



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Samuel Façanha Sousa Júnior

**Otimização física e biológica via gEUD como estratégia de redução de dose
em órgãos de risco em tratamento com radioterapia para tumores de
próstata com a técnica VMAT**

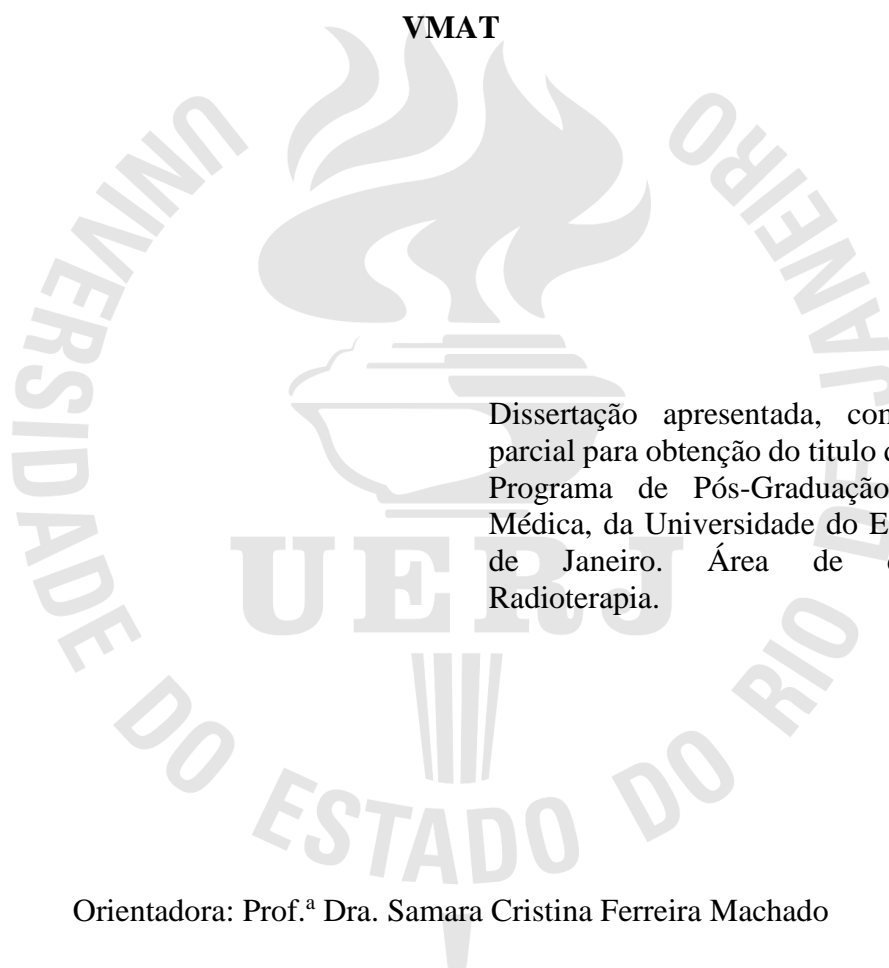
Rio de Janeiro

2018

Samuel Façanha Sousa Júnior

Otimização física e biológica via gEUD como estratégia de redução de dose em órgãos de risco em tratamentos com radioterapia para tumores de próstata com a técnica

VMAT



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Física Médica, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração Radioterapia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Samara Cristina Ferreira Machado

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

SV331 Sousa Júnior, Samuel Façanha.

Otimização física e biológica via gEUD como estratégia de redução de dose em órgãos de risco em tratamentos com radioterapia para tumores de próstata com a técnica VMAT / Samuel Façanha Sousa Júnior. – 2018. 70 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Samara Cristina Ferreira Machado

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Programa de Pós-Graduação em Física Médica.

1. Radioterapia – Teses. 2. Próstata - Tumores – Teses. 3. Algoritmos - Teses. 4. Equipamentos e provisões. 5. Radioterapia de intensidade modulada. 6. Planejamento de Radioterapia assistida por computador. I. Machado, Samara Cristina Ferreira. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 615.849

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira - CRB7/ 5302

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Samuel Façanha Sousa Júnior

Otimização física e biológica via gEUD como estratégia de redução de dose em órgãos de risco em tratamentos com radioterapia para tumores de próstata com a técnica VMAT

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Física Médica, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração Radioterapia.

Aprovada em 07 de junho de 2018.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Samara Cristina Ferreira Machado (Orientadora)

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes -UERJ

Prof. Dr. Thiago Bernardino da Silveira

Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Leonardo Peres da Silva

Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Luiz Flávio Kalil Telles

Liga Norte Riograndense Contra o Câncer

Rio de Janeiro

2018

AGRADECIMENTOS

À Deus, autor e consumidor da minha fé, que têm me dado força em toda a minha trajetória.

À minha querida esposa, Grace Anne, pelo seu apoio, parceria e incentivo em todos os momentos.

Aos meus pais, minha irmã e ao meu cunhado pelo apoio incondicional.

À minha sogra e cunhadas, por serem presentes em todos os momentos.

À Fundação do Câncer, à UERJ e toda a equipe envolvida por promover o primeiro Mestrado Profissional em Física Médica do Brasil.

À direção do Instituto do Câncer do Ceará e a todos os profissionais que fazem parte da equipe da radioterapia, pelo apoio e incentivo.

À coordenação da São Carlos Saúde Oncológica e a todos os profissionais que fazem parte da equipe da radioterapia, pela confiança, incentivo e por terem contribuído para o meu amadurecimento profissional durante o período de estágio.

Aos meus orientadores Samara Cristina e em especial ao Thiago Bernardino, pela indicação do tema e participação ativa no processo da elaboração desse trabalho.

Ao professor Luiz Conti, pela contribuição importantíssima na análise dos resultados.

À todos os meus amigos do mestrado, em especial aqueles mais próximos, pela parceria.

RESUMO

Sousa Júnior, Samuel Façanha. **Otimização física e biológica via gEUD como estratégia de redução de dose em órgãos de risco em tratamentos com radioterapia para tumores de próstata com a técnica VMAT.** 2018. 70 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Física Médica) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A otimização do planejamento inverso constitui uma etapa primordial em radioterapia com intensidade modulada, por isso devem ser exploradas as diferentes ferramentas disponíveis para executar tal etapa nos sistemas de planejamento do tratamento. Esse trabalho comparou de planejamento do tratamento EclipseTM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), versão 13.6, com o algoritmo de otimização *Photon Optimizer* (PO). Esta função biológica está associada ao volume total do órgão de risco, dose e fortemente relacionada ao parâmetro a . Para isso foram selecionados 20 pacientes e aplicados a eles três cenários de otimização, um realizado sem estruturas auxiliares para reto e bexiga, outro com estruturas auxiliares e por último com gEUD. Assim, pôde-se avaliar as doses médias recebidas pelos órgãos de risco nos planos e compará-las, além de verificar a entrega dos tratamentos por meio do PortalVision e Portal Dosimetry. Foi obtida redução substancial da dose nos órgãos de risco com a utilização da ferramenta de otimização gEUD, aumento da unidade monitora e maior percentual de aprovação no controle de qualidade específico do paciente.

Palavras-chave: Equivalente de Dose Uniforme Generalizada (gEUD). Arcoterapia de Intensidade Modulada (VMAT). Otimização. Próstata.

ABSTRACT

Sousa Júnior, Samuel Façanha. **Physical and biological optimization via gEUD as a dose reduction strategy in organs of risk in treatments with radiotherapy for prostate tumors with the VMAT technique.** 2018. 70 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Física Médica) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

The optimization of the inverse planning constitutes a primordial step in radiotherapy with intensity modulated, therefore different tools available to perform such a step in the treatment planning systems should be explored. This work compared planning optimization strategies for Volumetric Arc Therapy (VMAT) technique using DVH metrics versus use of biological function Generalized Equivalent Uniform Dose (gEUD) for the treatment of prostate tumors performed in the EclipseTM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) treatment planning systems, version 13.6, with the optimization algorithm Photon Optimizer (PO). This biological function is associated with the total volume of the organ at risk, dose and strongly related to parameter a . For this, 20 patients were selected and three optimization scenarios were applied, one performed without auxiliary structures for the rectum and bladder, another with auxiliary structures and finally with gEUD. Thus, it was possible to evaluate the average doses received by the risk organs in the plans and compare them, besides verifying the delivery of the treatments through PortalVision and Portal Dosimetry. It was obtained substantial reduction in the dose in organs at risk with the use of gEUD optimization tool, increased unit monitors and a higher percentage of passing the control specific quality of the patient.

Keywords: Generalized Equivalent Uniform Dose (gEUD). Volumetric Arc Therapy (VMAT). Optimization. Prostate.

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	7
1	OBJETIVOS	9
1.1	Objetivo geral	9
1.2	Objetivos específicos	9
2	REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1	A técnica VMAT	10
2.2	O processo de otimização em VMAT	11
2.3	Os Algoritmos de otimização	14
2.4	A ferramenta de otimização gEUD	16
2.5	Doses de Tolerância dos órgãos de risco	19
2.6	Avaliação do plano	20
2.7	Verificação da entrega do tratamento	23
2.7.1	Dispositivo Eletrônico de Imagens Portais (EPID).....	28
2.7.2	O <i>software</i> de análise.....	30
3	METODOLOGIA	36
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
	CONCLUSÕES	66
	REFERÊNCIAS	68

INTRODUÇÃO

A otimização física é considerada atualmente como o modelo padrão de otimização em planejamento com técnica de intensidade modulada, sendo baseada apenas em quantidades físicas (dose e volume), que são parâmetros pelos quais se relacionam com a resposta biológica. Normalmente, empregam-se limites de dose em órgãos de risco traduzidos em pontos em um histograma dose-volume (DVH). Esta metodologia pode ser ineficaz em atingir máxima proteção aos órgãos de risco por não os abordar em sua totalidade.

A otimização biológica, capaz de abordar os órgãos de risco em sua totalidade, surge como uma alternativa em que mantém a mesma lógica estrutural da otimização física, enquanto a formulação matemática dos objetivos é modificada. Um conceito de dose equivalente uniforme (EUD), incluindo a generalizada gEUD, foi proposta por Niemierko inicialmente aplicada para tumores, e representa a dose biologicamente equivalente que, se aplicada uniformemente deve levar a mesma morte celular no volume tumoral que a distribuição de dose não uniforme. Posteriormente, Niemierko estendeu esse conceito para tecidos normais também. Recentemente, com a introdução do algoritmo de otimização *Photon Optimizer* (PO), um mecanismo utilizado em planejamento inverso tanto para radioterapia de intensidade modula como para arcoterapia de intensidade modulada implementado no sistema de planejamento EclipseTM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) já em sua versão 13.6 incluiu objetivos gEUD e dose e volume no mesmo processo de otimização.

Matematicamente, gEUD é função do produto da porção do volume e da dose neste volume, além de ter relação com um parâmetro específico para o tecido de interesse (a). Como essa função atua sobre todo o órgão, somente um objetivo por estrutura é necessário para alcançar doses aceitáveis nela. Fundamentado nesse conhecimento prévio, pretende-se comparar estratégias de otimização de planejamento para técnica de arcoterapia de intensidade modulada com métrica dose-volume versus emprego da função biológica Equivalente de Dose Uniforme Generalizada (gEUD) para tratamento de tumores de próstata. Nesse contexto, será avaliada a dose recebida pelos órgãos de risco, índice de homogeneidade, sensibilidade do parâmetro a utilizado na otimização via gEUD, unidade monitora e aprovação no controle de qualidade específico do paciente para diferentes planos.

Neste trabalho serão abordados aspectos gerais sobre a técnica de arcoterapia de intensidade modulada e o seu processo de otimização, os diversos algoritmos que podem ser

envolvidos neste processo e a ferramenta de otimização gEUD e suas características específicas. A partir daí, é dado enfoque aos critérios de avaliação do planejamento, tais como, tolerância de dose dos órgão de risco, dispositivo e software utilizado para análise da entrega do tratamento.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é comparar estratégias de otimização de planejamento para técnica de VMAT via métrica de DVH versus emprego da função biológica Equivalente de Dose Uniforme Generalizada (gEUD) para tratamento de tumores de próstata.

1.2 Objetivos específicos

Avaliar a dose recebida pelos órgãos de risco, índice de homogeneidade, sensibilidade do parâmetro específico do volume de interesse a utilizado na otimização via gEUD, unidade monitora e aprovação no controle de qualidade específico do paciente para diferentes planejamentos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A técnica VMAT

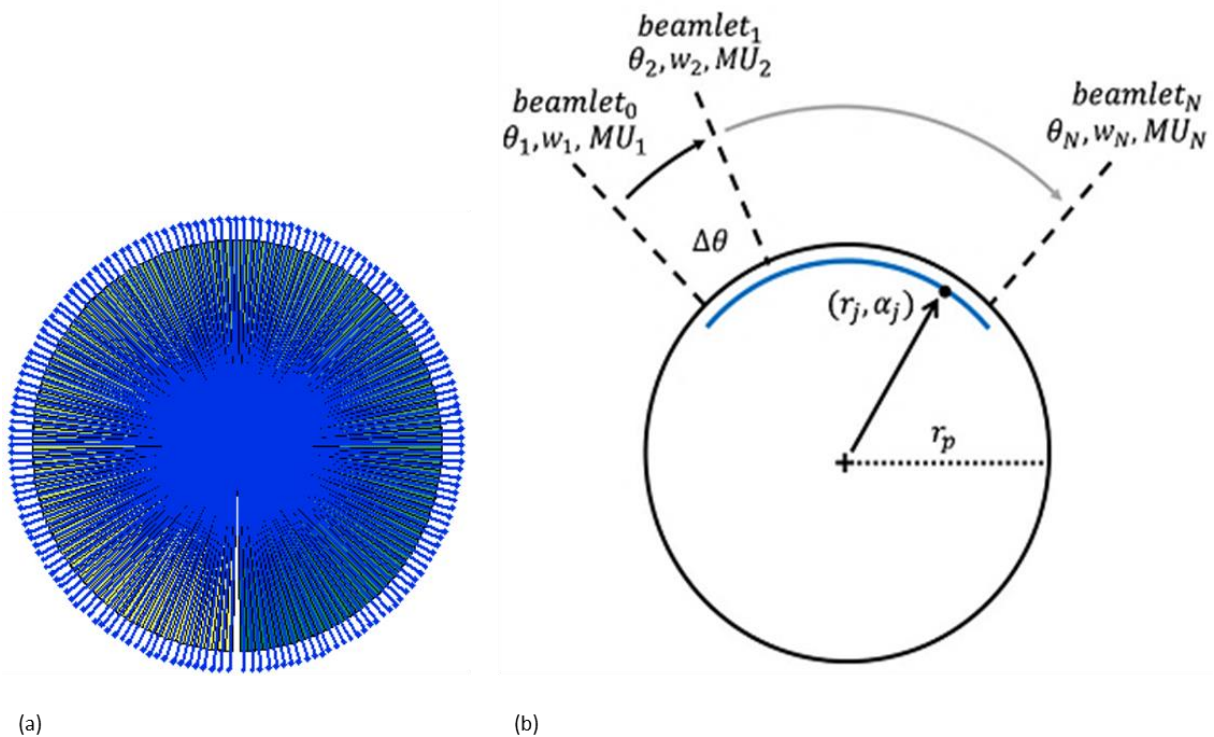
A arcoterapia volumétrica modulada (VMAT ou RapidArc) é uma forma de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em que o tratamento é entregue em um ou mais arcos modulados dinamicamente. Enquanto o gantry rotaciona, o colimador multifolhas (MLC) move-se, dando uma forma de abertura diferente para cada ângulo do gantry. A variação na velocidade de rotação do gantry e da taxa de dose do acelerador linear de partículas (LINAC) pode também variar durante o tratamento para entregar a dose necessária para cada ângulo do gantry (NISHIMURA e KOMAKI, 2015).

Essa técnica de tratamento proporciona uma alta conformidade das distribuições de dose que são entregues com precisão dosimétrica maior, além de menor tempo de tratamento (OTTO, 2007). Essas características permitem poupar órgãos normais adjacentes e a diminuição do tempo de tratamento possibilita ao paciente mais conforto e reduz as chances de movimento durante a sessão de tratamento.

O planejamento de um tratamento com a técnica VMAT é consideravelmente difícil devido à necessidade de sequenciamento das lâminas do MLC de tal forma que seu movimento seja mínimo e dentro da velocidade máxima permitida pelo acelerador linear. Além disso, os pesos dos feixes devem ser tais que não seja necessário que a taxa de dose do acelerador diminua para um valor menor do que o acelerador possa entregar de forma confiável. Para que um plano seja executado e verificado com confiança um número de pontos de controle (Figura 1) é prescrito para o acelerador, cada um definindo o ângulo do gantry e colimador, posição das lâminas do MLC e a unidade monitora cumulativa em cada instante particular na entrega do tratamento. O sistema de controle da entrega então move o gantry, colimadores e lâminas do MLC dinamicamente entre as posições especificadas nos pontos de controle, enquanto a taxa de dose é escolhida de tal forma que em cada ponto de controle seja entregue a correta unidade monitora cumulativa. Um sistema de *feedback* monitora repetidamente as condições do acelerador e ajusta o movimento e a taxa de dose para garantir que a prescrição seja seguida com precisão. O algoritmo de planejamento é descrito levando em consideração as condições supracitadas (BEDFORD, 2009).

Para o sistema de planejamento do tratamento (TPS) Eclipse da Varian Medical Systems cada arco completo é composto por 178 pontos de controle (Figura 1 e Quadro 1).

Figura 1- Pontos de controle que representam um arco



Legenda - (a) Pontos de controle que representam o arco.: o sistema calcula uma trajetória para a rotação do gantry e UM em interpolação linear entre os pontos de controle. (b) Superposição de N beamlets sobre um fantoma cilíndrico com raio r_p . Cada beamlet é descrito por gantry de ângulo θ_i e peso do feixe w_i (ou UM_i) onde i é o índice do beamlet que varia de 1 a N . Um ponto no alvo é definido pelas coordenadas r_j e α_j onde j é o índice para todos os pontos no alvo de 1 a M .

Fonte: (a) VARIAN MEDICAL SYSTEMS, INC, 2012; (b) RODRIGUES, YIN e WU, 2014.

2.2 O processo de otimização em VMAT

A otimização em técnicas de feixes modulados é automatizada por algoritmos que envolvem o processo de planejamento inverso, onde devem ser definidas metas de dose desejadas para os alvos e os órgão de risco (OARs) (FORD, PAVORD, *et al.*, 2016).

Em um sentido mais geral, segundo MURRAY, *et al.* (1982) um problema de otimização começa com um conjunto de variáveis independentes ou parâmetros, e depois a inclusão de condições ou restrições que definem valores aceitáveis para as variáveis. Tais

restrições são denominadas *constraints* do problema (ou condições de contorno da função). A outra componente essencial de um problema de otimização é a medida da qualidade do plano de tratamento, denominada de função objetiva, que depende, de alguma forma, das variáveis.

Segundo Almeida (2012) o algoritmo constrói a função objetiva com base nos volumes e objetivos de dose. A função objetiva, ou função custo, $f(d)$ é uma medida do quadrado da diferença entre os objetivos de dose (d_0), definidos pelo operador, e a dose que está sendo produzida pela fluência em cada arco (d), como descrita pela Equação 1.

$$f(d) = w(d - d_0)^2 \quad (1)$$

onde w é o fator peso (importância relativa) em termos da contribuição para a função custo de diferentes estruturas. No TPS Eclipse a otimização pode ser manipulada similarmente como na Equação 2.

$$f(\bar{d}) = w(\bar{d} - \bar{d}_0)^2 \quad (2)$$

onde \bar{d} é a dose média.

Também pode ser expressa na forma da Equação 3.

$$f(gEUD(a)) = w(gEUD(a) - gEUD_0(a))^2 \quad (3)$$

onde $gEUD(a)$ é um objetivo biológico.

Essa função pode ter diversas características, tais como limites (um OAR não deve exceder determinada dose), funções lineares (risco proporcional a dose), funções de potência (uma vez que a dose excede um certo nível, o risco se torna muito maior), entre muitas outras possibilidades (FORD, PAVORD, *et al.*, 2016).

