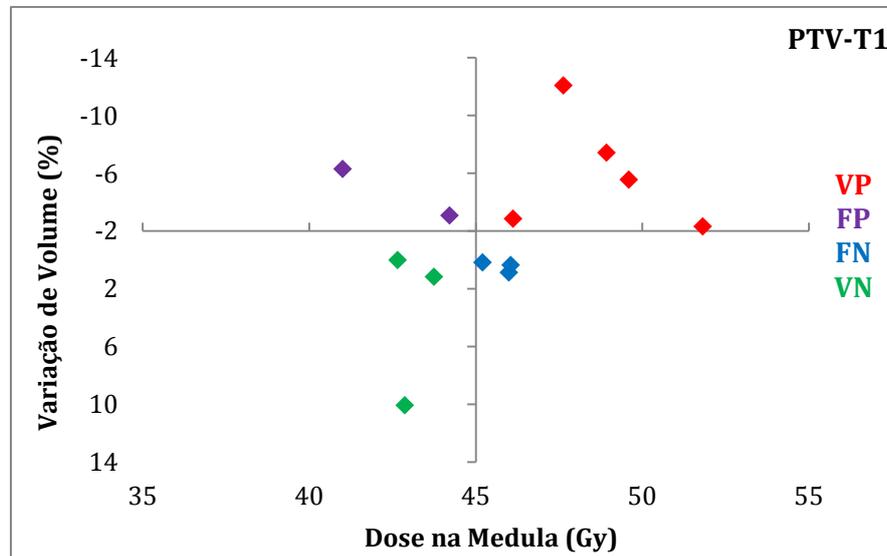
O valor de teste é uma diferença de volume no 'Neck', nas glândulas parótidas e no PTV-T1 superior a 3%, 10% e 2%, respetivamente, sendo o valor de referência a sobredosagem na medula (consultar tabela 3.2 da página 40).

Gráfico 4.18 – Teste de sensibilidade à variação volumétrica do 'Neck'.



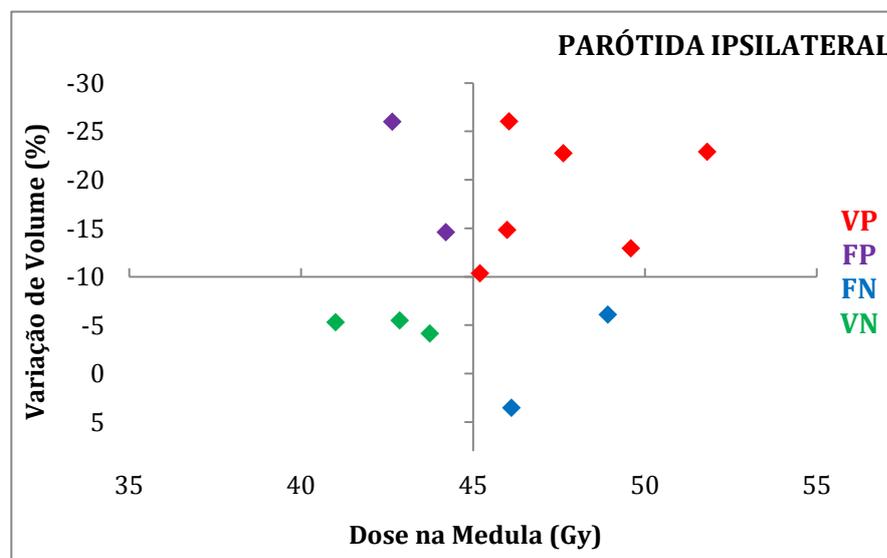
Quanto à variação do 'Neck', podemos observar pelo gráfico 4.18 que apenas 5 (verdadeiros positivos) dos 13 doentes analisados poderiam apresentar sobredosagem na medula, para mais de 3% de diminuição de volume. Com este teste pode dizer-se que, com uma precisão de apenas 62%, uma diminuição volumétrica acima de 3% na estrutura 'Neck' leva a um alerta da dose atual na medula. Também a sensibilidade e especificidade de apenas 63% e 60%, respetivamente, revelaram que esta estrutura poderá não ser muito útil na deteção de variações de dose.

Gráfico 4.19 – Teste de sensibilidade à variação volumétrica do PTV-T1.



Para o PTV-T1 foram encontrados 6 casos verdadeiros positivos, e ainda um total de 8 casos que respeitam a condição. O resultado foi assim semelhante ao obtido com o 'Neck' – obteve-se uma precisão de apenas 62% e uma sensibilidade de 63%. Talvez a existência de uma correlação entre a variação de volume da estrutura 'Neck' com o volume-alvo PTV-T1 possa ser responsável por esta similaridade.