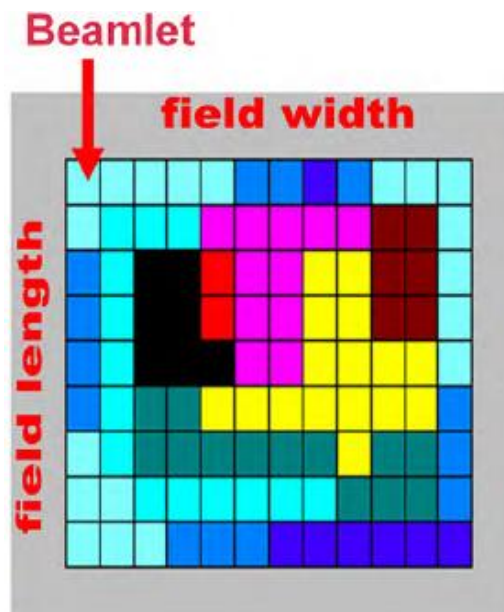
Os critérios nos modelos de otimização mais comuns podem ser baseados em dose-volume (DV), ou seja, critérios físicos, e mais recentemente, biológicos. Deve-se levar em consideração que segundo Deasy (2002 apud Allen, Alber, *et al.*, 2012) a otimização de um tratamento somente requer um modelo que tenha a habilidade para conduzir o processo de otimização na direção desejada, a uma distribuição de dose favorável.

Os métodos de otimização adotados em VMAT consideram que o paciente é discretizado em *voxels* que indicaremos por i . A fluência incidente é discretizada em uma grade,

ou mapa de fluência, de *beamlets* 2D (*bixels*) (Figura 2), que é indicada pelo par de índices n e j representando a posição do *beamlet* na direção de deslocamento da lâmina do MLC. Considerando um arco de 360° , podemos representá-lo por ângulos discretos do gantry definidos por φ e que para tal ângulo é entregue uma fluência efetiva x_{jn}^φ . A contribuição da dose de um feixe individual na direção φ pode ser calculada baseada na matriz de deposição de dose D_{ijn}^φ , que descreve a contribuição da dose de um *beamlet* j na linha n do MLC para o *voxel* i para a intensidade unitária. Se a fluência é medida em unidade monitora (UM), a unidade natural para a matriz de deposição de dose é Gy/UM . A dose total entregue ao *voxel* i pode ser dada pela superposição da contribuição de todos os *beamlets* e expressa pela Equação 4 (UNKELBACH, BORTFELD, *et al.*, 2015).

$$d_i = \sum_{\varphi, n, j} D_{ijn}^\varphi x_{jn}^\varphi. \quad (4)$$

Figura 2 - O tamanho do *beamlet* na direção X é 0,25cm (no plano do isocentro) e na direção Y, depende do modelo do MLC e representa a espessura da lâmina.



Fonte: VARIAN MEDICAL SYSTEM, INC, 2012

Segundo MURRAY, *et al.* (1982) a solução de um problema de otimização é um conjunto de valores permitidos das variáveis para que a função objetiva assuma um valor ótimo (mínimo da função). Em termos matemáticos podemos expressar tal problema da otimização do mapa de fluência como minimizar $f(d)$, sendo que $d_i = \sum_{\varphi,n,j} D_{ijn}^{\varphi} x_{jn}^{\varphi}$, $x_{jn}^{\varphi} \geq 0$.

2.3 Os Algoritmos de otimização

Os algoritmos de otimização da dose utilizados no sistema de planejamento Eclipse são o *Photon Optimization Algorithm (PO)*, *Dose Volume Optimizer algorithm (DVO)*, *Plan Geometry Optimization algorithm (PGO)*, *Progressive Resolution Optimizer algorithm (PRO)* e *Multi-Resolution Dose Calculation algorithm (MRDC)*. O PO e DVO determinam a forma e a intensidade do campo ótimas, ajustando iterativamente a distribuição de dose aos objetivos desejados até alcançar uma solução ideal; o PGO seleciona o ângulo do feixe baseado na definição do usuário dos objetivos dose e volume, além de ser baseado no algoritmo DVO. O PRO cria planos VMAT ou RapidArc baseado em objetivos de dose e volume. O MRDC permite uma rápida avaliação da dose dentro do PO, DVO, PGO e PRO (VARIAN MEDICAL SYSTEMS, INC, 2015).

O algoritmo PO otimiza campos estáticos em planos de IMRT, VMAT ou RapidArc e mARC da Siemens. Combina métodos de otimização citados anteriormente usados para campos estáticos de IMRT e IMRT em arco com DVO e PRO. A principal diferença dos algoritmos PO em relação aos anteriores (DVO e PRO) é que os algoritmos de otimização anteriores usam um modelo de nuvem de pontos para definir estruturas, já o PO utiliza um novo modelo de estrutura, onde o cálculo do histograma dose-volume (DVH) e a amostra da dose são definidas espacialmente usando uma única matriz sobre a imagem. A resolução do voxel da matriz tem valores fixos de 1,25mm; 2,5mm ou 5mm. Essa resolução define a resolução planar X e Y do corte tomográfico. A resolução ortogonal Z é uma função da escolha da resolução e do espaçamento do corte (VARIAN MEDICAL SYSTEMS, INC, 2015).

Em VMAT o algoritmo PO gera uma sequência de pontos de controle que define as posições das lâminas do MLC e UM/grau como uma função do ângulo do gantry. A UM/grau é codificada em DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) e no banco de dados do sistema Varian com o peso cumulativo do conjunto registrado, que define o aumento

da UM entre pontos de controle relativo a UM total de cada campo. Essa informação é transferida para a máquina de tratamento e o sistema de controle da máquina determina como a taxa de dose e a velocidade do gantry serão moduladas para entregar o plano. Após a dose ser calculada, o Eclipse mostra os valores da taxa de dose e a velocidade do gantry estimadas nas propriedades dos campos e propriedades do MLC (Quadro 1). Essas estimativas são parte da informação enviada para a máquina de tratamento.

Quadro 1 - Pontos de controle dados pelo Eclipse

Índice	Peso do Conjunto de medidor	Gantry Rtn [°]	Taxa da dose [UM/min]	Velocidade do gantry [graus/s]	UM/grau
1	0,0000	181,0	-	-	-
2	0,0019	182,0	170,574	4,5	0,632
3	0,0056	184,1	170,574	4,5	0,632
4	0,0094	186,1	170,574	4,5	0,632
5	0,0132	188,1	170,574	4,5	0,632
6	0,0169	190,2	170,574	4,5	0,632
7	0,0207	192,2	170,574	4,5	0,632
8	0,0244	194,2	170,574	4,5	0,632
9	0,0282	196,3	170,574	4,5	0,632
10	0,0321	198,3	177,595	4,5	0,658
.
.
.
174	0,9875	171,9	161,845	4,5	0,599
175	0,9911	173,9	161,845	4,5	0,599
176	0,9946	175,9	161,845	4,5	0,599
177	0,9982	178,0	161,845	4,5	0,599
178	1,0000	179,0	161,845	4,5	0,599

Fonte: O autor, 2018.

O algoritmo utiliza uma abordagem multi-resolução para otimizar o plano. Isso significa que a dose é modelada usando primeiro um baixo número de segmentos de cálculo de dose que são distribuídos uniformemente em cada campo, que aumenta quando move-se de um nível multi-resolução para outro. A dose em um segmento de cálculo é dada a partir da fluência combinada através das aberturas do MLC nos pontos de controle localizados dentro de um certo setor do arco. O movimento da lâmina é modelado pela interpolação da posição das lâminas

entre os pontos de controle. A lingueta das lâminas é modelada modificando o contorno da abertura do MLC para efetivamente dar conta do efeito *tongue-and-groove* (Figura 3).

Figura 3: Ilustração das lâminas do MLC com o design do tongue-and-groove.



Fonte: VARIAN MEDICAL SYSTEM, 2012

Durante a otimização, o algoritmo passa por níveis de multi-resolução aumentando progressivamente a precisão do cálculo da dose. No primeiro nível poucos seguimentos de cálculo de dose são usados para o modelar a dose e cada nível contem progressivamente mais seguimentos. Os ângulos entre os seguimentos de cálculo de dose resultante do último nível será aproximadamente 2° a 4°. O número total de seguimentos de cálculo de dose dependerá da extensão do arco.

2.4 A ferramenta de otimização gEUD

A dependência de um resultado clínico sobre o volume irradiado de um órgão é comumente referida como efeito dose-volume. Especificamente, uma única restrição de dose-volume é equivalente a afirmar que se o volume acima da tolerância de dose é menor que o volume crítico, não ocorrerão complicações. Isso é um caso especial do modelo dose-resposta de volume crítico, em que uma subunidade funcional é destruída exatamente na dose de

tolerância e a resposta ocorre quando um número crítico de subunidades funcionais é destruído (WU, MOHAN, *et al.*, 2002).

Para planejamento utilizando técnicas com feixes modulados, o conhecimento clínico sobre os efeitos dose-volume deve ser traduzido em funções objetivas apropriadas. Atualmente, há dois tipos principais de funções objetivas que estão sendo aplicadas, aquelas baseadas no emprego de limites de dose em órgãos de risco traduzidos em pontos em um histograma dose-volume (DVH) e via função biológica equivalente de dose uniforme generalizada (gEUD) (KHAN, GIBBONS e PAUL W., 2016).

A gEUD representa a distribuição de dose que dá o mesmo efeito biológico (efeito clínico) equivalente a distribuição de dose heterogênea. Esta ferramenta está disponível no sistema de planejamento Eclipse com o algoritmo PO. O valor de gEUD é calculado por estrutura com a Equação 5.

$$gEUD(a) = \left(\frac{1}{V} \sum_i D_i^a \right)^{1/a} \quad (5)$$

onde a é um parâmetro biológico definido pelo usuário que controla a forma da distribuição de dose dentro da estrutura, V é o volume da estrutura e D é a dose na posição i dentro do volume V . O parâmetro a é negativo para tumores (alvos) e positivo para estruturas normais. Para $a = \infty$, gEUD é igual a dose máxima e para $a = -\infty$ é igual a dose mínima. Para $a = 1$, a gEUD é igual a média aritmética e para $a = 0$ é igual a média geométrica (VARIAN MEDICAL SYSTEMS, INC, 2015).

Comparando os dois modelos de otimização, teremos que no modelo físico, que leva em consideração restrições de dose-volume, geralmente requer bastante habilidade em selecionar valores e pesos relativos para encontrar um bom resultado, além de que, com a especificação de múltiplos objetivos de dose e volume aumenta-se a complexidade computacional (Figura 4), resultando em uma distribuição de dose pouco favorável. Já os modelos biológicos têm o potencial de priorização intrínseca de vários critérios de dose-volume incorporados em um único parâmetro (Figura 5) (ALLEN, ALBER, *et al.*, 2012).

Figura 4 - Interface gráfica da otimização física do TPS Eclipse 13.6

	ID/Tipo	Vol[cm ³]	Vol [%]	Dose [cGy]	Dose real [cGy]	Prioridade
	PTV_teste	164.8				
	Superior		0.0	7880	7991	130
	Superior		0.2	7850	7870	130
	Superior		0.4	7820	7856	130
	Inferior		100.0	7650	6917	130
	Inferior		99.8	7680	7334	130
	Inferior		99.6	7710	7405	130
	Bexiga	304.8				
	Superior		15.0	8000	6098	100
	Superior		25.0	7500	4231	100
	Superior		35.0	7000	2749	100
	Superior		50.0	6500	940	100
	Bexiga_teste	263.7				
	Média			2280		100
	Femur D	143.9				
	Superior		0.0	5000	4268	90
	Superior		50.0	4500	1909	90
	Femur E	149.4				
	Superior		0.0	5000	4279	90
	Superior		50.0	4500	1804	90
	Reto	45.8				
	Superior		15.0	7500	6496	100
	Superior		20.0	7000	5770	100
	Superior		25.0	6500	5181	100
	Superior		35.0	6000	3991	100
	Superior		50.0	5000	2186	100
	Reto_teste	39.9				
	Média			2280		100

Fonte: O autor, 2018.

Figura 5 - Interface gráfica da otimização biológica do TPS Eclipse 13.6

	ID/Tipo	Vol[cm ³]	Vol [%]	Dose [cGy]	Dose real [cGy]	Prioridade	gEUD a
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV_teste	164.8					
	Superior		0.0	7880	8579	130	
	Superior		0.2	7850	8243	130	
	Superior		0.4	7820	8206	130	
	Inferior		100.0	7650	5720	130	
	Inferior		99.8	7620	6924	130	
	Inferior		99.6	7710	7081	130	
<input checked="" type="checkbox"/>	Bexiga	304.8					
	gEUD superior			3040	3521	91	2.4
<input checked="" type="checkbox"/>	Bulbo Peniano	4.7					
	gEUD superior			500	718	78	3.0
<input checked="" type="checkbox"/>	Femur D	143.9					
	gEUD superior			3800	2555	78	3.0
<input checked="" type="checkbox"/>	Femur E	149.4					
	gEUD superior			3800	2777	78	3.0
<input checked="" type="checkbox"/>	Reto	45.8					
	gEUD superior			3040	3405	91	2.4

Fonte: O autor, 2018.

2.5 Doses de Tolerância dos órgãos de risco

O objetivo da radioterapia é eliminar o máximo de células cancerígenas produzindo a menor morbidade possível. A morbidade está relacionada com o dano causado as estruturas sadias adjacentes ao tumor. Ou seja, a dose nas estruturas críticas representa um parâmetro importante na avaliação do plano de tratamento que precisa ser considerado no planejamento do tratamento em radioterapia. Vários pesquisadores e grupos de estudo têm publicado documentos com tolerâncias de dose para órgãos, entre eles, Dr Emami B. *et al*, Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e etc. O artigo de Emami B. *et al* (1991), chamado tolerância de tecidos normais a radioterapia, baseia-se em experiência clínica, bom senso e informação a respeito das tolerâncias de doses de órgãos irradiados parcialmente. O QUANTEC, de 2010, reúne estudos realizados anteriormente e enfatiza a dificuldade e a importância da definição adequada do

volume do órgão para chegar a parâmetros de dose e volume de radiação mais confiáveis (AUSILI, GENOVESI e A., 2013). Já o RTOG definiu os critérios de classificação de morbidade aguda de radiação, em 1984, que consistem em 13 escalas que cobrem a maioria das regiões do corpo (LEE, KIM e CAO, 2015).

Com o desenvolvimento da tecnologia utilizada na entrega da dose em tratamentos com radioterapia, geralmente a dose no volume alvo é quase uniforme, porém a distribuição de dose nos tecidos normais adjacentes é mais variável. A tecnologia também possibilita maior flexibilidade em determinar quais regiões do tecido normal serão irradiadas. O operador, no planejamento do tratamento, precisa de informações para avaliar o risco de lesão em tecidos normais com base em distribuições de dose, o que lhe indicará os parâmetros a serem definidos na otimização (DEASY, BENTZEN, *et al.*, 2010). Para este trabalho, os parâmetros considerados na avaliação do plano e valores iniciais utilizados na otimização serão as doses de tolerância estabelecidas pelo QUANTEC para o reto e bexiga; para cabeça do fêmur, serão seguidas as recomendações de GRIGSBY *et al* (1995 apud AUSILI & GENOVESI, 2013), expressas no Quadro 2, em que a nomenclatura $D_X < Y \text{ Gy}$ significa que X% do volume deve receber menos que Y Gy e está associada a um determinado grau de toxicidade tardia.

Quadro 2 – Doses de tolerância para o reto, bexiga e fêmur.

Órgão	Doses de tolerância				
Bexiga	$D_{50} < 65 \text{ Gy}$	$D_{35} < 70 \text{ Gy}$	$D_{25} < 75 \text{ Gy}$	$D_{15} < 80 \text{ Gy}$	
Cabeça do Fêmur	$D_{50} < 45 \text{ Gy}$	$D_{m\acute{a}x} (\equiv D_0) = 50 \text{ Gy}$ (aceitável $D_5 = 50 \text{ Gy}$)			
Reto	$D_{50} < 50 \text{ Gy}$	$D_{35} < 60 \text{ Gy}$	$D_{25} < 65 \text{ Gy}$	$D_{20} < 70 \text{ Gy}$	$D_{15} < 75 \text{ Gy}$

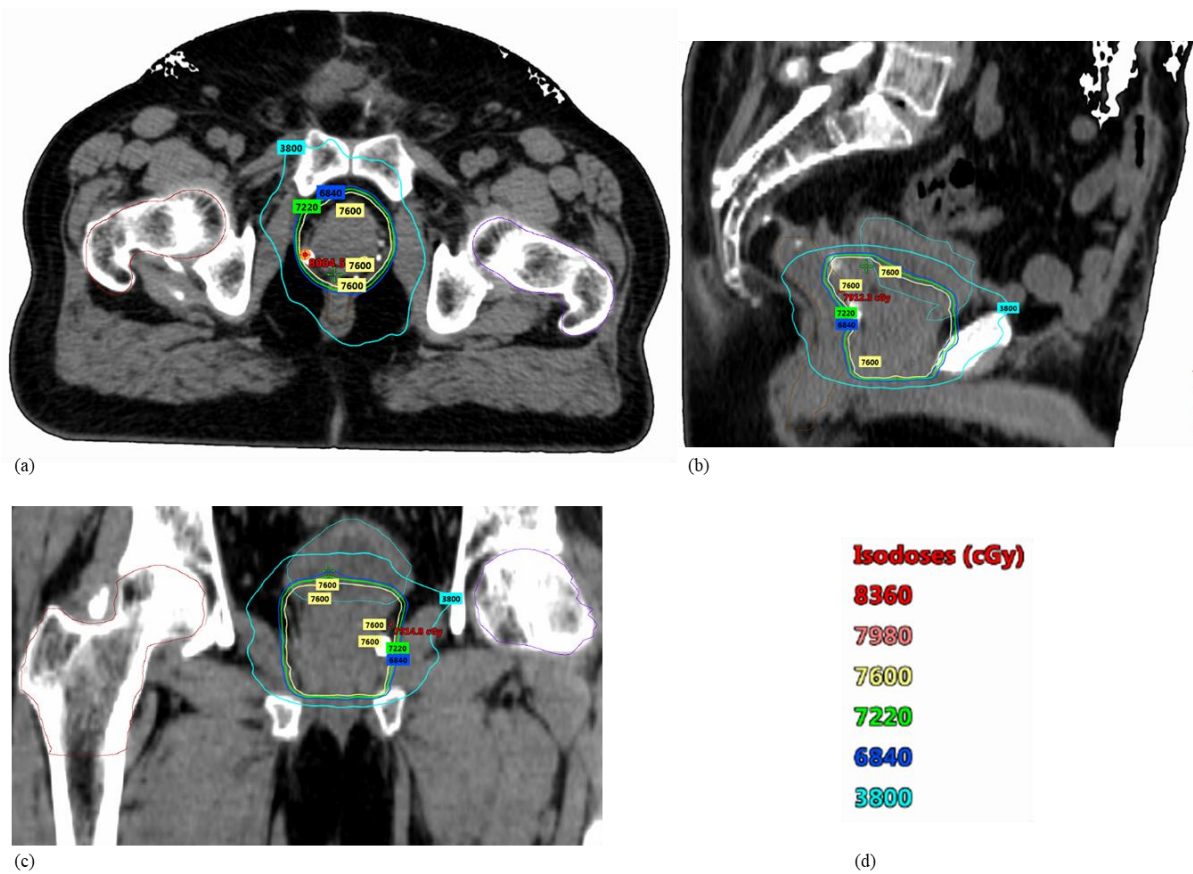
Fonte: O autor, 2018.

2.6 Avaliação do plano

A avaliação de um plano pode ser fundamentada em critérios biológicos e físicos. Para se alcançar resultados biológicos quantitativos, modelos têm sido desenvolvidos envolvendo índices biológicos, tais como o NTCP (Normal Tissue Complication Probability), TCP (Tissue Complication Probability) e EUD (Equivalent Uniform Dose), mas que ainda carecem de dados clínicos para serem validados. Atualmente, na rotina clínica, somente critérios físicos são utilizados para a avaliação do plano, tais como, distribuição de dose e dose nos órgãos críticos.

As distribuições de dose são avaliadas pela visualização das curvas de isodose em um corte tomográfico (axial, sagital ou coronal) (Figura 6) ou superfícies 3D. As curvas de isodose representam linhas traçadas a partir de pontos com mesma dose e podem ser exibidas em percentual da dose prescrita ou dose absoluta. Elas mostram regiões de dose uniforme, altas doses, baixas doses, localização anatômica e sua extensão (KHAN e GIBBONS, 2014). Uma avaliação levando em conta apenas distribuições de dose pode ser considerada uma análise qualitativa do plano, mas é necessária uma análise quantitativa, dada através do histograma dose-volume.

Figura 6 - Distribuição de dose

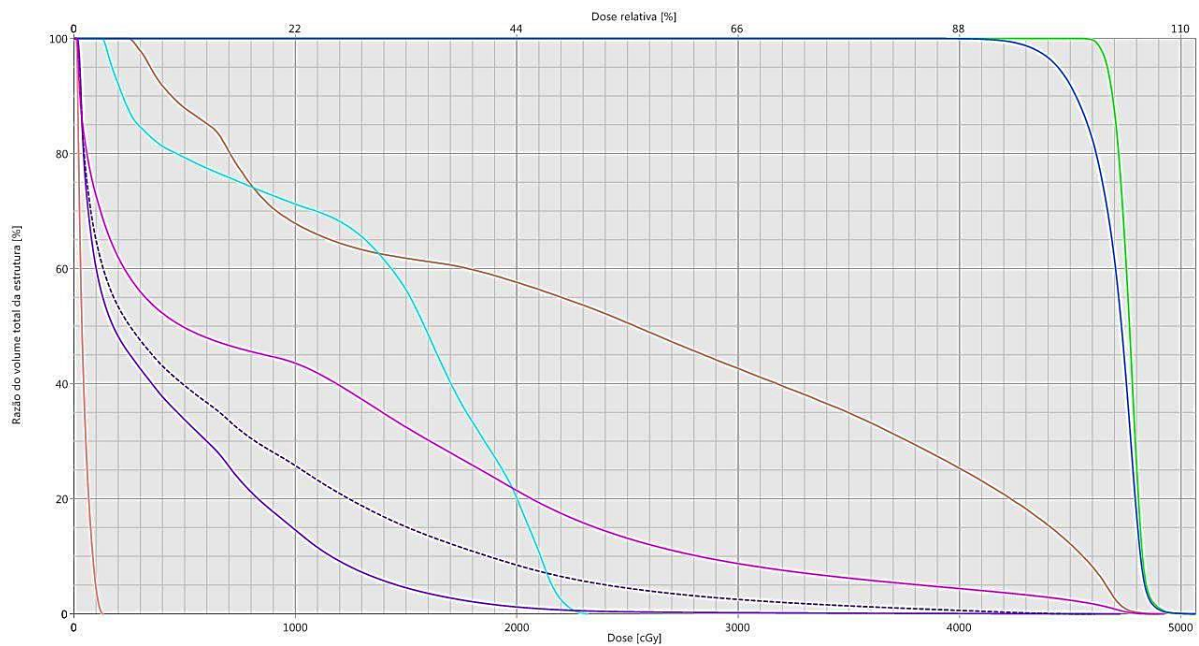


Legenda - (a) Distribuição de dose axial; (b) Distribuição de dose sagital; (c) Distribuição de dose coronal e (d) Isodoses e suas respectivas cores.

Fonte: O autor, 2018.

Através do DVH pode-se resumir as distribuições de dose observadas em cada corte tomográfico, em formato gráfico bidimensional em que o eixo das abscissas representa a dose e o eixo das ordenadas representa o volume de cada estrutura (Figura 7). Esse gráfico é obtido através da soma de doses em cada *bixel* para cada estrutura de interesse (DUARTE, 2015).

Figura 7 - Histograma dose-volume (DVH)



Fonte: O autor, 2018.

Um índice muito utilizado na rotina clínica para a avaliação de um plano, especificamente para avaliar a distribuição de dose no volume alvo planejado (PTV), é o índice de homogeneidade (IH), normalmente chamado de gradiente. A homogeneidade da dose caracteriza a uniformidade da distribuição de dose dentro do PTV. Muitas definições para o IH têm sido propostas, para o presente trabalho serão analisadas duas delas, onde a primeira é sugerida pelo ICRU 83, dada pela Equação 6.

$$IH = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}} \quad (6)$$

Um *IH* igual a zero indica que a distribuição de dose é homogênea. O D_{50} é utilizado como valor de normalização, representa a dose mediana, ou seja, a dose absorvida por 50% do

volume. A segunda definição para IH, avaliado por KATARIA, SHARMA, *et al.* (2012), que representaremos pela letra G , com o objetivo de diferenciar da primeira, é dada pela equação 7.

$$G = \frac{D_{0,PTV}}{D_{presc}} \quad (7)$$

Onde $D_{0,PTV}$ é a dose máxima no PTV e D_{presc} é dose prescrita. Um G igual a 1 indica que a distribuição é homogênea.

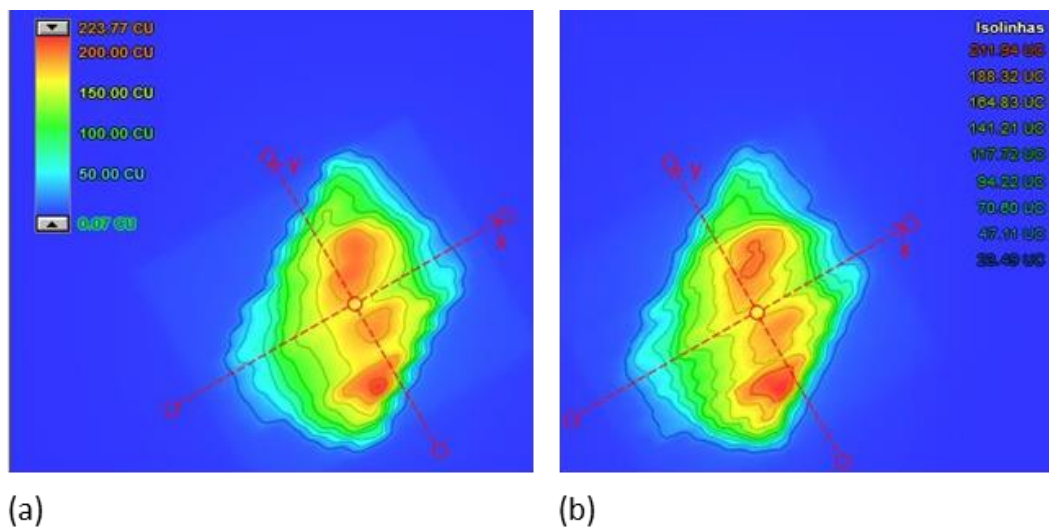
A utilização de G é um método grosseiro, porém, rápido de avaliação da distribuição de dose no PTV. Esse índice desconsidera que em técnicas como VMAT e outras com feixes modulados, a distribuição de dose é menos homogênea que a técnica conformacional, onde pode-se aplicar G , além de superestimar o volume relacionado com essa dose máxima. Em técnicas com feixes modulados não é recomendado à utilização de D_0 ou D_{100} , ou seja, dose máxima e mínima respectivamente, pois não há acurácia na sua determinação para regiões de alto gradiente, que é na periferia do PTV, fazendo-o muito sensível à resolução do cálculo, acurácia do delineamento do volume alvo clínico (CTV) e determinação do PTV. Então, recorre-se ao quase mínimo, D_{98} , e quase máximo, D_2 (ICRU 83, 2010). Esse conceito pode ser utilizado para alguns órgãos de risco que têm como limitação dose máxima, como o fêmur, levando em consideração também que se o volume de dose máxima for muito pequeno, não haverá precisão na sua determinação e localização, pois deve-se considerar que durante o tratamento o posicionamento do paciente sofrerá pequenas alterações.

2.7 Verificação da entrega do tratamento

Os planos de tratamento em radioterapia com a técnica VMAT podem entregar distribuições de dose comparáveis ou melhores e mais rápidas que IMRT. Entretanto, assim como em IMRT, excessiva modulação da intensidade do feixe de fótons, no VMAT, resulta em discrepâncias na distribuição de dose entre a do plano de tratamento gerado pelo sistema de planejamento (TPS), a dose prevista (Figura 8a), e a dose medida, plano real entregue (Figura 8b), devido ao aumento de incertezas mecânicas operacionais do LINAC. Tais incertezas mecânicas estão associadas a modulação de parâmetros como a posição do colimador mult-

lâminas (MLC), velocidade de rotação do gantry e taxa de dose (PARK, SUNG, *et al.*, 2015). Então, para garantir a segurança dos tratamentos com VMAT, além do controle da qualidade do acelerador, que inclui testes dosimétricos e mecânicos, deve-se incluir à rotina clínica o controle de qualidade (CQ) de planejamento específico por paciente. Essa etapa é fundamental pois envolve desde o planejamento até a entrega da dose, incluindo as particularidades de cada caso (ALMEIDA, 2012).

Figura 8 - Distribuição de dose no PotalDosimetry



Legenda - (a) Distribuição de dose prevista e (b) Distribuição de dose prevista entregue
 Fonte: O autor, 2018.

Vários materiais podem ser utilizados para a realização do CQ, tais como, câmara de ionização (Figura 9), para medidas realizadas em um único ponto; filme radiográfico e radiocrômico (Figura 10), *array* de diodos ou de câmaras (Figura 11), Dispositivo Eletrônico de Imagens Portais (EPID) (Figura 12), que fornecem uma distribuição de dose 2D; gel (Figura 13) e outros para obter distribuição de dose 3D (MIFTEN, OLCHE, *et al.*, 2018). Além do dosímetro escolhido, faz-se necessário a utilização de fantasmas, preferencialmente de água sólida (Figura 14) ou outro material equivalente a água e eletrômetro (Figura 15), para medidas realizadas com câmara de ionização. Para medidas realizadas com filme, é necessário um scanner. Para a análise de uma distribuição de dose 2D e 3D é necessário o uso de um software apropriado.

Figura 9 - Câmara de ionização Semiflex da PTW



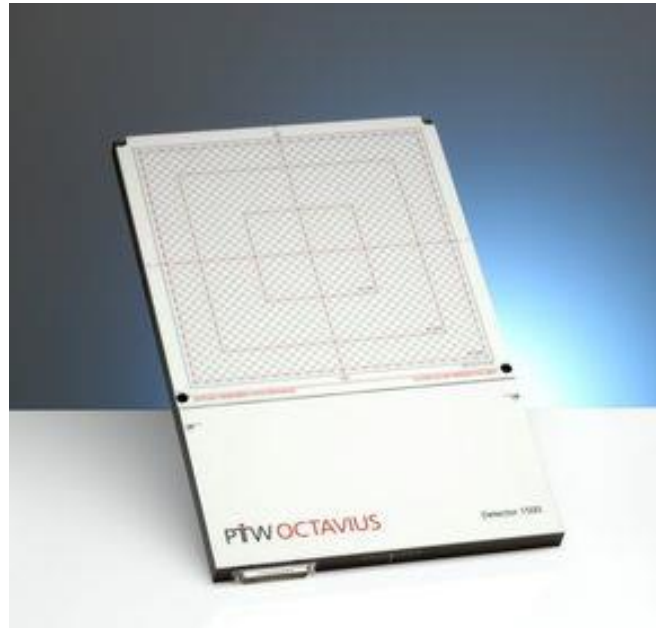
Fonte: Detectors Catalog, 2014

Figura 10: Material utilizado para aquisição de distribuição de dose 2D



Legenda - (a) Filme radiográfico (b) Filme radiocrômico (c) Scanner
Fonte: O autor, 2018.

Figura 11 - Array de detectores



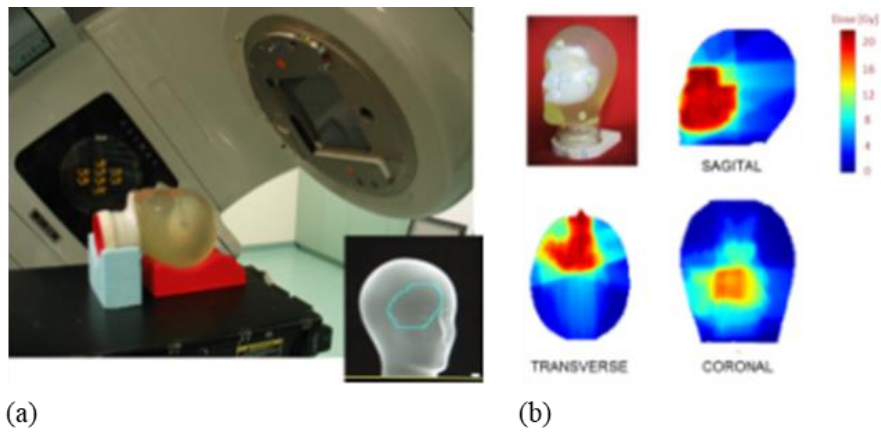
Fonte: PTW, 2014

Figura 12 - Dispositivo Eletrônico de Imagens Portais (EPID) – PortalVision™



Fonte: O autor, 2018.

Figura 13 - Fantoma de gel



Legenda: (a) Fantoma de gel irradiado e (b) Distribuição de dose
Fonte: DEENE, 2014

Figura 14 - Placas de água sólida



Fonte: TEAM BEST, 2017

Figura 15 - Eletrômetro



Fonte: PTW, 2014

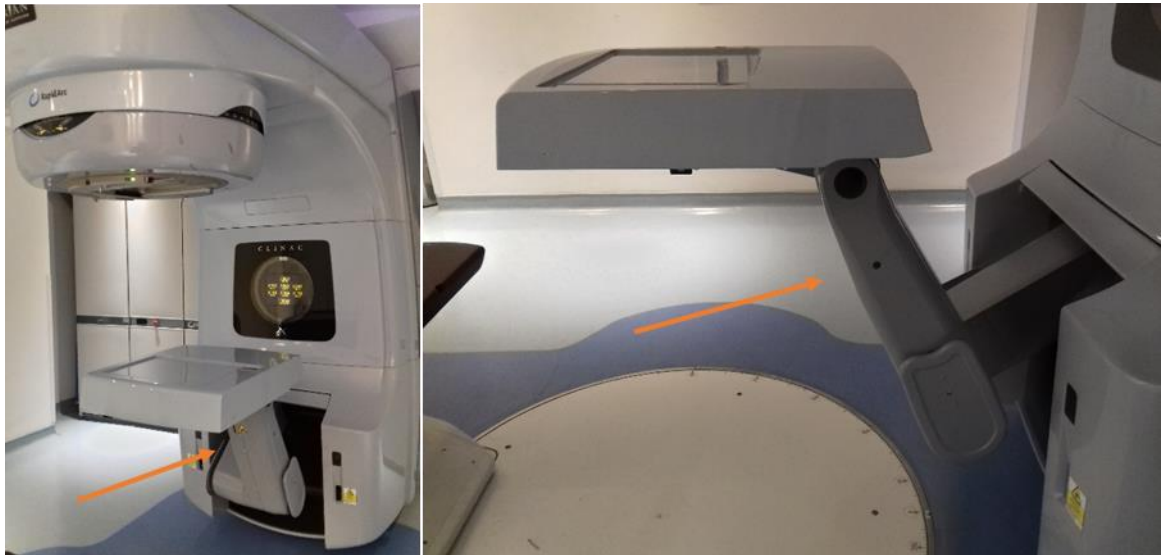
2.7.1 Dispositivo Eletrônico de Imagens Portais (EPID)

Inicialmente o EPID foi desenvolvido para adquirir e exibir imagens do portal no menor tempo possível, devido a imagem por campo de tratamento ou campo de localização do paciente a ser obtida e analisada instantaneamente pela verificação *on-line*, sem a necessidade de entrar na sala de tratamento para manusear, por exemplo, um chassi porta filme radiográfico (MAYLES, NAHUM e ROSENWALD, 2007). Os primeiros EPIDs eram baseados em câmaras do tipo CCD (Dispositivo de Câmara Acoplada), mas com o avanço das pesquisas com semicondutores, chegou-se aos modelos de matrizes de fotodiodos imersos em silício amorfo (aS) (SILVEIRA, 2012), como o modelo aS1000 fabricado pela Varian Medical Systems, denominado PortalVision™, utilizado para essa dissertação. As aplicações do EPID vão desde a medida da acurácia do tratamento, dosimetria, controle da qualidade regular de máquinas de tratamento, controle de qualidade (CQ) de planejamentos específico por paciente, até dosimetria in vivo (MAYLES, NAHUM e ROSENWALD, 2007).

A unidade detector de imagem aS1000, modelo IDU 20 da Varian Medical Systems, consiste de 1 mm de placa de cobre e tela de fósforo de oxissulfeto de gadolínio de 134mg/cm² com *array* de área ativa de silício amorfo de 40cm x 30cm (SUKUMAR, PADMANABAN, *et al.*, 2011). O PortalVision™, onde a unidade detectora está localizada, está acoplada a um braço

mecânico (Figura 16), o que possibilita a realização do CQ nas mesmas condições de tratamento, ou seja, o gantry girando enquanto as lâminas do MLC se movimentam.

Figura 16 - Braço mecânico do PortalVision

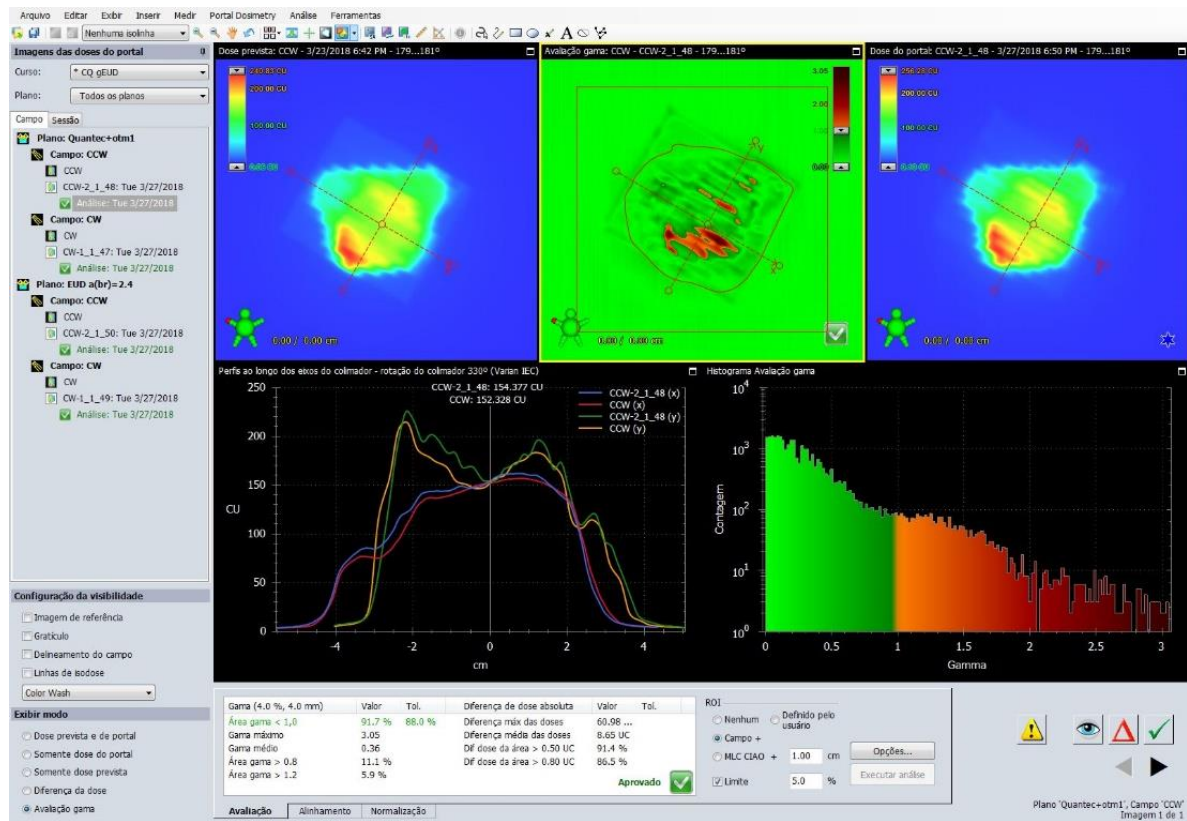


Fonte: O autor, 2018.