Gráfico 4.20 – Teste de sensibilidade à variação volumétrica da parótida ipsilateral.



Por último, em relação às glândulas parótidas, os resultados foram semelhantes para ambas. Para a parótida ipsilateral, 6 casos de estudo revelaram de facto uma sobredosagem na medula (VP). A precisão deste teste aumentou para 69% em relação às estruturas anteriores, provando ser o teste com maior sucesso.

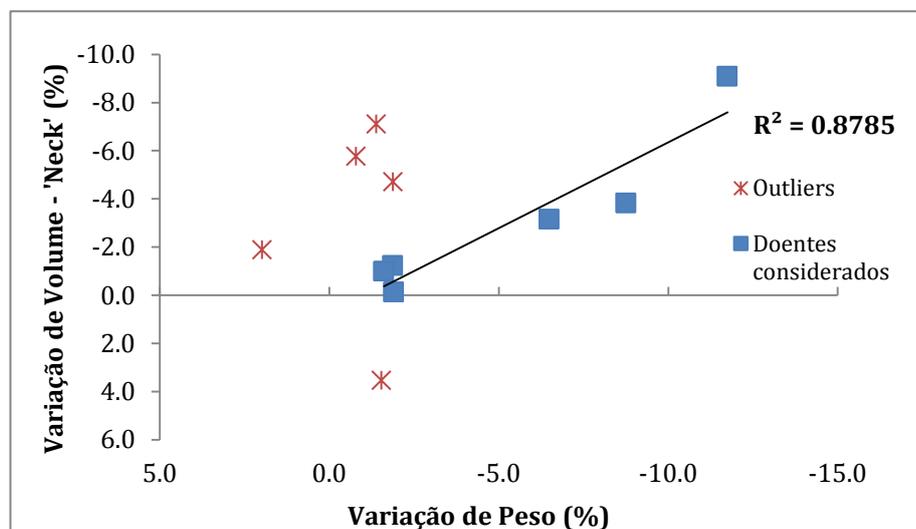
A tabela 4.5 resume os resultados dos testes de sensibilidade realizados.

Tabela 4.5 – Precisão, Sensibilidade e Especificidade.

<i>Parâmetro</i> <i>Estrutura</i>	<i>Precisão</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>
'Neck'	0.62	0.63	0.60
PTV-T1	0.62	0.63	0.60
Parótida Ipsilateral	0.69	0.75	0.60

No sentido de relacionar as variações de volume do 'Neck' com a perda de peso, procedeu-se à seguinte representação gráfica (gráfico 4.21).

Gráfico 4.21 – Variação do peso com a variação do volume do 'Neck' para cada doente estudado.



O gráfico 4.21 mostra a relação entre a variação do peso e do volume do 'Neck' para todos os doentes. Como é possível observar existe uma correlação apreciável entre as duas para alguns doentes ($R^2=0.87$). No entanto existem *outliers* (marcados a vermelho) que não mostraram qualquer tipo de relação devido, possivelmente, ao facto de o 'Neck' não ter sido bem deformado. Estes *outliers* correspondem a casos em que a variação de peso foi muito diminuta (inferior a 2%) e em que, como se pode ver no gráfico, se observa uma disparidade assinalável na variação de volume.

Foi obtido algo semelhante para a correlação com o PTV-T1.

Discussão

Após uma análise dos resultados obtidos, foi visível que a estrutura parótida ipsilateral possui os parâmetros de precisão, sensibilidade e especificidade mais elevados. De facto uma sensibilidade de 75% justifica a sua análise ao nível do volume numa fase mais inicial do tratamento no *Velocity AI* para promover alertas dosimétricos úteis. Este resultado vem de acordo com estudos registados na literatura, pois era já sabido que as variações de volume nas glândulas parótidas, em particular, nas ipsilaterais provocam alterações na dose, como consequência dos efeitos da Radioterapia.

Para alguns casos particulares existiu uma correlação entre a variação de peso e a variação de volume da estrutura 'Neck', confirmando que a sua análise poderia ajudar no alerta de alterações significativas dos doentes.

5 CONCLUSÃO

Neste projeto, verificou-se que o algoritmo de registo deformável do *Velocity AI* se apresenta como uma ferramenta útil e aceitável na deformação volumétrica de estruturas anatómicas, desde que seja utilizado de forma criteriosa.

De um modo geral observou-se que, independentemente do tipo de imagens adquiridas, a aplicação do registo deformável é sempre dependente do utilizador. Isto porque o registo deformável depende de um registo manual inicial, que varia de utilizador para utilizador. Durante o registo manual devem ajustar-se o mais possível os contornos de estruturas rígidas (por exemplo a mandíbula), de modo a evitar discrepâncias nos resultados.