O EPID deve ser calibrado para remover ruídos de fundo e prover uma resolução espacial uniforme, para cada energia. Sua unidade é o CU (unidades de calibração) e é calibrado em cGy, ou seja, $1\text{CU} = 1\text{cGy}$ (SUKUMAR, PADMANABAN, *et al.*, 2011).

A Varian Medical Systems fornece o PortalVision™ (Figura 12) e associado à ele, o Portal Dosimetry (Figura 17), que é o software específico para comparar as distribuições de dose planejada e a real entregue e é parte integrante do sistema de planejamento Eclipse™.

Figura 17 - Interface gráfica do usuário do Portal Dosimetry



Fonte: O autor, 2018.

2.7.2 O software de análise

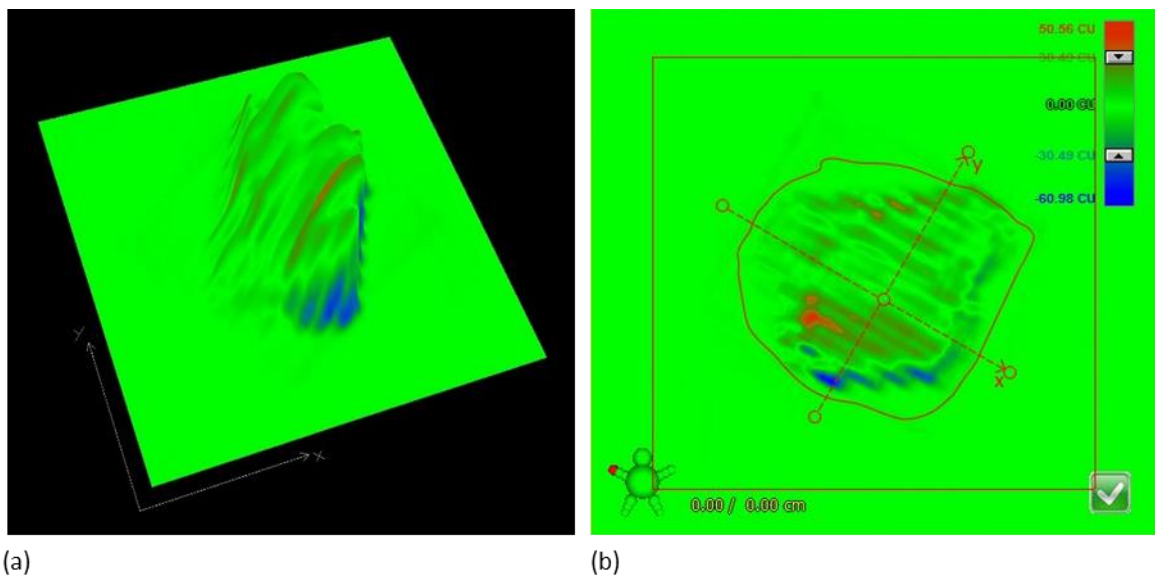
O Portal Dosimetry (PD) é uma ferramenta para realizar o plano de verificação pré-tratamento, IMRT ou VMAT. Adicionalmente, pode-se realizar o controle de qualidade da máquina (VARIAN MEDICAL SYSTEMS, INC, 2017).

Para que a verificação pré-tratamento seja realizada, é necessário que o sistema de planejamento seja comissionado com os dados exigidos pelo algoritmo responsável pelo cálculo, chamado Portal Dose Image Prediction (PDIP), proposto por ANN, T e DP (2004). “Já devidamente alimentado e verificado, o PDIP é capaz de gerar doses previstas para um determinado campo de radiação gerado por MLC dinâmico. E, depois de realizada a irradiação, a comparação das matrizes de dose é efetuada dentro da própria ferramenta Portal Dosimetry” (SILVEIRA, 2012, p. 31).

Diversas ferramentas de análise das distribuições de dose estão disponíveis no PD, dentre elas, a análise de dose pontual, a renormalização para análises relativas e os perfis de dose para diferentes direções. Além disso, erros de posicionamento do detector também podem ser corrigidos através de ferramentas de alinhamento das matrizes (SILVEIRA, 2012, p. 32).

Para a análise das distribuições de dose (ou matrizes) prevista (ou de referência) e medida (ou avaliada), o software possui o modo de Diferença de Dose (Figura 18) e o modo de avaliação pelo Índice Gama (Figura 19).

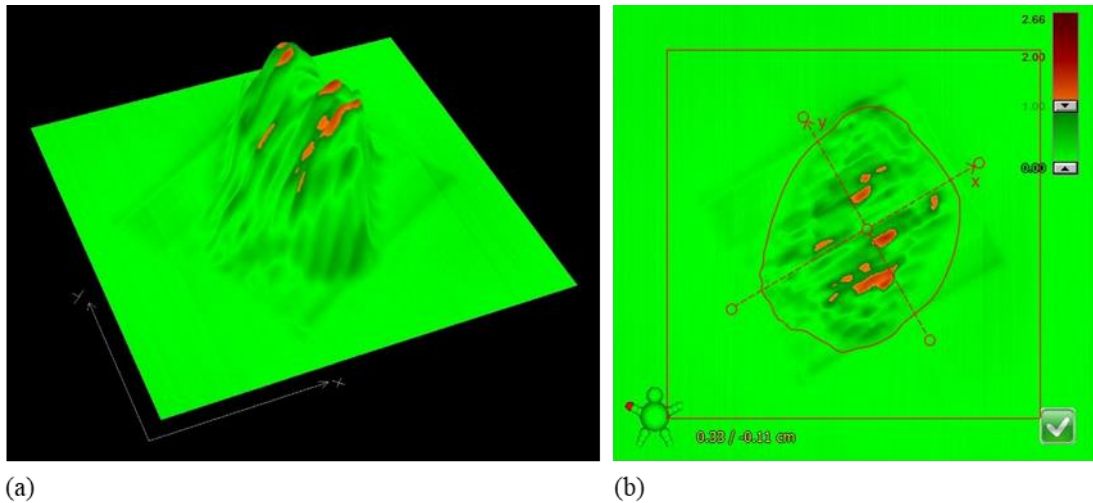
Figura 18 - Resultado da avaliação da diferença de dose



Legenda - Resultado da avaliação da diferença de dose (a) 3D e (b) 2D

Fonte: O autor, 2018.

Figura 19 - Avaliação gama



Legenda - Resultado da avaliação gama (a) 3D e (b) 2D

Fonte: O autor, 2018.

As distribuições de dose quase sempre são representadas por matrizes de pontos, cada um definido por uma localização e valor de dose. O espaçamento entre os pontos é a resolução espacial da distribuição. A comparação da dose nesses pontos tem como objetivo determinar se as distribuições de dose de referência e avaliada estão dentro de limites clinicamente relevantes. A questão de relevância clínica envolve a dose em si, gradientes de dose e erros resultantes de incertezas espaciais (MIFTEN, OLCH, *et al.*, 2018). Em regiões de baixo gradiente de dose, as doses são comparadas diretamente, com uma tolerância de aceitação aplicada sobre a diferença das doses medida e calculada. Já em regiões de alto gradiente de dose, um pequeno erro espacial, seja na distribuição calculada ou na medida, resulta em uma grande diferença de dose entre elas. A diferença de dose nessas regiões, pode não ser relativamente importante e o conceito de distância para concordância (DTA) é usado para determinar o critério de aceitabilidade do cálculo da dose. O DTA é a diferença entre um dado ponto medido e o mais próximo na distribuição de dose calculada que exibe a mesma dose. A diferença de dose e o DTA se complementam quando usados como determinantes da qualidade do cálculo da distribuição de dose (LOW, HARMS, *et al.*, 1998).

A diferença de dose na localização (\vec{r}) é a diferença numérica δ entre a dose avaliada $D_e(\vec{r})$ e a dose de referência $D_r(\vec{r})$. Matematicamente a diferença de dose pode ser escrita conforme mostra a Equação 8.

$$\delta(\vec{r}) = D_e(\vec{r}) - D_r(\vec{r}). \quad (8)$$

O DTA incorporado a um algoritmo utilizado para comparar distribuições de dose exige uma busca na distribuição de dose avaliada para identificar a distância mais próxima de um determinado ponto na distribuição de referência que tenha a mesma dose que aquele ponto. Isso equivale a encontrar a distância mais próxima da linha de isodose da distribuição avaliada (MIFTEN, OLCH, *et al.*, 2018).

Pôde-se chegar a generalização do teste, devido à falta de percepção quanto a magnitude do teste composto, considerando a diferença de dose e DTA. Então, a distribuição de dose é tratada por uma perspectiva geométrica pela avaliação do deslocamento entre a distribuição de dose de referência e a avaliada. Para que a medida seja definida, as escalas de dose e deslocamento foram renormalizadas para serem unitárias, dividindo pelo critério de dose (ΔD) e DTA (Δd). Os deslocamentos entre os dois pontos, \vec{r}_e e \vec{r}_r nas distribuições de referência e avaliada, respectivamente, foi denominado Γ e dada pela Equação 9.

$$\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \sqrt{\frac{r^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta d^2} + \frac{\delta^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta D^2}} \quad (9)$$

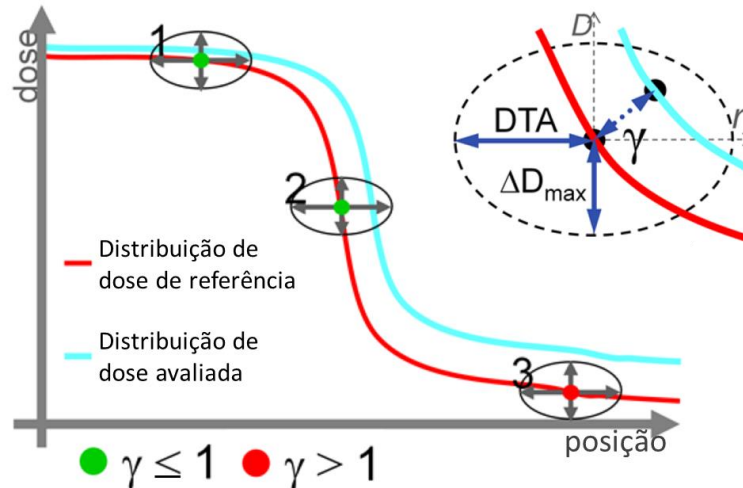
onde $r(\vec{r}_e, \vec{r}_r)$ é a distância entre os pontos de referencia e avaliado e $\delta(\vec{r}_e, \vec{r}_r)$ é a diferença de dose. O deslocamento mínimo é definido como γ e dado pela Equação 10.

$$\gamma(\vec{r}_r) = \min\{\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r)\} \forall \{\vec{r}_e\} \quad (10)$$

Os valores de γ entre 0 e 1 indicam que a comparação passou nos critérios diferença de dose e DTA. Valores maiores que 1 indicam falha. Como γ é o deslocamento entre duas distribuições de dose, representa o raio entre o ponto de referência e a distribuição avaliada, mas o critério para passar/falhar é essencialmente um círculo, esfera ou hiperesfera de distribuições de dose de comparação em 1, 2 ou 3 dimensões, respectivamente e que ainda são casos especiais da elipse, elipsoide e hiperelipsoide. No caso em que $\gamma = 1$, geometricamente a equação 9 representará uma elipse e podemos representa-lo através da Figura 20, onde a curva azul é a

distribuição avaliada e a vermelha a de referência, os pontos 1 e 2 passaram no teste e 3 não passou.

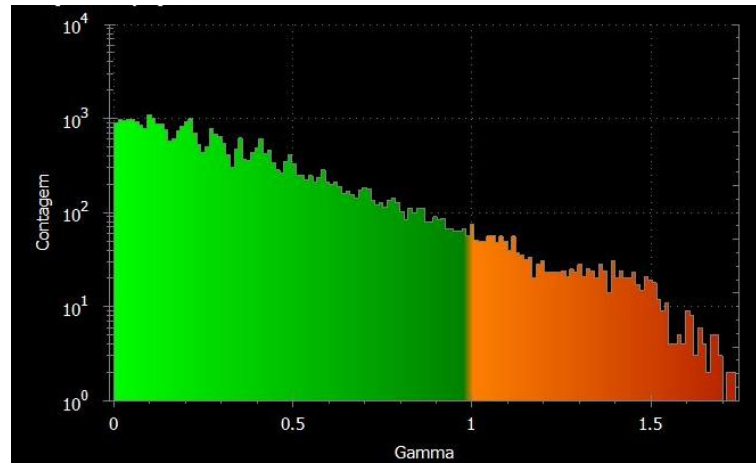
Figura 20 - Representação gráfica da análise gama



Fonte: Adaptada de VARIAN MEDICAL SYSTEMS, INC, 2017

A avaliação é realizada em relação ao percentual dos pontos da distribuição de referência em que $\gamma \leq 1$ e também pode ser visto em um histograma (Figura 21). O percentual mínimo para o plano ser aprovado é definido por cada instituição e leva em consideração a média dos percentuais de aprovação de análises já realizadas, seu desvio padrão e um determinado intervalo de confiança. Os valores para ΔD e Δd também são definidos por protocolo institucional, além de considerar incertezas, por exemplo, mecânicas intrinsecamente relacionadas ao braço mecânico do portal.

Figura 21: Histograma da avaliação gama



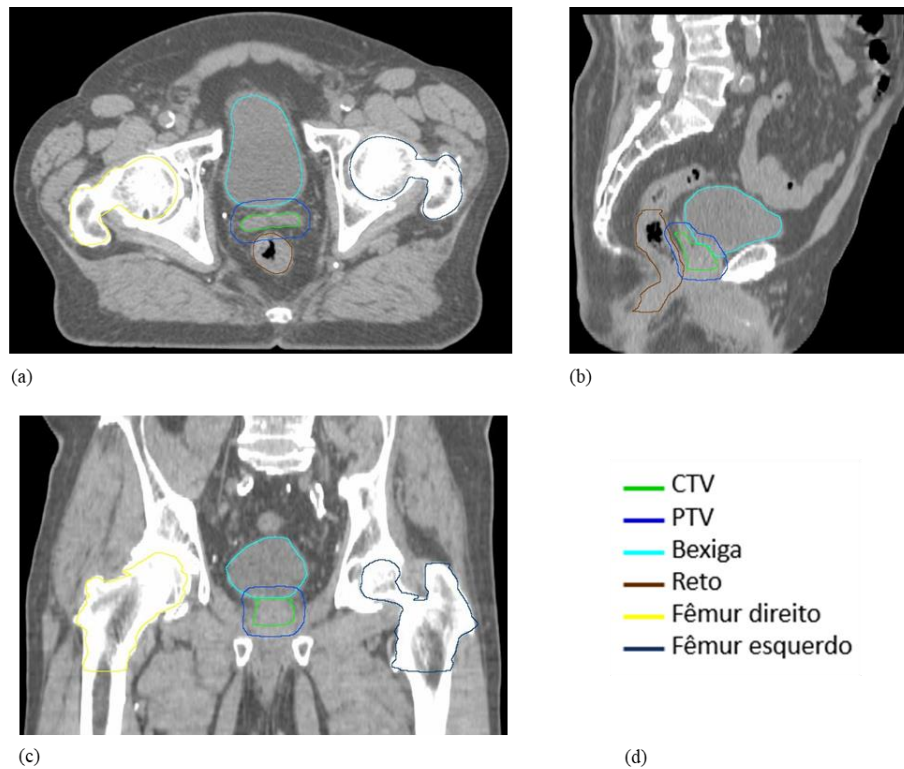
Fonte: O autor, 2018

3 METODOLOGIA

Com a finalidade de comparar estratégias de otimização de planejamento, foram selecionados 20 pacientes tratados para tumores de próstata, devido a quantidade relevante de casos atendidos dessa patologia no serviço de radioterapia da São Carlos Saúde Oncológica, localizado em Botafogo - Rio de Janeiro, instituição em que cumpro carga horária de estágio. Todos planejamentos foram realizados no TPS EclipseTM, versão 13.6, empregando o algoritmo de otimização PO (photon optimizer) e irradiados em um acelerador linear iX Silhouette, com MLC de 120 lâminas.

A dose prescrita para os planejamentos foi de 76 Gy em 38 frações, sendo que o modo de normalização foi padronizado de forma que 76 Gy cobrisse 95% do PTV e tanto o CTV como o PTV foram definidos de acordo com o ICRU 83 e protocolo clínico instrucional. O CTV foi considerado como a próstata e vesícula seminal, a partir do qual foi gerado o PTV dando-lhe uma margem isotrópica de 8mm. Tanto os órgãos de risco (reto, bexiga e fêmures) como PTV e CTV são mostrados na Figura 22.

Figura 22 - Órgãos de risco (OAR's), CTV e PTV

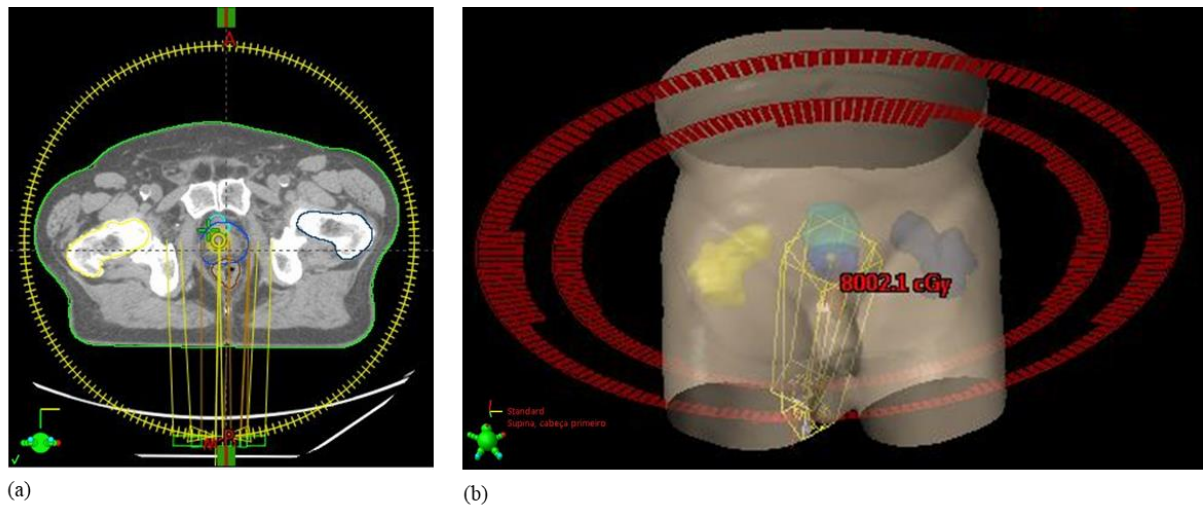


Legenda: Cortes tomográficos (a) axial, (b) sagital, (c) coronal mostrando os OAR's, CTV, PTV e (d) Cores associadas às estruturas.

Fonte: O autor, 2018.

Todos os planejamentos foram realizados com dois arcos (horário - CW e anti-horário - CCW) (Figura 23) e definida a rotação do gantry no sentido horário variando sua angulação de 181° a 179° , com o colimador em 30° . Já no sentido anti-horário, sua rotação variou desde 179° até 181° , com colimador em 330° . A taxa de dose e a energia do feixe escolhidos para os dois arcos foram $600\text{MU}/\text{min}$ e 6MV , respectivamente.

Figura 23: Arcos horário e anti-horário



Legenda - Visualização dos arcos em (a) 2D e (b) 3D

Fonte: O autor, 2018.

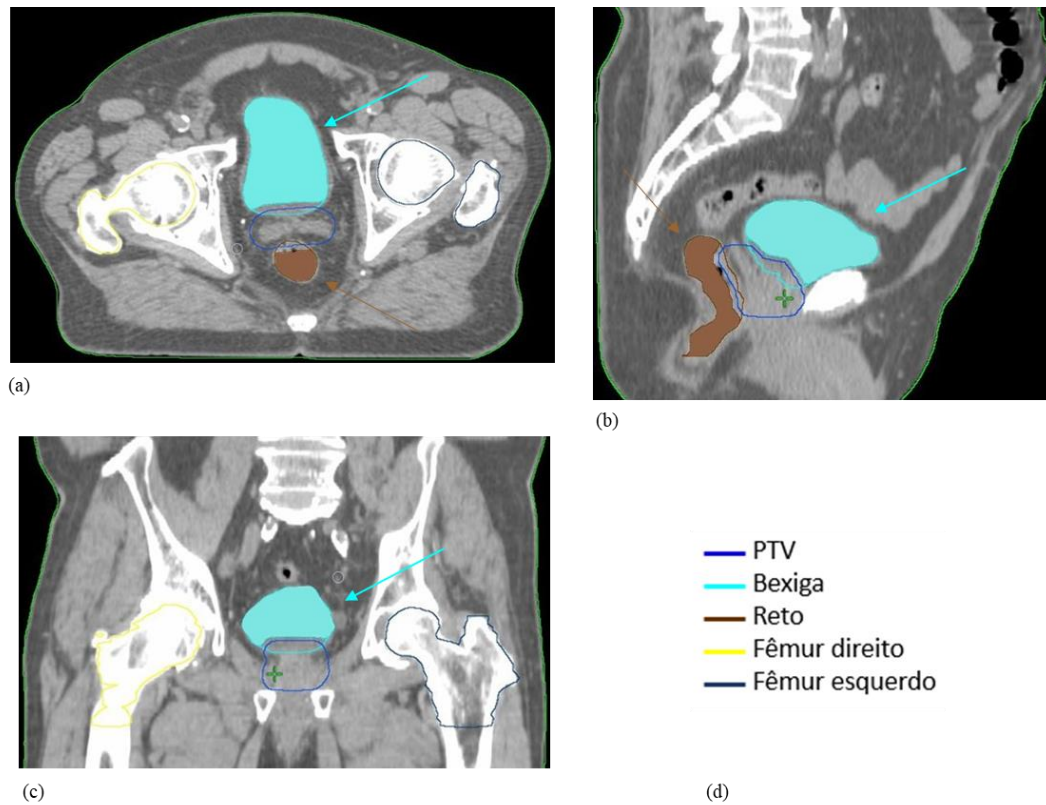
O trabalho foi dividido em duas etapas:

3.1 Planejamento do tratamento:

Foram realizados três planejamentos, considerando três diferentes estratégias de otimização:

- (a) Empregando inicialmente os critérios de dose e volume (otimização métrica) para cada estrutura. Esse plano foi denominado “Quantec”.
- (b) Empregando otimização métrica com estruturas auxiliares e controle de doses médias para reto e bexiga. As estruturas auxiliares foram criadas considerando uma margem de 3mm em relação ao PTV (Figura 24). Entenda-se por estrutura auxiliar, nesse caso, como OTV (*Outside treatment volume*). Esse plano foi denominado “Quantec + otm”.

Figura 24: Estruturas auxiliares para reto e bexiga



Legenda: Cortes tomográficos (a) axial, (b) sagital e (c) coronal com as estruturas auxiliares para reto e bexiga.

Fonte: O autor, 2018.

(c) Empregando a ferramenta gEUD, sem criação de estruturas auxiliares. Para este cenário foram aplicados seis diferentes valores do parâmetro a para reto e bexiga, porém para os fêmures foi estabelecido um valor fixo. Esse plano foi denominado gEUD.

O processo de otimização, nos dois primeiros cenários, foi repetido e ajustados até alcançar planos clinicamente aceitáveis. Os critérios iniciais utilizados na otimização dos planos Quantec e Quantec+otm estão descritos no Quadro 3, juntamente com os critérios utilizados na otimização dos planos gEUD's.

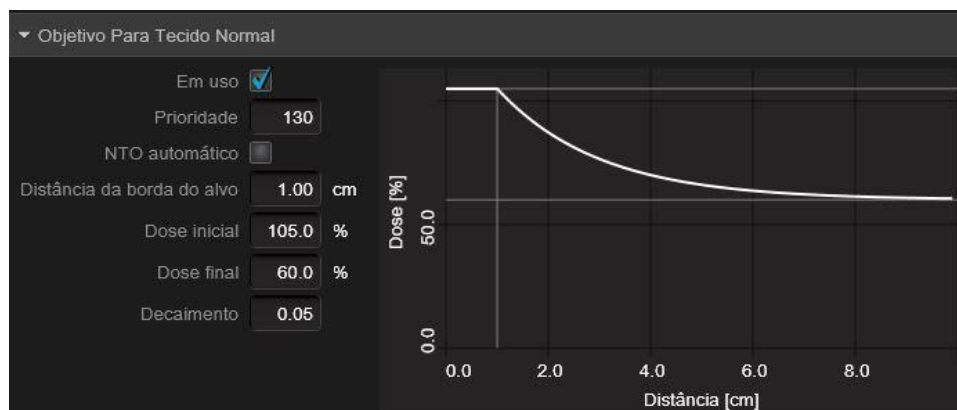
Quadro 3: Objetivos da otimização para todos os planos

Plano	Reto	Bexiga	Fêmures	PTV	NTO
Quantec	$D_{50} = 50 \text{ Gy}$	$D_{50} = 65 \text{ Gy}$			
Quantec + otm	$D_{35} = 60 \text{ Gy}$	$D_{35} = 70 \text{ Gy}$		$D_0 \approx 1,037D_{presc}$	Automático $w = w_{PTV}$
	$D_{25} = 65 \text{ Gy}$	$D_{25} = 75 \text{ Gy}$	$D_{50} = 45 \text{ Gy}$	$D_{0,2} \approx 1,033D_{presc}$	
	$D_{20} = 70 \text{ Gy}$	$D_{15} = 80 \text{ Gy}$	$D_0 = 50 \text{ Gy}$	$D_{0,4} \approx 1,029D_{presc}$	
$D_{15} = 75 \text{ Gy}$	$w \approx 0,77w_{PTV}$	$w \approx 0,77w_{PTV}$	$D_{100} \approx 1,007D_{presc}$		
$\bar{D}_{reto_otm} = \bar{D}_{bexiga_otm} = 0,3D_{presc}$				$D_{99,8} \approx 1,011D_{presc}$	
$w \approx 0,77w_{PTV}$				$D_{99,6} \approx 1,014D_{presc}$	
gEUD	$D = 0,4D_{presc}$		$D = 0,5D_{presc}$	w_{PTV}	
	$w = 0,7w_{PTV}$		$w = 0,6w_{PTV}$		
	$a_{reto} = a_{bexiga} = \{1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,4\}$		$a = 3,0$		

Fonte: O autor, 2018.

A Quadro 3 contém todos os limites de dose utilizados na otimização nos três cenários. Onde D_{presc} é a dose prescrita, w_{PTV} é o peso relativo ou prioridade do PTV, a_{reto} é o valor de a específico para o reto e a_{bexiga} o valor específico para a bexiga. O NTO (objetivo para tecido normal) é uma ferramenta usada para controlar a distribuição de dose do lado de fora do PTV. A configuração padrão ou automática para o NTO é mostrada na Figura 25.

Figura 25 - Parâmetros de configuração automática ou padrão do NTO



Fonte: O autor, 2018.

Para o PTV, foram utilizados os mesmos parâmetros em todos os cenários e planos, três objetivos para dose máxima e três para dose mínima, com a intenção de obter maior controle e homogeneidade da dose nesse volume. A prioridade foi maior para os objetivos do PTV, igual 130, seguida por bexiga e reto com mesmos valores e com menor valor, os fêmures, seguindo as relações estabelecidas no Quadro 3.

3.2 Verificação da entrega do tratamento:

Foi realizado o CQ específico do paciente para dois métodos de otimização, “Quantec + otm” e “gEUD” para os 20 pacientes, nas mesmas condições de tratamento.

O objetivo da primeira parte do trabalho foi comparar as três estratégias de otimização. Para isso os indicadores avaliados foram as doses de tolerância estabelecidas no Quadro 2 para os OAR’s, IH , G e a sensibilidade do parâmetro específico do volume de interesse a . Também foi comparado o valor de UM. Já a segunda parte, foi avaliado o percentual de aprovação no controle de qualidade específico do paciente para os dois métodos de otimização, “Quantec + otm” e “gEUD”, através da análise gama no Portal Dosimetry.

Dos seis planos testados com gEUD, foi selecionado o melhor deles para ser comparado com “Quantec” e “Quantec + otm”. O critério levado em consideração para a escolha do melhor plano gEUD foi o menor valor tanto para o índice de homogeneidade (IH) quanto o gradiente (G) e doses para os OAR’s para o mesmo plano. Vale ressaltar que em um caso onde foi obtido menores valores de doses para os OAR’s e um alto valor para IH e G, optou-se por um plano com menor IH e G, em que houve pouca diferença nas doses entre os planos, considerando um $IH \leq 12\%$ sempre que possível.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os fatores que geram diferentes parâmetros na otimização de um plano estão relacionados com o preparo intestinal e de bexiga do paciente, levando em conta que o volume de reto e bexiga interferem também na posição da próstata e geraram diferentes Histogramas de Dose-Volume, além do delineamento das estruturas ser dependente do operador. Como a otimização via gEUD está intrinsecamente relacionada aos parâmetros α , D_i e V , definidos na seção 2.4, faz-se necessário entender o comportamento da distribuição de dose em relação ao parâmetro α e o volume das estruturas. As características geométricas gerais das estruturas dos pacientes selecionados estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1 - Volume total e de interseção para reto e bexiga e parâmetro α por paciente.

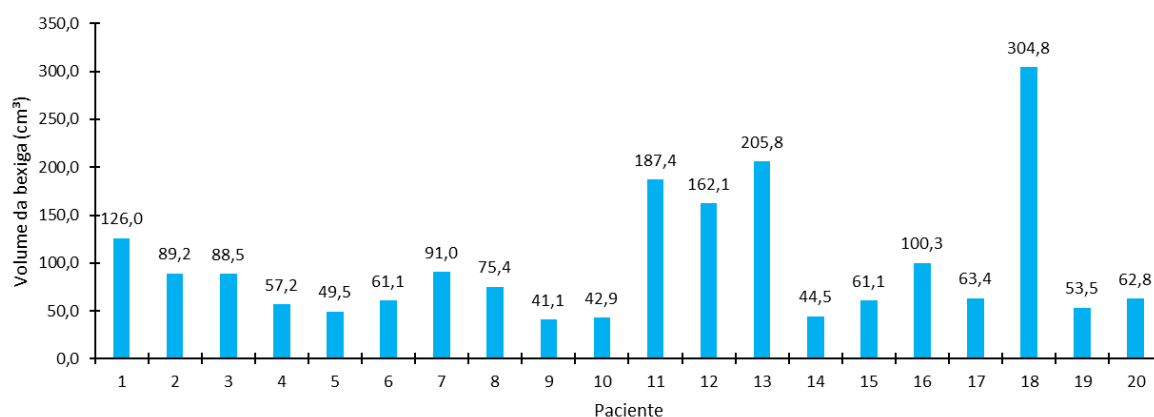
Paciente	V_b (cm ³)	V_r (cm ³)	V_{PTV} (cm ³)	$V_{PTV \cap b}$ (cm ³)	$V_{PTV \cap r}$ (%)	$V_{PTV \cap r}$ (cm ³)	$V_{PTV \cap r}$ (%)	$V_{PTV \cap b} \cup V_{PTV \cap r}$ (cm ³)	$V_{PTV \cap b} \cup V_{PTV \cap r}$ (%)	α
1	126,0	33,1	65,8	6,1	4,8	1,8	5,4	7,9	5,0	2,4
2	89,2	31,6	108,6	20,5	23,0	4,8	15,2	25,3	20,9	1,2
3	88,5	55,3	146,0	15,9	18,0	8,4	15,2	24,3	16,9	1,2
4	57,2	39,8	154,3	5,1	8,9	0,7	1,8	5,8	6,0	2,4
5	49,5	93,8	149,0	9,8	19,8	5,2	5,5	15,0	10,5	1,2
6	61,1	71,3	108,6	7,4	12,1	11,7	16,4	19,1	14,4	1,2
7	91,0	45,9	69,7	8,5	9,3	5,5	12,0	14,0	10,2	1,6
8	75,4	50,1	103,7	12,2	16,2	11,5	23,0	23,7	18,9	1,2
9	41,1	111,4	140,1	5,8	14,1	3,7	3,3	9,5	6,2	2,4
10	42,9	64,1	77,1	7,3	17,0	6,2	9,7	13,5	12,6	1,2
11	187,4	43,9	93,0	7,2	3,8	2,2	5,0	9,4	4,1	2,4
12	162,1	94,3	320,4	29,2	18,0	15,1	16,0	44,3	17,3	1,6
13	205,8	41,0	117,6	8,4	4,1	5,4	13,2	13,8	5,6	2,4
14	44,5	39,7	110,3	1,9	4,3	1,6	4,0	3,5	4,2	2,4
15	61,1	81,5	198,8	12,9	21,1	11,5	14,1	24,4	17,1	1,2
16	100,3	42,4	170,8	12,3	12,3	3,5	8,3	15,8	11,1	2,4
17	63,4	28,2	111,7	12,1	19,1	1,1	3,9	13,2	14,4	1,6
18	304,8	45,8	164,8	26,0	8,5	2,8	6,1	28,8	8,2	2,4
19	53,5	77,4	118,5	8,1	15,1	5,4	7,0	13,5	10,3	1,6
20	62,8	36,9	108,7	5,9	9,4	4,9	13,3	10,8	10,8	1,6
Mínimo	41,1	28,2	65,8	1,9	3,8	0,7	1,8	3,5	4,1	1,2
Máximo	304,8	111,4	320,4	29,2	23,0	15,1	23,0	44,3	20,9	2,4
Média	98,4	56,4	131,9	11,1	13,0	5,7	9,9	16,8	11,2	-
Desvio padrão	68,2	24,0	56,2	7,0	6,1	4,0	5,7	9,5	5,2	-

Fonte: O autor, 2018.

Na Tabela 1, V_b é o volume da bexiga, V_r é o volume do reto, V_{PTV} é o volume do PTV, $V_{PTV \cap b}$ é o volume de interseção entre PTV e bexiga, $V_{PTV \cap r}$ é o volume de interseção entre PTV e reto, $V_{PTV \cap b} \cup V_{PTV \cap r}$ é a soma do volume de interseção entre PTV, reto e bexiga.

Para que o paciente esteja nas condições ideais ao realizar a tomografia de planejamento e frações do tratamento, o serviço deve submetê-lo a um protocolo em que será ingerida uma quantidade de água antecipadamente e o suficiente para que a bexiga se afaste do volume alvo, diminuindo a dose recebida por esse órgão no tratamento (BASSO, SETTI e GOULART, 2016). A quantidade de água ingerida deve ser tal que o paciente consiga mantê-la confortavelmente durante todo o tratamento. A diferença entre os volumes das bexigas dos pacientes selecionados estão registrados na Tabela 1 e podem ser melhor percebida no Gráfico 1. O volume médio medido para a bexiga foi de $98,4 \pm 66,4 \text{ cm}^3$ e observa-se uma amplitude alta de $263,7 \text{ cm}^3$, com volume máximo de $304,8 \text{ cm}^3$ e mínimo de $41,1 \text{ cm}^3$, ou seja, os volumes otimizados podem ser considerados abrangentes e retratam a realidade da rotina clínica.

Gráfico 1 - Volume da bexiga na tomografia computadorizada

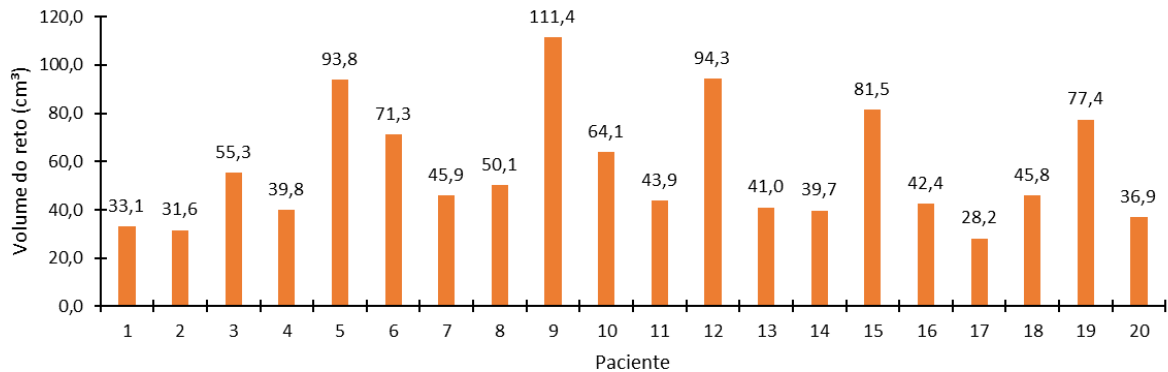


Fonte: O autor, 2018.

Outro cuidado que deve ser observado no protocolo é o preparo intestinal em que o paciente é aconselhado a seguir uma dieta para que o volume do reto seja o menor possível na tomografia de planejamento e aproximadamente o mesmo em todas as frações do tratamento. A diferença entre os volumes dos retos dos pacientes selecionados estão registrados na Tabela 1 e a diferença entre eles podem ser melhor percebida no Gráfico 2. O volume médio medido

para o reto foi de $56,4 \pm 23,4 \text{ cm}^3$ e observa-se uma amplitude alta de $83,2 \text{ cm}^3$, com volume máximo de $111,4 \text{ cm}^3$ e mínimo de $28,2 \text{ cm}^3$. O conjunto dos volumes apresentou também uma variação que retrata a realidade da rotina clínica.

Gráfico 2 - Volume do reto na tomografia de planejamento

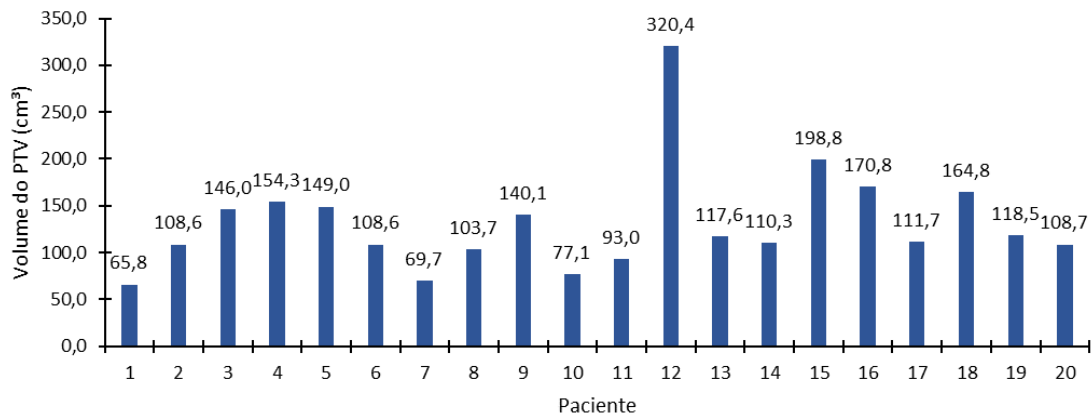


Fonte: O autor, 2018.

Segundo BASSO, SETTI e GOULART (2016) a variabilidade dos volumes de reto e bexiga podem ser decorrentes das diferenças anatômicas e fisiológicas entre os indivíduos, além da falta de compreensão sobre o preparo ou sobre sua importância para o procedimento.

As medidas dos volumes dos PTV's na tomografia de planejamento estão compreendidas entre $65,8 \text{ cm}^3$ e $320,4 \text{ cm}^3$, com valor médio $131,9 \pm 54,8 \text{ cm}^3$, como mostrado na Tabela 1 e no Gráfico 3.