O registo deformável do *Velocity AI* demonstrou ser influenciado pelos vários parâmetros disponíveis no *software*, como é caso da seleção de uma ROI e da ativação de filtros.

No sentido de reduzir e controlar a variabilidade do registo deformável face a todas as características apresentadas, foi estabelecido um protocolo que inclui uma ROI ajustada ao PTV-N maior englobando todas as estruturas de interesse com a ativação do filtro *Bone*. Desta forma, o *Velocity AI* apresenta uma maior reprodutibilidade. É de salientar que as estruturas deformadas devem sempre ser validadas clinicamente.

Na fase final deste projeto, observou-se que a verificação de alterações volumétricas em imagens MV-CBCT, nomeadamente da parótida ipsilateral, pode ajudar na deteção de variações dosimétricas potencialmente perigosas em estruturas críticas como a medula.

Em termos de trabalhos futuros, recomenda-se o aumento da amostra de doentes para obter uma estatística mais favorável.

Como apreciação final, a capacidade de *softwares* como o *Velocity AI* em apresentar um registo deformável fiável faz dele uma ferramenta essencial na área da Radioterapia, no sentido da evolução para a ART.

O presente projeto de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica foi desenvolvido num ambiente oncológico (IPOCFG) e como tal, constituiu uma mais-valia na medida em que permitiu a integração numa realidade hospitalar e a aquisição conhecimentos desta área. De referir o acesso a informação específica oncológica, a possibilidade de visualizar exames em tempo real e a permanente troca de ideias com pessoas já imbuídas nesta realidade.

O facto de parte deste trabalho ter sido apresentado numa conferência internacional - 2nd ESTRO FORUM, Genebra, 19-23 Abril 2013 – constituiu também uma oportunidade de tomar contacto com este tipo de modalidade de divulgação dos resultados do trabalho científico desenvolvido.

APÊNDICE I – DEFORMAÇÃO DE VOLUMES EM IMAGENS CT

Estrutura	Doente	VOLUME ABSOLUTO (cm ³)		
		CT Planeamento	Deformação na CT Controlo com 'ROI_PTV-N'	Deformação na CT Controlo com 'ROI_Estrutura'
Mandíbula	1	60.4	54.5	56.8
	2	91.7	92.5	90.7
	3	47.4	45.5	47.6
	4	69.2	60.7	63.3
	5	73.6	66.9	69.1
	6	60.6	58.9	57.3
	7	51.6	48.7	48.8
	8	39.3	34.7	36.4
	9	39.9	40.3	40.2
PRV-Medula	1	54.4	53.2	56.1
	2	45.3	44.2	47.1
	3	38.1	37.9	39.4
	4	42.6	41.0	42.3
	5	52.1	53.1	52.5
	6	47.2	47.4	47.5
	7	29.3	29.1	29.6
	8	38.3	38.4	38.9
	9	30.5	30	30
Parótida Ipsilateral	1	19.9	12.2	9.8
	2	13.4	12.9	11.2
	3	18.0	15.7	15.3
	4	19.3	16.8	12.5
	5	18.3	15.0	12.8
	6	40.6	33.4	32.3
	7	13.4	12.3	10.5
	8	10.4	9.9	8.0
	9	10.3	11.2	9.2
Parótida Contralateral	1	17.1	15.3	11.0
	2	13.2	12.5	12.7
	3	15.5	14.6	12.5
	4	9.3	8.2	8.2
	5	16.1	12.8	9.5
	6	29.0	25.2	21.1
	7	17.6	15.5	14.2
	8	14.6	13.6	12.9
	9	7.9	8.8	6.9

Tabela A1.1 – Órgãos de Risco.

Tabela A1.2 – Volumes-alvo.

Estrutura	Doente	VOLUME ABSOLUTO (cm ³)		
		CT Planeamento	Deformação na CT Controlo com 'ROI_PTV-N'	Deformação na CT Controlo com 'ROI_Estrutura'
PTV-N1	1	304.2	238.8	232.8
	2	182.4	206.2	209.5
	3	294.5	289.2	291.8
	4	527.8	475.8	475.5
	5	781.9	706.9	703.6
	6	943.5	935.8	926.4
	7	223.8	228.2	228.4
	8	361.7	341.9	347.3
	9	342.5	381.7	372.4
PTV-N2	1	149.9	134.6	134.3
	2	166.4	190.2	190.5
	3	152.9	165.9	164.1
	4	-	-	-
	5	-	-	-
	6	-	-	-
	7	164.9	166.8	170.5
	8	167.9	163.5	166.7
	9	128.9	142.3	148.6
PTV-T1	1	47.3	44.8	42.1
	2	42.4	45.9	40.9
	3	98.9	92.2	98.4
	4	29.7	27.9	23.9
	5	36.3	34.5	36.8
	6	96.1	79.7	79.3
	7	11.4	11.8	12.9
	8	129.4	120.6	118.4
	9	100.7	116.1	120.6

APÊNDICE II – ESTUDO EM FANTOMA ANTROPOMÓRFICO

Tabela A2.1 – Volumes originais.