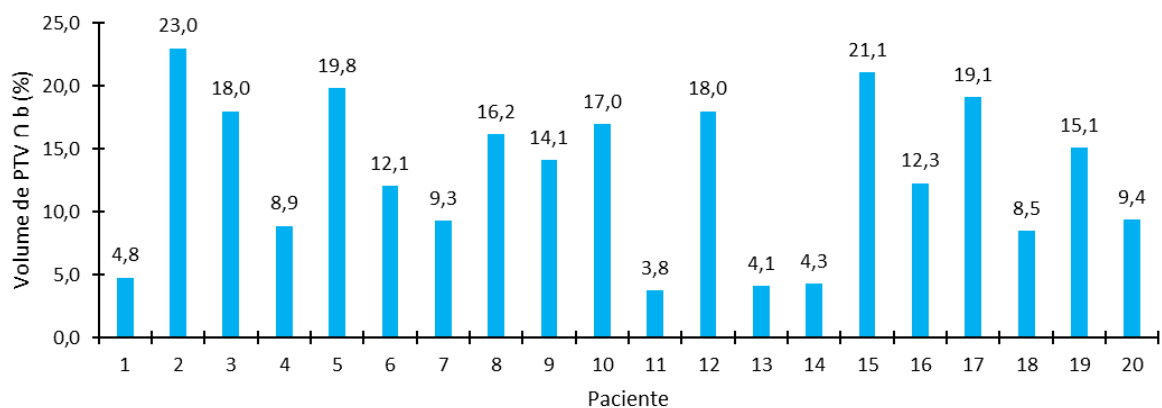
Gráfico 3 - Volume do PTV na tomografia de planejamento



Fonte: O autor, 2018.

Os volumes de interseção do reto e da bexiga com o PTV representam um aspecto importante a ser observado antes de iniciar a otimização de um plano. Quanto maior o volume de interseção, mais complexo será o plano, pois além de tentar poupar o órgão deve-se entregar a dose prescrita ao PTV. Podemos observar os valores percentuais de interseção da bexiga com o PTV na Tabela 1 e Gráfico 4, onde temos valores compreendidos entre 3,8% a 23,0% em relação ao órgão todo e valor médio de $13,0 \pm 5,9\%$.

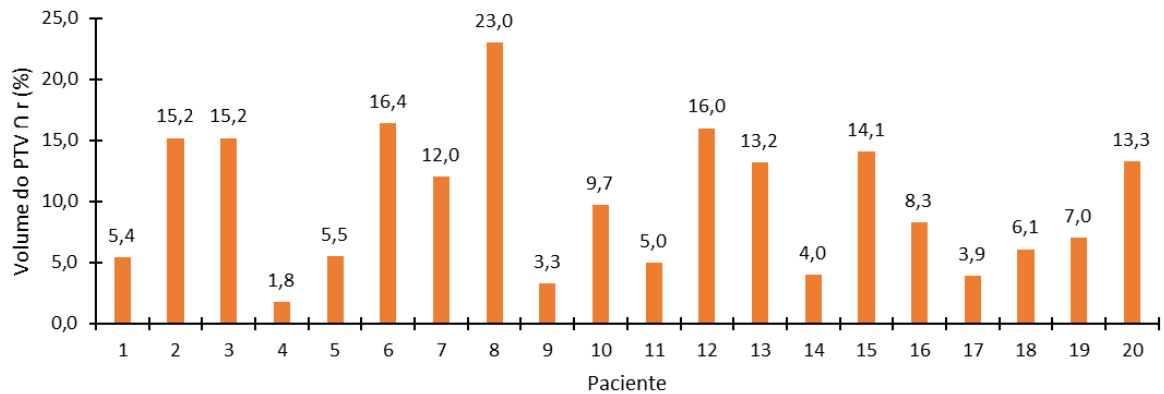
Gráfico 4 - Volume de interseção entre PTV e bexiga



Fonte: O autor, 2018.

Os volumes percentuais de interseção entre o reto e o PTV variam entre 1,8% e 23% em relação ao órgão todo e a média foi $9,9 \pm 5,6\%$, como descritos na Tabela 1 e Gráfico 5.

Gráfico 5 - Volume de interseção entre PTV e reto



Fonte: O autor, 2018.

Levando em consideração a caracterização dos volumes descritos anteriormente, cada paciente foi submetido aos três cenários de otimização, “Quantec”, “Quantec + otm” e “gEUD” como descritos na seção 3. Afim de caracterizar dosimetricamente os planos, os valores médios das doses obtidas para os índices avaliados nesses cenários estão descritos no Tabela 2.

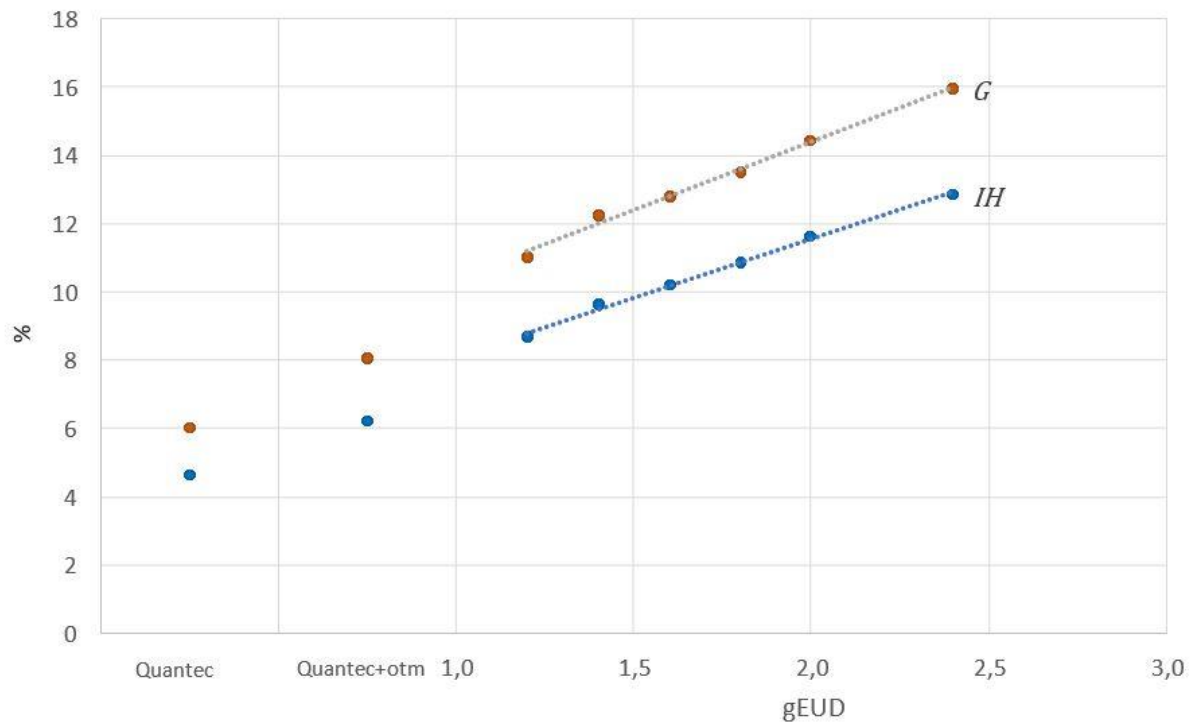
Tabela 2 - Valores médios das doses obtidas para cada índice

Estrutura	Índice	Quantec		Quantec+otm		gEUD											
		α															
		1,2		1,4		1,6		1,8		2,0		2,4					
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
PTV	D_2 (Gy)	78,73	0,53	79,65	1,39	80,89	1,75	81,46	1,88	81,86	2,09	82,24	2,08	82,73	2,22	83,62	2,22
	D_{98} (Gy)	75,15	0,38	74,77	0,48	74,00	0,85	73,80	0,85	73,68	0,88	73,51	0,79	73,35	0,78	73,15	0,66
	D_{50} (Gy)	77,48	0,46	78,00	1,04	23,13	3,93	22,37	4,82	21,90	4,76	21,38	5,20	21,25	5,53	21,15	6,12
	IH(%)	4,62	1,13	6,23	2,18	8,70	3,05	9,63	3,17	10,22	3,43	10,83	3,29	11,55	3,40	12,72	3,33
	$D_{0,PTV}$ (Gy)	80,59	0,88	82,13	2,42	84,38	2,53	85,29	2,81	85,72	2,80	86,27	3,08	86,96	3,00	88,14	2,90
	D_{presc} (Gy)	76,00	-	76,00	-	76,00	-	76,00	-	76,00	-	76,00	-	76,00	-	76,00	-
	G(%)	6,04	1,16	8,07	3,19	11,02	3,32	12,23	3,70	12,79	3,69	13,51	4,05	14,42	3,95	15,98	3,81
Reto	\bar{D} (Gy)	46,37	9,19	33,28	4,34	32,11	3,25	31,46	3,79	30,90	4,22	30,42	4,67	29,92	5,13	29,91	5,84
	D_{50} (Gy)	46,17	5,91	25,54	4,62	23,13	3,93	22,37	4,82	21,90	4,76	21,38	5,20	21,25	5,53	21,15	6,12
	D_{35} (Gy)	55,42	3,71	42,01	8,12	38,45	5,96	36,77	6,43	35,37	7,05	34,16	7,59	33,11	8,17	31,94	9,14
	D_{25} (Gy)	62,51	4,46	54,04	10,46	51,28	7,87	49,75	8,21	47,86	9,27	46,69	9,94	44,96	10,56	43,20	11,68
	D_{20} (Gy)	66,54	4,59	60,64	10,38	58,15	7,92	56,68	8,38	55,35	9,76	54,23	10,45	52,31	11,15	50,48	12,40
D_{15} (Gy)	70,62	4,11	67,17	8,81	65,72	7,72	64,47	8,18	62,93	9,32	61,96	9,92	60,02	10,70	58,22	12,14	
Bexiga	\bar{D} (Gy)	45,84	11,65	35,30	6,43	33,21	5,33	33,02	5,64	32,67	6,13	32,60	6,54	34,58	10,34	32,28	7,92
	D_{50} (Gy)	43,37	14,81	27,55	8,71	24,93	6,66	24,61	6,88	24,21	7,31	24,24	7,68	24,74	8,09	24,50	8,63
	D_{35} (Gy)	52,87	14,01	42,21	11,30	38,66	8,30	37,05	8,66	36,73	9,25	36,38	10,03	35,84	10,49	35,17	11,68
	D_{25} (Gy)	61,09	13,41	54,34	12,86	51,20	10,47	50,47	10,82	48,89	11,44	48,31	12,32	47,61	12,75	46,14	14,52
	D_{15} (Gy)	69,57	10,21	67,67	10,92	66,10	9,99	65,57	10,35	64,83	10,92	63,62	12,06	63,18	12,50	61,03	15,13
Fêmur direito	D_0 (Gy)	31,71	6,08	43,65	8,86	46,90	10,22	44,36	10,13	45,72	9,69	46,80	10,11	46,86	9,99	46,02	9,75
	D_1 (Gy)	27,68	5,56	39,58	8,81	40,74	9,28	39,18	8,86	39,99	8,91	40,89	9,16	40,82	9,34	40,83	8,94
	D_2 (Gy)	26,42	5,27	38,08	8,58	37,46	11,98	37,59	8,50	38,31	8,73	39,06	8,93	39,01	9,08	39,10	8,54
	D_5 (Gy)	24,28	4,78	35,61	8,38	35,91	8,26	34,78	7,81	35,45	8,32	35,87	8,45	35,91	8,56	35,98	7,64
	D_{50} (Gy)	13,92	1,98	20,71	4,50	18,42	3,64	18,47	3,59	18,97	3,21	18,01	3,42	18,17	3,16	19,32	2,46
Fêmur esquerdo	D_0 (Gy)	31,67	7,34	45,98	8,23	45,61	12,21	45,76	12,19	46,59	10,76	46,37	10,92	47,13	10,38	47,10	10,52
	D_1 (Gy)	27,57	6,36	40,84	7,76	41,86	11,00	39,94	11,13	40,99	9,95	41,07	10,03	41,83	9,90	42,07	10,62
	D_2 (Gy)	26,36	6,02	39,23	7,69	40,27	10,61	39,14	9,55	39,30	9,78	39,37	9,74	40,19	9,70	39,93	9,90
	D_5 (Gy)	24,82	6,12	36,14	7,57	37,34	9,78	36,15	8,91	36,29	9,40	36,24	9,13	37,85	10,43	36,94	9,09
	D_{50} (Gy)	14,06	2,26	20,82	4,02	19,21	3,29	18,36	3,79	18,15	3,77	18,09	3,60	18,24	3,60	18,48	2,83

Fonte: O autor, 2018.

Podemos observar a tendência do índice de homogeneidade (IH) e gradiente (G) em cada plano através do Gráfico 6.

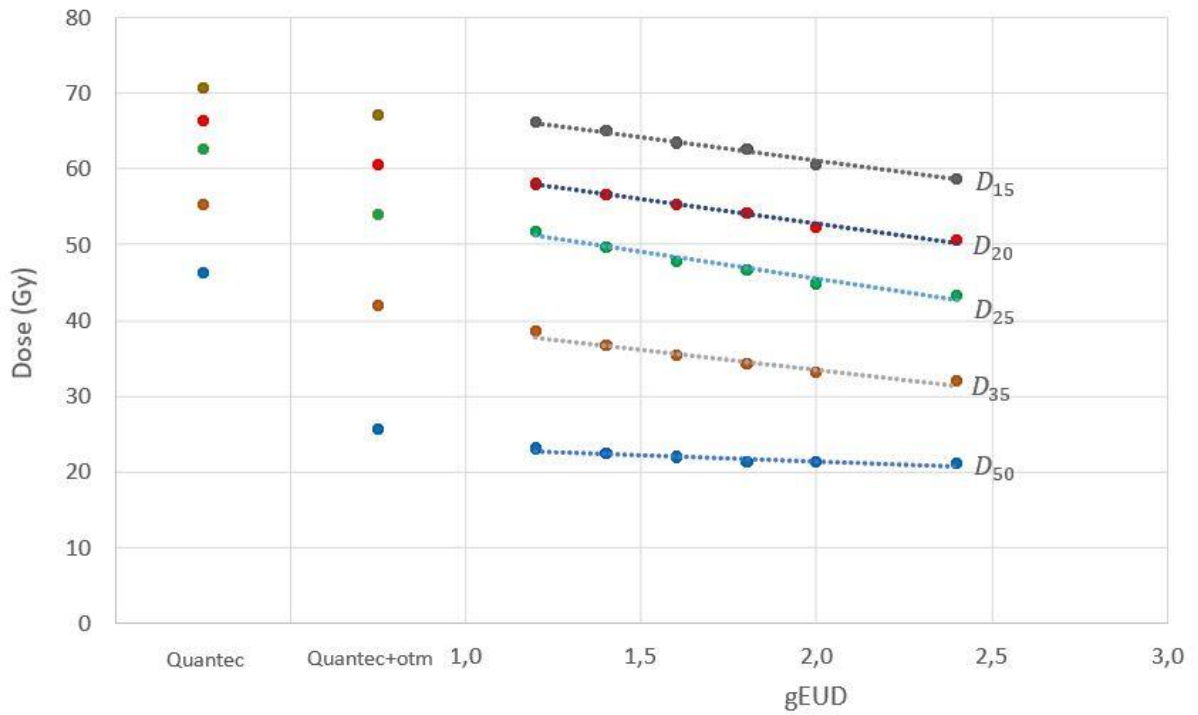
Gráfico 6 - Média do índice de homogeneidade (IH) e gradiente (G) para todos os planos



Fonte: O autor, 2018.

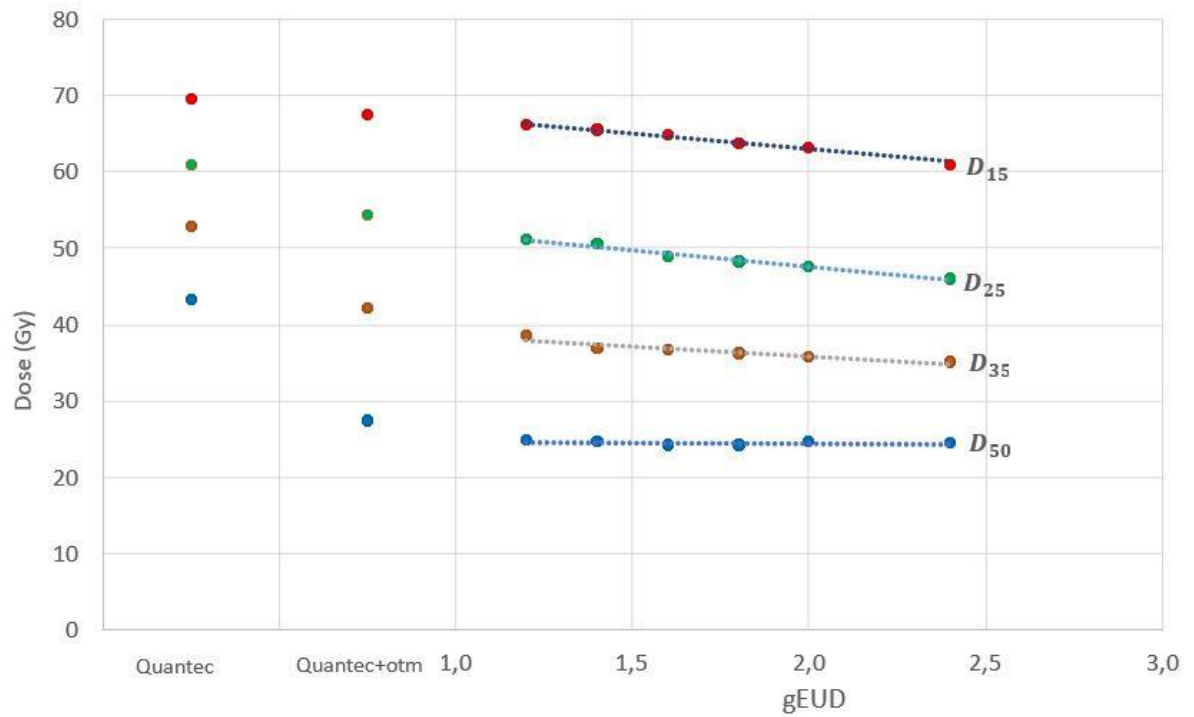
Tanto o IH quanto o G aumentam com a utilização de estruturas auxiliares para reto e bexiga e com o aumento do valor aplicado para o parâmetro a nessas estruturas. Isso significa que o algoritmo de otimização tem mais dificuldade de obter a mesma cobertura para o PTV (100% da dose deve cobrir 95% do PTV). Já para o reto e bexiga houve diminuição da dose média de todos os índices avaliados, como pode ser visto no Gráfico 7 e Gráfico 8.

Gráfico 7 - Média das doses para os índices avaliados para o reto em cada plano



Fonte: O autor, 2018.