	Volume Original (cm ³)
'Referência'	1.13
'Volume-alvo'	2.26
'Parótida'	11.30
'Parótida' + 20%	13.56

➤ Sem seleção de ROI

Tabela A2.2 – Volumes originais desenhados no *Velocity AI*.

	CT1 – Volumes Originais (cm ³)			
	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
	FOV 500	FOV 250	FOV 500	FOV 250
'Referência'	1.2	1.1	1.0	1.3
'Volume-alvo'	2.1	2.1	1.8	2.1
'Parótida'	11.4	10.5	10.4	10.2

Tabela A2.3 – Volumes deformados no *Velocity AI*.

	CT2 – Volumes Deformados (cm ³)			
	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
	Deformado <i>Velocity</i> FOV 500	Deformado <i>Velocity</i> FOV 250	Deformado <i>Velocity</i> FOV 500	Deformado <i>Velocity</i> FOV 250
'Referência'	0.9	1.1	1.0	1.3
'Volume-alvo'	2.0	2.1	1.8	2.2
'Parótida'	11.2	10.6	10.5	10.9

Tabela A2.4 – Volumes deformados no *Velocity AI*.

	CT3 – Volumes Deformados (com aumento da 'Parótida') (cm ³)			
	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
	Deformado <i>Velocity</i> FOV 500	Deformado <i>Velocity</i> FOV 250	Deformado <i>Velocity</i> FOV 500	Deformado <i>Velocity</i> FOV 250
'Referência'	0.9	1.1	1.0	1.4
'Volume-alvo'	2.1	2.1	1.8	2.1
'Parótida' + 20%	11.5	10.6	10.3	10.6

➤ Com seleção de ROI ajustada a cada volume

Tabela A2.5 – Volumes originais desenhados no *Velocity AI*.

	CT1 – Volumes Originais (cm ³)			
	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
	FOV 500	FOV 250	FOV 500	FOV 250
'Referência'	1.2	1.1	1.0	1.3
'Volume-alvo'	2.0	2.1	1.8	2.1
'Parótida'	11.4	10.5	10.0	10.0

Tabela A2.6 – Volumes deformados no *Velocity AI*.

	CT2 – Volumes Deformados (cm ³)			
	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
	Deformado <i>Velocity</i> FOV 500	Deformado <i>Velocity</i> FOV 250	Deformado <i>Velocity</i> FOV 500	Deformado <i>Velocity</i> FOV 250
'Referência'	0.8	0.5	0.6	0.5
'Volume-alvo'	2.0	1.9	1.6	0.8
'Parótida'	12.7	11.6	13.9	11.3

Tabela A2.7 – Volumes deformados no *Velocity AI*.

	CT3 – Volumes Deformados (com aumento da 'Parótida') (cm ³)			
	Reconstrução 1mm		Reconstrução 3mm	
	Deformado <i>Velocity</i> FOV 500	Deformado <i>Velocity</i> FOV 250	Deformado <i>Velocity</i> FOV 500	Deformado <i>Velocity</i> FOV 250
'Referência'	0.5	0.8	0.2	0.9
'Volume-alvo'	2.2	2.0	1.5	1.3
'Parótida' + 20%	14.7	13.6	13.4	13.7

APÊNDICE III – DEFORMAÇÃO DE VOLUMES EM IMAGENS MV-CBCT

Tabela A3.1 – Órgãos de Risco.

Estrutura	Doente	VOLUME ABSOLUTO (cm ³)		
		CBCT_0	Deformação no CBCT_N com 'ROI_Neck_Bone'	Deformação no CBCT_N com 'ROI_Estrutura_Bone'
Mandíbula	1	60.1	60.5	59.7
	2	91.4	85.9	88.3
	3	47.3	45.0	44.4
	4	68.9	64.3	65.0
	5	73.1	71.2	71.8
	6	60.1	60.3	61.4
	7	51.1	51.8	51.8
PRV-Medula	1	27.5	26.8	26.2
	2	26.6	26.3	27.2
	3	23.2	24.1	23.4
	4	19.2	19.9	19.3
	5	28.5	28.0	28.9
	6	18.0	17.8	18.0
	7	14.1	14.1	13.8
Parótida Ipsilateral	1	19.7	18.5	18.5
	2	13.3	11.7	11.5
	3	17.9	13.8	13.8
	4	19.2	14.2	13.0
	5	18.2	15.5	16.1
	6	40.2	35.0	30.7
	7	13.2	12.5	11.0
Parótida Contralateral	1	17.0	17.4	12.9
	2	13.0	10.1	9.9
	3	15.2	12.4	11.6
	4	9.2	8.2	6.4
	5	16.0	13.1	13.6
	6	28.6	27.8	19.1
	7	17.4	15.4	15.3
NECK	1	1356.1	1304.2	1304.5
	2	2003.0	1914.3	1928.3
	3	1584.5	1501.5	1496.6
	4	1663.0	1511.8	1524.6
	5	2461.4	2345.7	2366.6
	6	2501.0	2497.9	2477.2
	7	1590.7	1571.1	1567.3