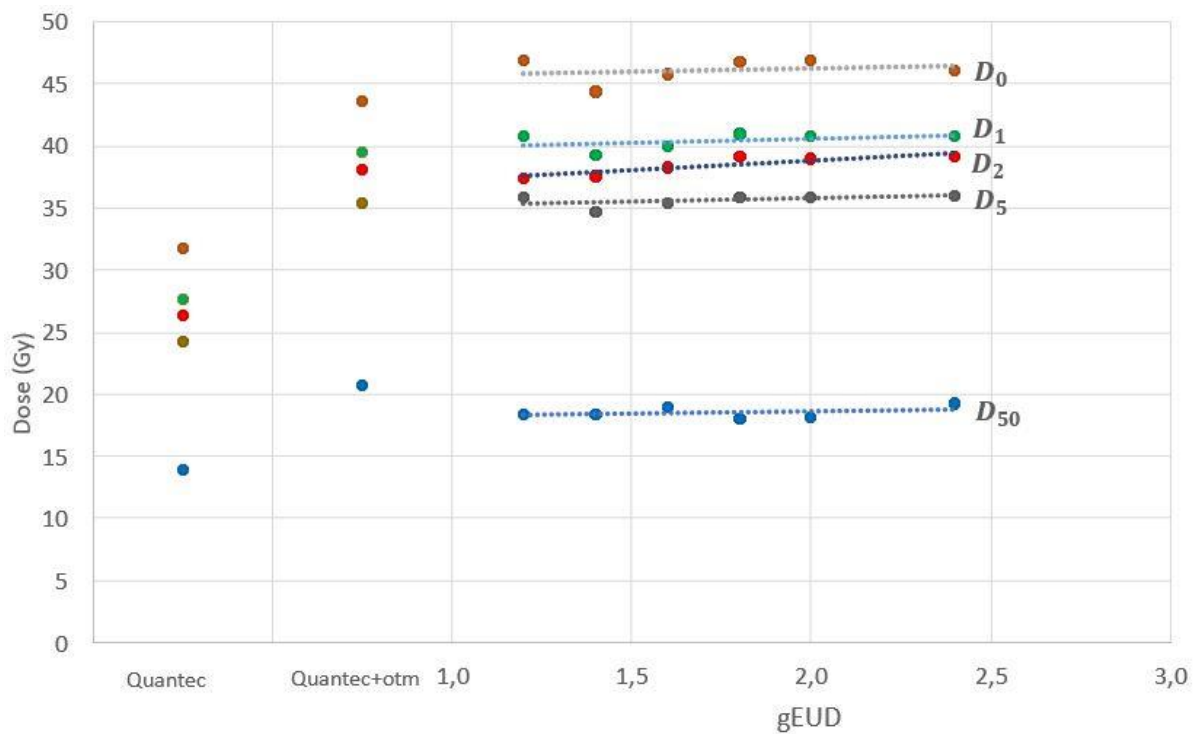
Gráfico 8 - Média das doses para os índices avaliados para a bexiga em cada plano



Fonte: O autor, 2018.

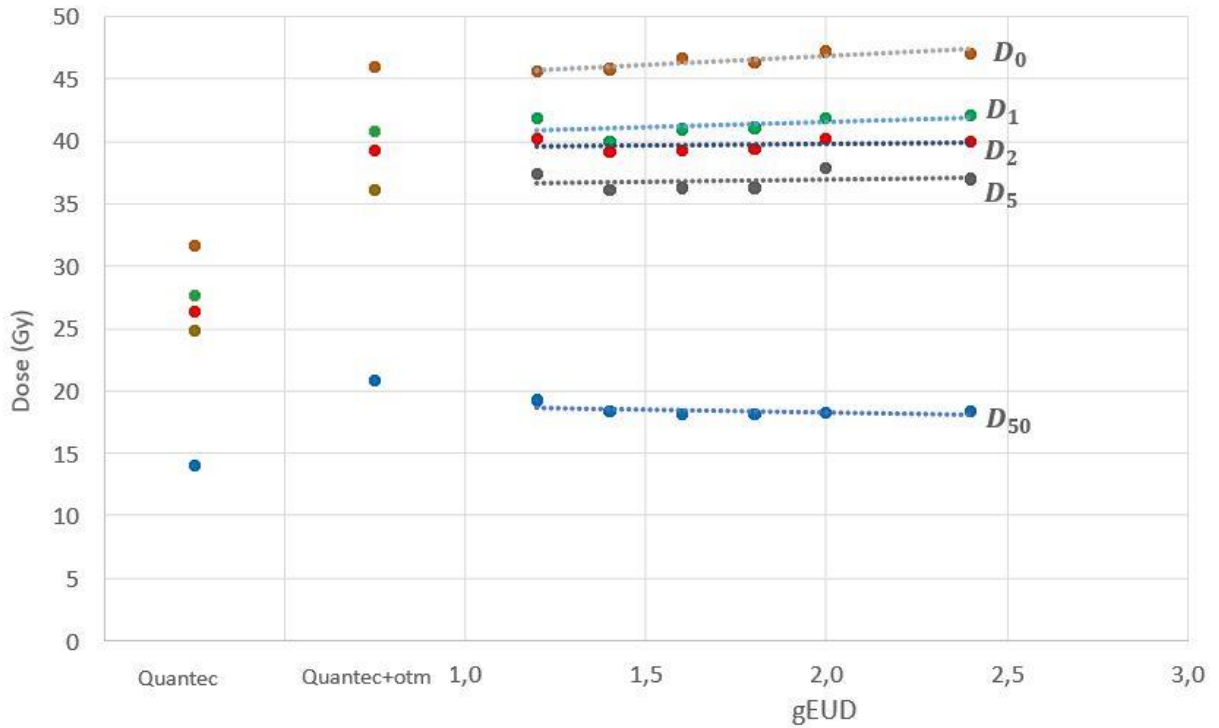
Através do Gráfico 7 e Gráfico 8 nota-se que há uma redução bastante expressiva da dose nos índices no plano “Quantec + otm” em relação ao “Quantec” e continua essa mesma tendência com a variação do parâmetro a nos planos gEUD. Apenas o índice D_{50} , nos planos gEUD, que mostrou pouca diferença em relação ao “Quantec + otm” e com a variação do a . Já para os fêmures, Gráfico 9 e Gráfico 10, houve aumento significativo nas doses dos índices com a evolução dos planos, principalmente para o D_0 de todos os planos em relação ao “Quantec”. Nos planos “gEUD” houve pouca diferença com a variação de a .

Gráfico 9 - Média das doses para os índices avaliados para o fêmur direito em cada plano



Fonte: O autor, 2018.

Gráfico 10 - Média das doses para os índices avaliados para o fêmur esquerdo em cada plano



Fonte: O autor, 2018.

Considerando apenas o plano “gEUD” selecionado, foram comparados os três planos para cada paciente. O plano “gEUD” selecionado para cada paciente tem seu a específico, verificado após a escolha do plano e pode ser visto na Tabela 1. A Tabela 3 mostra as doses alcançadas para cada índice avaliado no reto.

Tabela 3 - Doses alcançadas no reto

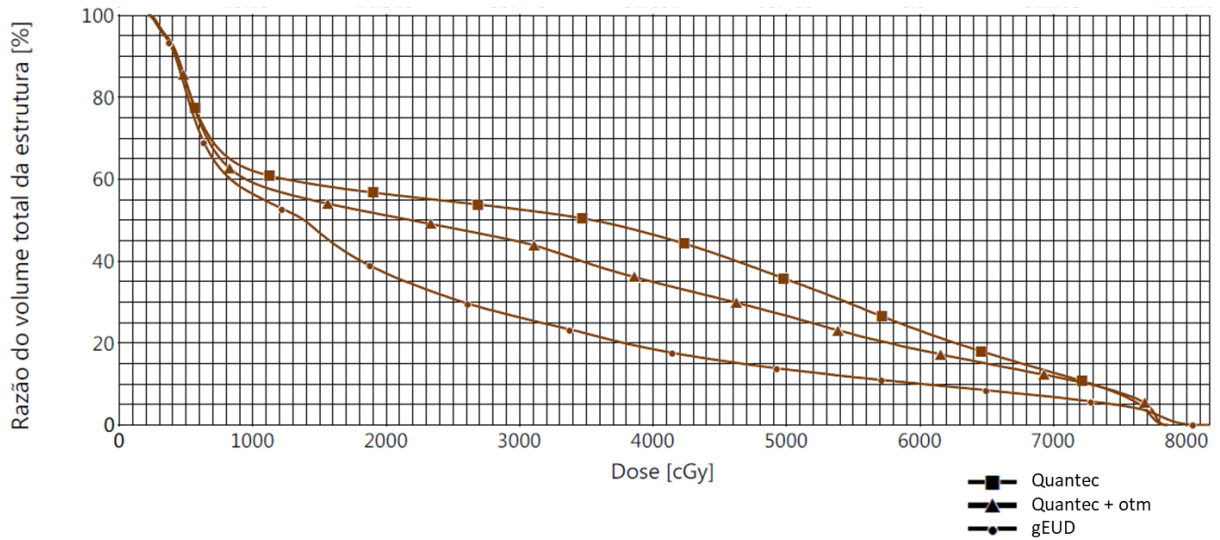
		Reto			
		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
		(Gy)			
\bar{D}	Quantec	46,4	9,2	31,7	78,1
	Quantec + otm	33,3	4,3	26,2	39,4
	gEUD	30,3	5,3	21,5	42,0
D_{50}	Quantec	46,2	5,9	26,4	51,9
	Quantec + otm	25,5	4,6	16,5	32,7
	gEUD	21,3	5,4	10,7	36,2
D_{35}	Quantec	55,4	3,7	48,4	62,5
	Quantec + otm	42,0	8,1	26,6	55,6
	gEUD	33,6	9,1	21,4	57,8
D_{25}	Quantec	62,5	4,5	53,4	70,7
	Quantec + otm	54,0	10,5	35,3	69,5
	gEUD	45,4	12,2	29,7	70,7
D_{20}	Quantec	66,5	4,6	57,0	74,0
	Quantec + otm	60,6	10,4	41,8	74,2
	gEUD	52,4	12,8	32,9	75,5
D_{15}	Quantec	70,6	4,1	61,7	76,3
	Quantec + otm	67,2	8,8	48,8	76,9
	gEUD	60,4	12,5	36,8	78,5

Fonte: O autor, 2018.

Observou-se que a dose média dos índices avaliados nos planos foi menor para o plano “gEUD”. O menor valor mínimo encontrado foi para o plano “gEUD”, seguido de “Quantec + otm” e “Quantec”. Comparando esses planos, percebeu-se diminuição crescente e significativa de dose, principalmente em “gEUD” para as doses baixas, como o D_{50} , de 53,9%. Já para doses altas, como D_{20} e D_{15} houve redução de 21,3% e 14,4% no plano “gEUD” em relação ao “Quantec”. Comparando o plano “gEUD” com o “Quantec + otm” também obtivemos redução de dose.

A representação dessa diminuição de doses pode ser visualizada, como exemplo, na Figura 26 onde temos o DVH do reto.

Figura 26 - DVH do reto nos planos Quantec, Quantec+otm e gEUD



Fonte: O autor, 2018.

A Tabela 4 contém os valores médios das doses alcançadas na bexiga para os planos e cada índice avaliado.

Tabela 4 - Doses alcançadas na bexiga

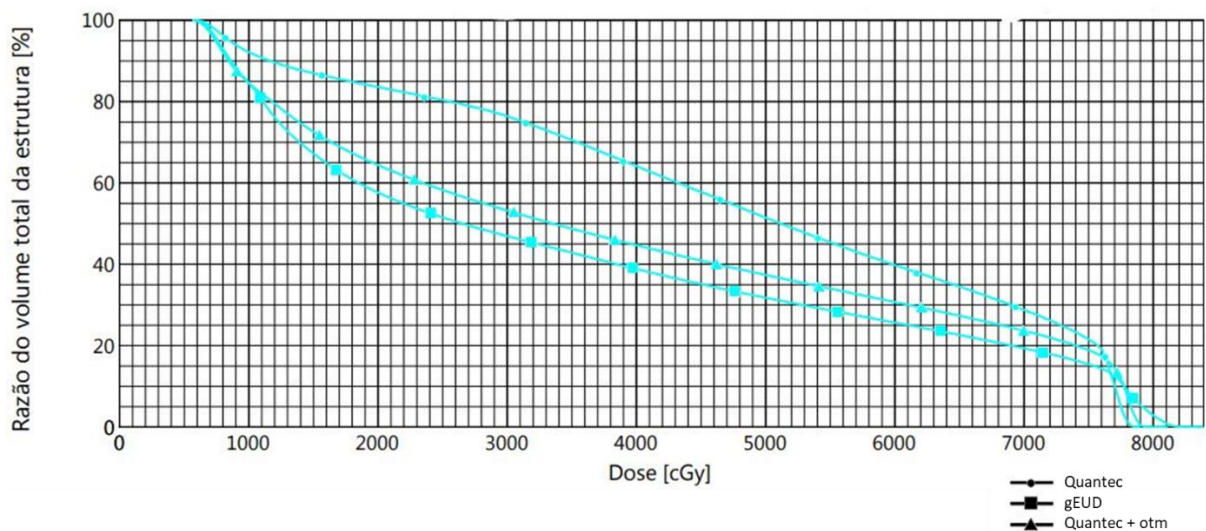
		Bexiga			
		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
		(Gy)			
\bar{D}	Quantec	45,8	11,7	23,8	58,6
	Quantec + otm	35,3	6,4	22,8	47,9
	gEUD	31,6	7,2	19,2	40,9
D_{50}	Quantec	43,4	14,8	9,0	59,7
	Quantec + otm	27,5	8,7	9,4	45,8
	gEUD	23,4	7,8	8,3	36,4
D_{35}	Quantec	52,9	14,0	25,8	68,2
	Quantec + otm	42,2	11,3	25,5	59,2
	gEUD	35,2	11,6	17,6	50,6
D_{25}	Quantec	61,1	13,4	36,0	74,3
	Quantec + otm	54,3	12,9	34,2	73,0
	gEUD	46,9	14,8	25,8	67,9
D_{15}	Quantec	69,6	10,2	47,7	77,8
	Quantec + otm	67,7	10,9	46,7	77,9
	gEUD	61,6	15,2	35,0	78,8

Fonte: O autor, 2018.

Comparando as doses da Tabela 4 observamos também diminuição significativa de dose para a bexiga, porém menor que no reto, nos planos “Quantec+otm” e “gEUD” em todos os índices e os menores valores mínimos foram obtidos no plano “gEUD”. Para os índices D_{25} e D_{15} no plano “Quantec +otm” em relação ao “Quantec”, diminuição de 11,1% e 2,7%, respectivamente. Já no plano “gEUD” em relação ao “Quantec” houve redução de 23,3% e 11,5%, respectivamente. Além de continuar havendo diminuição na dose se compararmos o plano “gEUD” com o “Quantec + otm”.

A representação dessa diminuição de doses pode ser visualizada, como exemplo, na Figura 27 onde temos o DVH da bexiga.

Figura 27 - DVH da bexiga nos planos Quantec, Quantec+otm e gEUD



Fonte: O autor, 2018.

Na Tabela 5 estão as doses médias nos fêmures para cada plano e índice avaliado.

Tabela 5 - Doses alcançadas nos fêmures

Femur D					
		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
(Gy)					
D₅₀	Quantec	13,9	2,0	10,6	17,6
	Quantec + otm	20,7	4,5	11,6	29,3
	gEUD	19,1	2,6	15,0	23,8
D₅	Quantec	24,2	4,8	16,9	34,3
	Quantec + otm	35,4	8,1	16,7	45,5
	gEUD	36,8	8,4	22,9	50,1
D₂	Quantec	26,4	5,3	18,1	37,9
	Quantec + otm	38,1	8,6	17,7	49,3
	gEUD	39,9	9,0	24,8	53,4
D₁	Quantec	27,7	5,6	19,0	40,1
	Quantec + otm	39,6	8,8	18,3	51,4
	gEUD	41,7	9,4	25,4	56,1
D₀	Quantec	31,7	6,1	22,3	45,8
	Quantec + otm	43,6	8,9	21,3	53,9
	gEUD	47,3	10,7	28,4	64,3

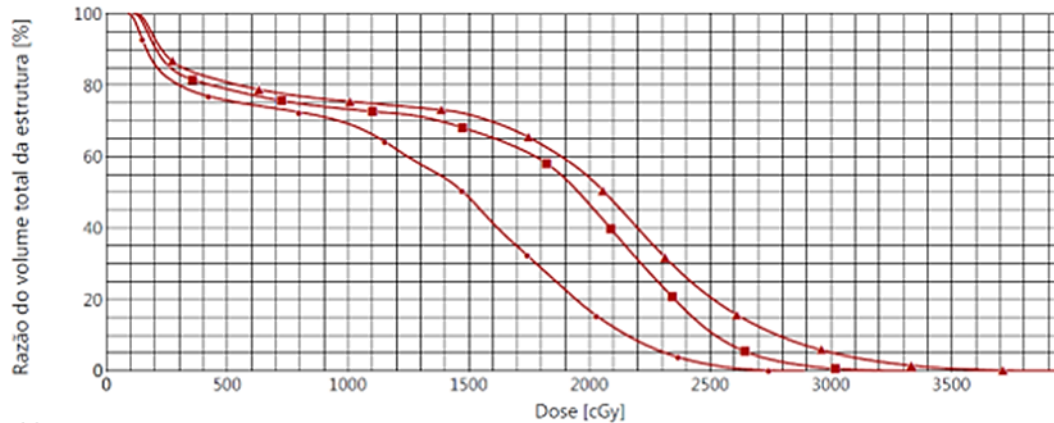
Femur E					
		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
(Gy)					
D₅₀	Quantec	14,1	2,3	10,2	18,3
	Quantec + otm	20,8	4,0	12,1	27,4
	gEUD	19,6	3,5	14,4	25,8
D₅	Quantec	24,8	6,1	16,5	36,9
	Quantec + otm	36,1	7,6	18,5	46,2
	gEUD	39,2	9,8	21,5	54,7
D₂	Quantec	26,4	6,0	18,1	40,2
	Quantec + otm	39,2	7,7	19,9	48,2
	gEUD	42,3	10,5	22,8	57,0
D₁	Quantec	27,6	6,4	18,8	42,0
	Quantec + otm	40,8	7,8	20,8	49,2
	gEUD	43,9	10,8	23,8	58,5
D₀	Quantec	31,7	7,3	21,4	48,7
	Quantec + otm	46,0	8,2	23,3	55,1
	gEUD	49,3	11,0	28,6	63,9

Fonte: O autor, 2018.

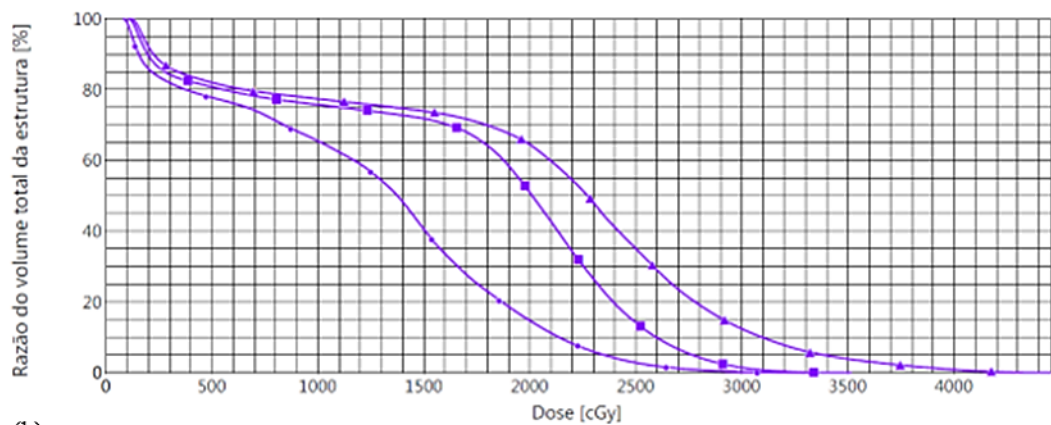
Foi necessário incluir os índices D_1 e D_2 na avaliação para quantificar a variação da dose nesse volume, pois foi observado que em muitos planos os fêmures recebiam doses máximas (D_0) além do limite estabelecido no Quadro 2, como podemos observar nos valores máximos da Tabela 5, principalmente para os planos “gEUD”. Isso é devido ao fato da otimização gerar planos em que as angulações laterais foram privilegiadas para limitar a dose na bexiga e no reto. A maior diferença percentual de dose foi de 55,7% no plano “gEUD” em relação ao “Quantec” para o D_0 no fêmur esquerdo e o menor aumento percentual, de 37,6%, desse índice para o fêmur direito.

Visualmente podemos representar a variação da dose nos fêmures observando a Figura 28, onde temos o DVH do fêmur direito e esquerdo, em que claramente nota-se o volume ínfimo e que se estende no eixo das abcissas, o que torna imprecisa sua localização, ou seja, diariamente esse volume estará deslocado em relação ao planejado, podendo assim ser aceito um critério menos exigente, como o D_2 segundo o ICRU 83 (2010) ou o D_5 do Quadro 2.