Tabela A3.2 – Volumes-alvo.

Estrutura	Doente	VOLUME ABSOLUTO (cm ³)		
		CBCT_0	Deformação no CBCT_N com 'ROI_Neck_Bone'	Deformação no CBCT_N com 'ROI_Estrutura_Bone'
PTV-N1	1	200.4	184.3	188.0
	2	106.3	103.2	100.8
	3	227.6	219.9	218.4
	4	323.3	276.1	273.4
	5	429.0	404.3	406.5
	6	430.5	439.4	438.8
	7	116.2	116.1	118.9
PTV-N2	1	95.2	88.4	87.0
	2	98.8	93.5	90.4
	3	87.9	82.2	80.6
	4	-	-	-
	5	-	-	-
	6	-	-	-
	7	81.6	79.7	80.3
PTV-T1	1	41.7	38.6	55.2
	2	41.9	44.3	35.4
	3	98.8	96.5	93.7
	4	29.0	29.1	25.4
	5	34.9	35.2	30.9
	6	52.1	49.2	48.1
	7	11.1	10.4	11.6

APÊNDICE IV – CÓDIGO MATLAB PARA LER DVH

```
function [OrganName,dose,volumeCum,volumeDif,vtotal]=readDVH_Ve(filename)

fid=fopen(filename);
if fid == -1
    fprintf('\nCouldn't open the file %s \n\n', filename);
    dose=NaN;volumeCum=NaN;OrganName=[];volumeDif=NaN;vtotal=NaN;
    return
end

eofstat = 0; k=1;
while ~eofstat
    line=fgetl(fid);
    ROI=sscanf(line,'%s, ');
    ROI=ROI(1:end-2);
    OrganName(k)={ROI};
    fgetl(fid);
    A = fscanf(fid, '%g,%g', [2 inf]);
    A=A';
    dose(:,k)=A(:,1);
    volumeDif(:,k)=A(:,2);
    vtotal(:,k)=sum(volumeDif(:,k));
    volumeCum(:,k)=(vtotal(:,k)-cumsum(volumeDif(:,k)))/vtotal(:,k)*100;

    fgetl(fid);
    k=k+1;
    eofstat = feof(fid);
end
fclose(fid);
```

APÊNDICE V – CÓDIGO MATLAB PARA OBTER PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS

```
function [Statistics,volumeCum,vtotal] = doseDVH_Ve(filename)

[OrganName,dose,volumeCum,volumeDif,vtotal]=readDVH_Ve(filename);

if isnan(dose)
    Statistics.D2=NaN;
    Statistics.D98=NaN;
    Statistics.D50=NaN;
    Statistics.DoseMinima=NaN;
    Statistics.DoseMaxima=NaN;
    Statistics.DoseMedia=NaN;
    return
end

% Obtenção dos valores de D2%, D50%, D98%, Dmáx, Dmin, Dmé

DoseMinima=min(dose,[],1);
DoseMaxima=max(dose,[],1);
DoseMedia=sum(volumeDif.*dose)./sum(volumeDif);

numberCurves=size(dose,2);

D50=zeros(1,numberCurves);
D98=zeros(1,numberCurves);
D2=zeros(1,numberCurves);

for i=1:numberCurves
    D2(i)=interp1q(flipud(volumeCum(:,i)),flipud(dose(:,i)),2);
    D50(i)=interp1q(flipud(volumeCum(:,i)),flipud(dose(:,i)),50);
    D98(i)=interp1q(flipud(volumeCum(:,i)),flipud(dose(:,i)),98);
end

Statistics.D2=D2;
Statistics.D98=D98;
Statistics.D50=D50;
Statistics.DoseMinima=DoseMinima;
Statistics.DoseMaxima=DoseMaxima;
Statistics.DoseMedia=DoseMedia;
```

APÊNDICE VI – CÓDIGO BASE MATLAB PARA FAZER GRÁFICOS DE DOSE

```
function bar_doseStat ()
close all

% Ler e abrir ficheiros
dir_IPO = 'C:\Users\utilizador\Desktop\IPO\';
listPatients={'Doente 4'};
patientNumber=numel(listPatients);

listStructures={'PTV-T1'};
structuresNumber=numel(listStructures);

for j=1:structuresNumber

    for i=1:patientNumber
        cd([ dir_IPO listPatients{i}])
        [Statistics,~,vtotal]=doseDVH_Ve([listStructures{j} '.csv']);
        Data_D2(i,:)=Statistics.D2;
        Data_D98(i,:)=Statistics.D98;
        Data_D50(i,:)=Statistics.D50;
        Data_DoseMinima(i,:)=Statistics.DoseMinima;
        Data_DoseMedia(i,:)=Statistics.DoseMedia;
        Data_DoseMaxima(i,:)=Statistics.DoseMaxima;
    end

    f=figure(j);

    str = {'CBCT_0'; 'CBCT_1'; 'CBCT_2'; 'CBCT_N'};
    a=[0 4.5];
    b=[75 75];
    plot(a,b,'r')
    hold on
    plot(Data_D2,'*b','MarkerSize',11)
    title('Doente 4 - D_2_%')
    xlabel('Número do CBCT')
    ylabel('Dose (Gy)')

    % str = {'CBCT_0'; 'CBCT_1'; 'CBCT_2'; 'CBCT_N'};
    % x=[0 4.5];
    % y=[67 67];
    % plot(x,y,'r')
    % hold on
    % plot(Data_D98,'*b','MarkerSize',11)
    % title('Doente 4 - D_9_8_%')
    % xlabel('Número do CBCT')
    % ylabel('Dose (Gy)')

    set(f,'name',listStructures{j},'numbertitle','on',...
        'Position',[60 150 700 350])
    set(gca, 'XTickLabel',str,'Xtick',1:4)
    set(gca, 'ylim', [50 80])
    set(gca, 'xlim', [0.5 4.5])
end
```

APÊNDICE VII – DOSE CALCULADA EM IMAGENS MV-CBCT

MANDÍBULA

Tabela A7.1 – Valores de D_{2%} para a Mandíbula.

D _{2%}			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	65.3	63.4	-3.0
2	49.6	50.4	1.7
3	64.6	66.1	2.5
4	70.5	70.8	0.4
5	65.2	65.1	-0.2
6	56.8	56.0	-1.5
7	63.9	64.0	0.2

PRV-MEDULA

Tabela A7.2 – Valores de Dose Máxima para o PRV-Medula.

Dose Máxima			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	50.2	55.9	11.3
2	41.2	42.1	2.2
3	46.2	54.1	17.1
4	49.2	52.1	5.8
5	48.3	50.8	5.2
6	48.2	53.1	10.3
7	46.4	48.6	4.7

PARÓTIDA IPSILATERAL

Tabela A7.3 – Valores de Dose Média para a Parótida Ipsilateral.

Dose Média			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	38.8	36.7	-5.4
2	30.8	31.1	0.8
3	40.1	44.2	10.3
4	36.8	40.6	10.3
5	40.5	42.8	5.6
6	33.9	33.9	-0.1
7	35.4	33.2	-6.2

PARÓTIDA CONTRALATERAL

Tabela A7.4 – Valores de Dose Média para a Parótida Contralateral.

Dose Média			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	37.0	38.1	3.2
2	30.7	32.7	6.4
3	37.2	38.4	3.3
4	44.2	43.7	-1.1
5	38.3	39.3	2.5
6	36.1	40.6	12.5
7	37.7	41.7	10.4

PTV-T1

Tabela A7.5 – Valores de D_{2%} para o PTV-T1.

D _{2%}			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	76.8	77.4	0.8
2	50.7	52.0	2.4
3	74.0	74.0	0.0
4	73.9	75.1	1.6
5	73.3	73.5	0.3
6	71.0	71.4	0.5
7	71.2	71.1	-0.1

Tabela A7.6 – Valores de D_{98%} para o PTV-T1.

D _{98%}			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	64.9	66.0	1.7
2	47.6	48.0	0.8
3	65.7	63.4	-3.6
4	67.5	69.3	2.7
5	66.9	66.2	-1.2
6	63.8	63.9	0.3
7	65.8	65.6	-0.2

PTV-N1

Tabela A7.7 – Valores de D_{2%} para o PTV-N1.

D _{2%}			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	75.9	76.1	0.3
2	51.8	52.6	1.6
3	73.4	73.6	0.2
4	73.1	74.2	1.5
5	72.2	72.8	0.8
6	69.8	70.0	0.3
7	70.3	70.3	0.0

Tabela A7.8 – Valores de D_{98%} para o PTV-N1.

D _{98%}			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	61.3	59.8	-2.4
2	47.1	47.7	1.3
3	55.3	54.3	-1.8
4	54.7	56.2	2.8
5	56.5	56.4	-0.1
6	54.8	53.1	-3.0
7	56.1	55.5	-1.0

PTV-N2

Tabela A7.9 – Valores de D_{2%} para o PTV-N2.

D _{2%}			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	72.1	72.3	0.2
2	51.4	51.9	0.9
3	64.3	65.1	1.3
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	63.1	63.5	0.6

Tabela A7.10 – Valores de D_{98%} para o PTV-N2.

D _{98%}			
Doente	CBCT_0	CBCT_N	Diferença entre as duas imagens (%)
1	55.4	53.3	-3.8
2	47.1	48.2	2.4
3	52.8	53.3	1.0
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	54.8	54.1	-1.2

APÊNDICE VIII – TESTES DE SENSIBILIDADE

Tabela A8.2 – Dados relativos aos testes de sensibilidade.

Doente	Dose Medula (Normalizada) (Gy) ⁷	Varição de Volume do Neck (%)	Varição de Volume da Parótida Ipsilateral (%)	Varição de Volume do PTV-T1 (%)
1	48.9	-3.8	-6.1	-7.4
2	51.8	-5.2	-22.9	-2.3
3	46.0	-9.1	-26.0	0.3
4	46.0	-4.7	-14.8	0.9
5	49.6	-0.1	-12.9	-5.6
6	41.0	-1.2	-5.3	-6.3
7	45.2	-0.9	-10.4	0.2
8	42.9	-1.0	-5.5	10.1
9	43.7	-1.9	-4.1	1.2
10	42.6	-5.8	-26.0	0.0
11	47.6	-7.1	-22.8	-12.1
12	46.1	3.5	3.5	-2.9
13	44.2	-3.1	-14.6	-3.1

⁷ Obtida através da expressão: $\frac{\text{Dose Máxima na CT de Planeamento} \times \text{Dose máxima no CBCT}_N}{\text{Dose máxima no CBCT}_0}$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ministério da Saúde (2007). *Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010*. [Versão Eletrónica]. Acedido em 18 de Abril de 2013.
- [2] Vaz, A., Alves, C., Rebelo, I. e Lopes, M. C. (2008). *Radioterapia no IPO de Coimbra*. IPOCFG, E.P.E., Coimbra.
- [3] Group Health Cooperative (2010). *Clinical Review Criteria: Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Prostate Cancer*. [Versão Eletrónica]. Acedido em 22 de Abril de 2013.
- [4] Malouf et al. (2003). "Influence of parotid-sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients". *Cancer Detection and Prevention*, vol. 27, pp. 305-310.
- [5] Simões, A. R., Eiras, M., Grillo, I. M. (2012). "Desvio de posicionamento em radioterapia para patologias de cabeça e pescoço e próstata: revisão de literatura". *Saúde & Tecnologia*, vol. 8, pp. 24-30.
- [6] Lopes, M. C. (2007). "Um século de terapia com radiação". *Gazeta de Física: Sociedade Portuguesa de Física*, vol. 30, pp. 14-29.
- [7] *Introdução à Radioterapia: Técnicas e Planeamentos*. [Versão Eletrónica]. Acedido em 19 de Abril de 2013, em:
http://disciplinas.stoa.usp.br/pluginfile.php/56727/mod_resource/content/1/Aula%20%20-%20Radioterapia%20final.pdf
- [8] Mayles, P., Nahum, A. E. e Rosenwald, J. (2007), "Handbook of Radiotherapy Physics - Theory and Practice". *CRC Press. Taylor and Francis Group*.
- [9] Lee, J., Das, I., Woo, S., Grant, W. et al. (2002). "Intensity Modulated Radiation Therapy: An Introduction for Patients and Clinicians - Part I: Treatment Planning and Delivery". *Oncolink*.
- [10] The International Commission on Radiation Units and Measurements (1993). "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy". *Journal of the ICRU, Report 50*.
- [11] The International Commission on Radiation Units and Measurements (1999). "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)". *Journal of the ICRU*, vol. 4, n. 1, Report 62.
- [12] The International Commission on Radiation Units and Measurements (2010). "Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)". *Journal of the ICRU*, vol. 10, n. 1, Report 83.

[13] Poli, M. E. R. (2007). *Definição do Volume de Planeamento do Alvo (PTV) e seu efeito na Radioterapia*. Tese de Doutoramento, Universidade de São Paulo, Brasil.

[14] Podgorsak, E. B. (2005). "Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students". *International Atomic Energy Agency*, Vienna, Austria.

[15] Hong, T., Ritter, M., Harari, P. (2005). "Intensity-Modulated Radiation Therapy: Emerging Cancer Treatment Technology". *British Journal of Cancer*. vol. 92, pp. 1819-1824.

[16] Radiological Society of North America, Inc. (RSNA) (2013). "Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)". 7 de Março de 2013, pp. 1-5. [Versão Eletrónica]. Acedido em 28 de Abril de 2013 em: <http://www.radiologyinfo.org/en/pdf/imrt.pdf>

[17] Ferreira, B. (2009). *Medical Physics Workshop* – Apresentação realizada em 8-9 de Maio em Aveiro, Portugal. [Versão Eletrónica].

[18] Teh, B. S., Woo, S. Y. e Butler, E. B. (1999). "Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): A New Promising Technology in Radiation Oncology". *The Oncologist*, vol. 4, pp. 433-442.

[19] Bomford, C., Kunkler I. (2003), "Textbook of Radiotherapy" (6ª Edição). *Churchill Livingstone*.

[20] Venencia, C. D. e Besa, P. (2004). "Commissioning and Quality Assurance for Intensity Modulated Radiotherapy with Dynamic Multileaf Collimator: Experience of the Pontificia Universidad Católica de Chile". *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 5, pp. 37-54.

[21] Cherry, P. e Duxbury, A. (2009), "Practical Radiotherapy: Physics and Equipment" (2ª Edição). *John Wiley & Sons*.

[22] Cheung, K. Y. (2006). "Intensity Modulated Radiotherapy: Advantages, Limitations and Future Developments". *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, vol. 2, pp. 1-19.

[23] Poole, C. E. (2012). *A Single Institution's Experience in Developing a Purposeful and Efficient Off-line Technique for Adaptive Radiotherapy in a Clinical Environment*. Tese de Mestrado, Universidade de Wisconsin, La Crosse (Estados Unidos da América).

[24] Lee et al. (2008). "Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration". *Int. J. of Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 71, pp. 1563-1571.

[25] Lee et al. (2008). "Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily MVCT and automatic deformable registration". *Radiotherapy and Oncology*, vol. 89, pp. 81-88.

[26] Loo et al. (2011). “Tumor shrinkage and contour change during Radiotherapy increase the dose to organs at risk but not the target volumes for head and neck cancer patients treated on the TomoTherapy HiArt system”. *Clinical Oncology*, vol. 23, pp. 40-47.

[27] Castadot et al. (2010). “Assessment by a deformable registration method of the volumetric and positional changes of target volumes and organs at risk in pharyngo-laryngeal tumors treated with concomitant chemo-radiation”. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 95, pp. 209-217.

[28] Ho et al. (2011). “Monitoring dosimetric impact of weight loss with kilovoltage (kV) Cone Beam CT (CBCT) during parotid-sparing IMRT and concurrent Chemotherapy”. *Int. J. of Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 82, pp. 375-382.

[29] Beltran et al. (2012). “Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head-and-neck cancer”. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 13, pp. 101-111.

[30] Schultheiss and Tomé (2012). “It is not appropriate to ‘deform’ dose along with deformable image registration in Adaptive radiotherapy”. *Medical Physics*, vol. 39, pp. 6531-6533.

[31] Sociedade Brasileira de Cancerologia. *Cancro de Cabeça e Pescoço*. [Versão Eletrónica]. Acedido em 12 de Maio de 2013, em:
http://www.sbcancer.org.br/home2/site/index.php?option=com_content&view=article&id=114:cancer-de-cabeça-e-pescoco&catid=29&Itemid=123

[32] National Cancer Institute. *Head and Neck Cancers*. 2 de Janeiro de 2013. [Versão Eletrónica]. Acedido em 28 de Abril de 2013, em:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/head-and-neck>

[33] Bernardo, M. e Nunes, O. (2010). “Tumores da cabeça e pescoço: o que há de novo na Quimioterapia”. *Cadernos Otorrinolaringologia. Clínica, Investigação E Inovação*. Lisboa.

[34] Manual *Oncentra*® External Beam v4.1 and *Oncentra*® Brachy v4.1. *Physics and Algorithms*. [Versão Eletrónica]. Cedido pelo IPOCGF, E.P.E., Coimbra.

[35] *Velocity Medical Solutions*. Acedido em 7 de Maio de 2013, em:
<http://www.velocitymedical.com/>

[36] Manual *Velocity Medical Solutions. Velocity 2.7 Basic Training*. [Versão Eletrónica]. Cedido pelo IPOCGF, E.P.E., Coimbra.

[37] *Discriminatory Power Analysis by Receiver-Operating Characteristic Curves*. Acedido em 8 de Maio de 2013, em: <http://www.codeproject.com/Articles/55695/Discriminatory-Power-Analysis-by-Receiver-Operatin>