Figura 28 - Histograma dose-volume (DVH) dos fêmures



(a)



(b)

● Quantec
 ■ Quantec + otm
 ▲ gEUD

Legenda: DVH do (a) fêmur direito e (b) fêmur esquerdo

Fonte: O autor, 2018.

Podemos então afirmar através dos dados observados que o valor médio obtido para cada índice avaliado e o valor mínimo foi menor para os planos gEUD, além de haver diminuição das doses quando comparados aos planos “Quantec+otm” tanto para bexiga quanto para o reto. Já para os fêmures, as doses médias dos índices (D_5 , D_2 e D_0) aumentaram expressivamente em ordem crescente para “Quantec + otm” e “gEUD”.

Em relação ao PTV, podemos observar que o IH e o G aumentaram em ordem crescente para o “Quantec + otm” e “gEUD” como vistos na Tabela 6 e Tabela 7, ou seja, a dose é menos homogênea nesses planos, em relação ao “Quantec”.

Tabela 6 - Valores percentuais médios, mínimo e máximo para o IH e G

		PTV			
		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
		(%)			
IH	Quantec	4,6	1,1	3,0	7,4
	Quantec + otm	6,2	2,2	3,7	11,4
	gEUD	10,6	1,8	6,9	14,5
G	Quantec	6,0	1,2	4,6	8,5
	Quantec + otm	8,1	3,2	4,8	18,2
	gEUD	12,9	1,6	10,7	17,8

Fonte: O autor, 2018.

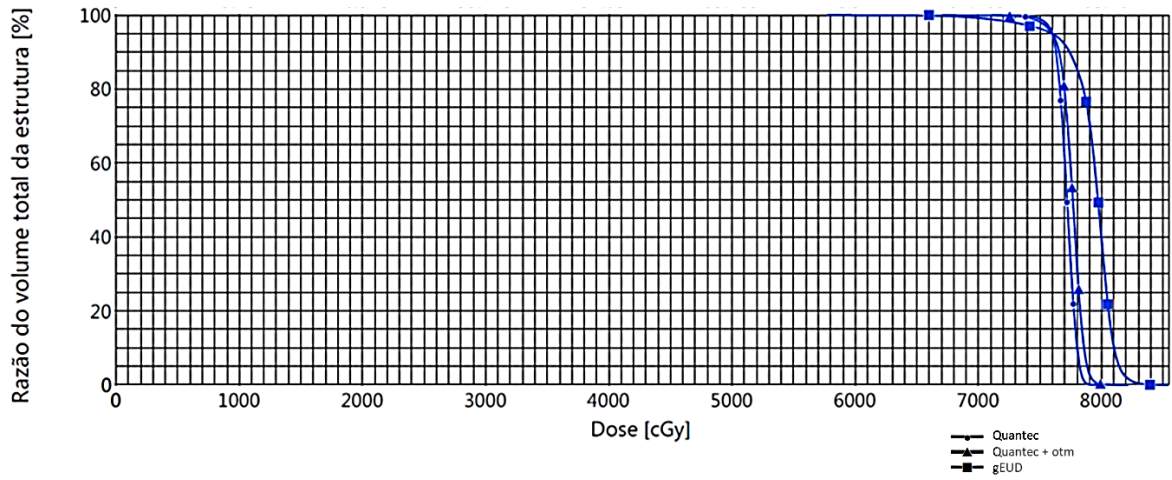
Tabela 7 - Diferença dos valores percentuais médios para o IH e G

		PTV		
		Quantec+otm	gEUD	gEUD*
		(%)		
IH		1,6	6,0	4,4
G		2,0	6,9	4,9

Fonte: O autor, 2018.

Tal falta de homogeneidade pode ser melhor visualizada, como exemplo, através da Figura 29 que representa o DVH do PTV.

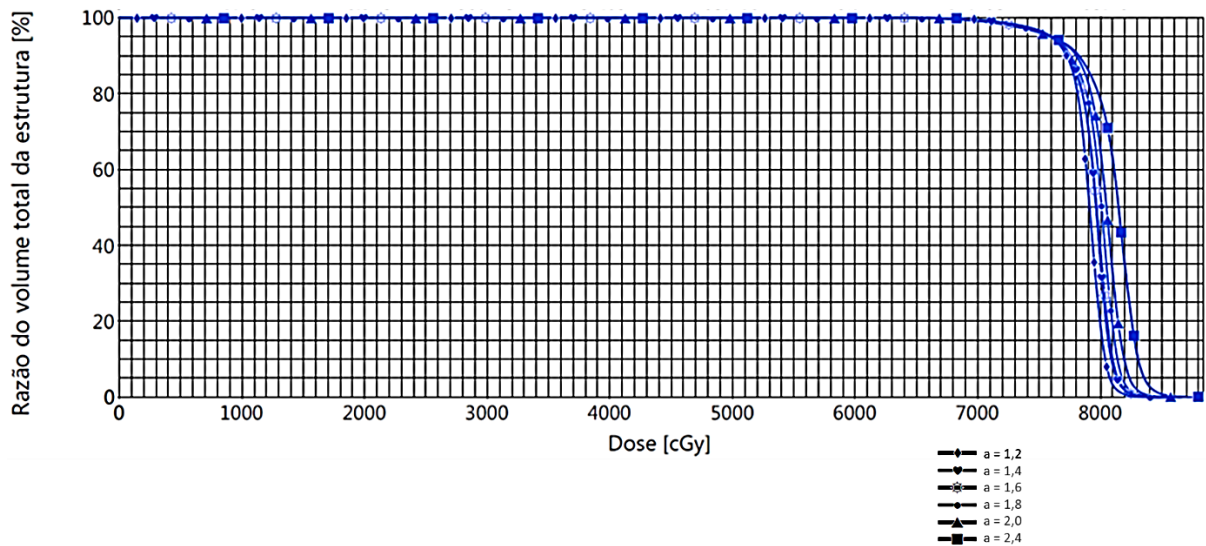
Figura 29 - DVH do PTV para o plano "Quantec", "Quantec+otm" e "gEUD"



Fonte: O autor, 2018.

Com o aumento do parâmetro a para o reto e bexiga percebe-se o aumento do IH e G como visto na Figura 30 em que vários DVH's são obtidos a partir de distintos valores de a .

Figura 30 - DVH do PTV variando o a

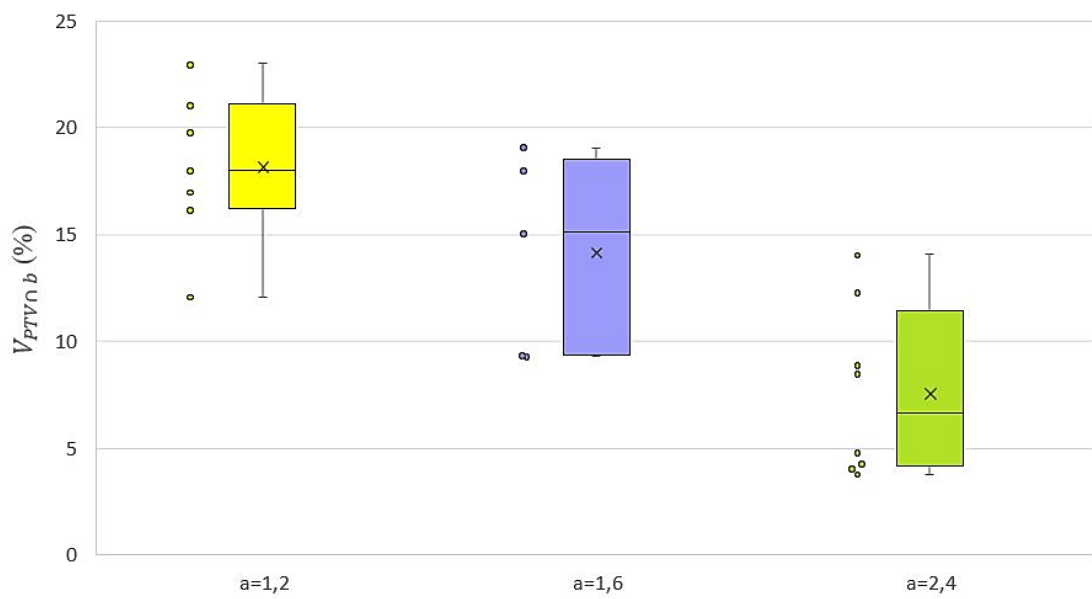


Fonte: O autor, 2018.

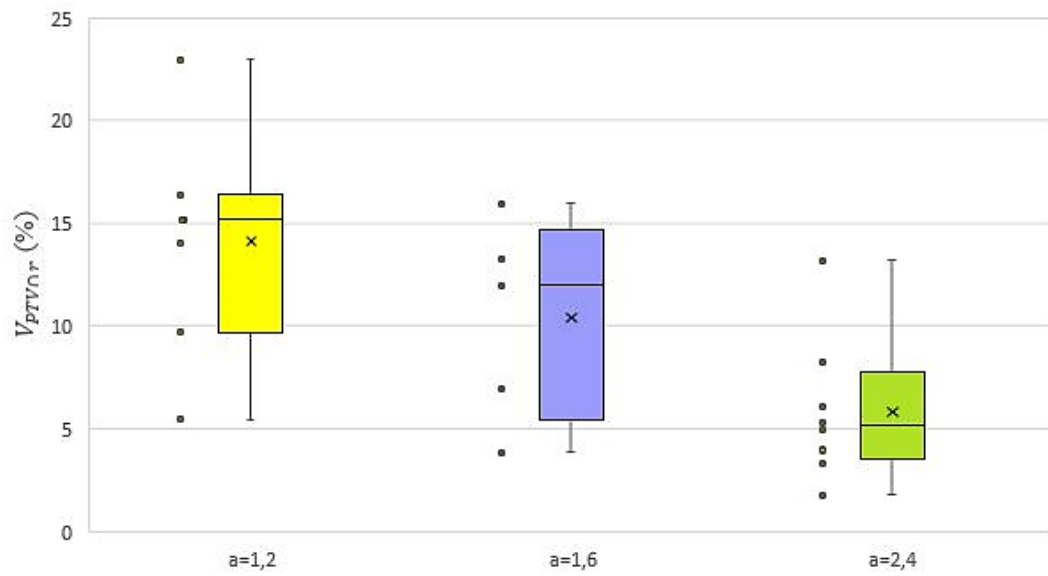
A redução de dose no reto e na bexiga, assim como o aumento do IH e G observados nos DVH's estão de acordo com aqueles obtidos por WU, MOHAN, et al. (2002).

A variação do parâmetro a em relação aos volumes de interseção pode ser verificada no Gráfico 12 para bexiga, Gráfico 11 para reto e Gráfico 13 para a soma da interseção da bexiga e reto com o PTV em forma de *boxplots*.

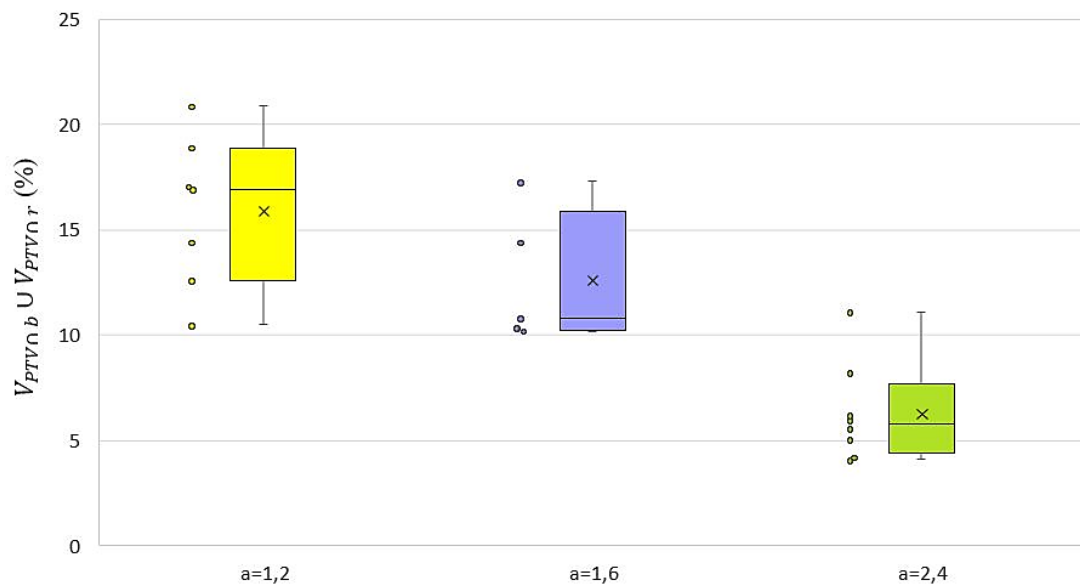
Gráfico 11 - Variação de a em relação ao volume de interseção do reto com o PTV



Fonte: O autor, 2018.

Gráfico 12 - Variação de a em relação ao volume de interseção da bexiga com o PTV

Fonte: O autor, 2018.

Gráfico 13 - Variação de a em relação ao volume de interseção da bexiga e reto com o PTV

Fonte: O autor, 2018.

Os *boxplots* mostram que com o aumento percentual do volume de interseção da bexiga, reto e soma do reto e bexiga com o PTV representou uma característica limitante para a otimização com gEUD. Conforme esperado, planejamentos em que houve grande volume de interseção dos órgãos de risco com o PTV apresentaram maior complexidade de otimização. Isto se reflete quando analisados os planos de otimização via gEUD na incapacidade do TPS de atingir bons resultados quando elevados valores de a foram utilizados. Como o parâmetro a , de forma simplificada, pode ser entendido como a força ou penalidade exigida durante a otimização para obtenção da dose almejada no referido órgão de risco, se torna claro que a junção de alta penalidade, uso de a maior ou igual a 2, com alta interseção entre OARs e PTV não conduziu a bons resultados.

Para a interseção da soma do reto e bexiga com o PTV, no Gráfico 13, pode-se notar que existe uma relação entre um intervalo do percentual de volume e o parâmetro a , devido a concentração de dados ser maior em torno da mediana quando $a=1,6$, representando 10,8% de volume de interseção. Já para $a=1,2$ o percentual varia de 12,6% a 18,9% e para $a=2,4$, de 4,4% a 7,7%. Conclui-se que o volume de interseção dos OARs com o PTV representa o maior preditor e fator de relevância para o bom uso da função gEUD na otimização de planejamento de próstata com VMAT. Neste cenário, se pôde divisar três indicações claras: para percentual do volume de interseção da soma do reto e bexiga com o PTV ($V_{OARs \cap PTV} \leq 10\%$) deve-se otimizar os OARs com parâmetro $a = 2,4$; para $V_{OARs \cap PTV} \geq 15\%$ deve-se otimizar os OARs com parâmetro $a = 1,2$; e para os demais percentuais de $V_{OARs \cap PTV}$ deve-se otimizar os OARs com parâmetro a intermediário, preferencialmente 1,6.

O Quadro 4 indica, para cada estratégia de otimização, quantos planejamentos dentre os 20 realizados, obedeceram os limites de dose estabelecidos no Quadro 2 e $IH \leq 12\%$.

Quadro 4 – Número de planejamentos em que o índice em questão está de acordo com o critério estabelecido.

Reto			
	Quantec	Quantec + otm	gEUD
<i>D</i>₅₀	19	20	20
<i>D</i>₃₅	19	20	20
<i>D</i>₂₅	13	19	19
<i>D</i>₂₀	18	18	19
<i>D</i>₁₅	19	19	18
Bexiga			
	Quantec	Quantec + otm	gEUD
<i>D</i>₅₀	20	20	20
<i>D</i>₃₅	20	20	20
<i>D</i>₂₅	20	20	20
<i>D</i>₁₅	20	20	20
Femur E			
	Quantec	Quantec + otm	gEUD
<i>D</i>₅₀	20	20	20
<i>D</i>₅	20	20	16
<i>D</i>₀	20	12	8
Femur D			
	Quantec	Quantec + otm	gEUD
<i>D</i>₅₀	20	20	20
<i>D</i>₅	20	20	19
<i>D</i>₀	20	13	11
PTV			
	Quantec	Quantec + otm	gEUD
IH	20	20	17

Fonte: O autor, 2018.

Pode-se observar que os planejamentos otimizados com gEUD obtiveram mais falhas para os limites de dose máxima nos fêmures, mesmo considerando como alternativa de avaliação o D_5 , isso ocorreu devido aos critérios utilizados na otimização terem priorizado a diminuição de dose no reto e na bexiga (junção de alta prioridade e α). Para o PTV, também houve mais falhas (IH > 12%) para os planejamentos otimizados com gEUD devido ao volume total do reto e bexiga estarem sendo considerados na otimização, forçando a diminuição de dose nesses órgãos em toda sua extensão e ao ser aplicado o modo de normalização escolhido como padrão, após cálculo final da distribuição de dose, o valor de normalização do plano diminuiu, aumentando o IH, como pode ser observado no Quadro 5 para os pacientes 3, 8 e 12.

Quadro 5 – Valor de normalização e índice de homogeneidade nos planejamentos com gEUD para todos os casos

gEUD			
Paciente	Modo de normalização	Valor de normalização do plano (%)	IH (%)
1	100% da dose cobre 95% do volume	98,6	6,9
2		96,5	11,9
3		96,2	12,7
4		98,0	9,9
5		98,1	10,9
6		97,6	9,8
7		98,3	9,0
8		94,7	14,5
9		97,6	10,7
10		97,3	11,7
11		98,4	8,6
12		96,2	12,4
13		96,9	10,8
14		98,8	8,2
15		97,0	11,6
16		96,8	11,9
17		97,4	11,4
18		98,6	8,9
19		97,8	10,5
20		97,7	10,1

Fonte: O autor, 2018.

Com a finalidade de verificar se as diferentes técnicas de otimização implicaram em aumento de UM e planos mais difíceis de serem entregues em relação a modulação da fluência, a Tabela 8 apresenta a UM média para cada arco em cada plano.

Tabela 8 - UM e CQ para os planos

UM					
Plano	Arco	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Quantec	CW	309,4	15,6	277	343
	CCW	303,8	16,3	274	342
Quantec+otm	CW	332,3	24,3	293	367
	CCW	341,6	23,0	302	385
gEUD	CW	398,9	37,4	339	477
	CCW	422,8	38,9	348	485

CQ					
Plano	Arco	Média	Desvio padrão (%)	Mínimo	Máximo
Quantec+otm	CW	92,9	1,9	89,7	94,6
	CCW	90,9	2,4	88,1	94,0
gEUD	CW	96,1	1,0	94,3	97,3
	CCW	96,0	2,4	90,2	98,0

Fonte: O autor, 2018.

Pode-se notar que houve um aumento percentual significativo de UM para o plano “gEUD” em relação ao “Quantec”, 28,9% para o arco CW e 39,2% para o arco CCW, e um pouco menor em relação ao “Quantec + otm”, 20,0% para o arco CW e 23,8% para o arco CCW. Já o CQ dos arcos do plano “gEUD” aumentou o percentual de aprovação em relação ao “Quantec + otm”, 3,3% para o arco CW e 5,2% para o arco CCW, considerando os critérios 4mm para o DTA e 4% para diferença de dose, com aprovação mínima exigida de 88% dos pontos analisados. Então, podemos afirmar que os planos gEUD, apesar de possuírem maiores unidades monitoras em média, não necessariamente demandam maior tempo de tratamento em relação aos planos utilizados na rotina clínica atualmente, o “Quantec + otm”, uma vez que o tempo de tratamento para VMAT não é função apenas da unidade monitora. Observou-se também que, apesar de maiores unidades monitoras, os planos possuíam complexidade de execução inferior, demonstrado pelo acréscimo de aprovação nas comparações de verificações pré-tratamento via índice gama. Sendo assim, os planejamentos com otimização gEUD possuem resultados satisfatórios tanto do ponto de vista de dosimetria clínica e DVH quanto em comparativo de reprodutibilidade e execução.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos dos planejamentos realizados para os 20 pacientes tratados com radioterapia para tumores de próstata com a técnica VMAT, pode-se afirmar que a otimização por gEUD é eficiente, pois as doses nos órgãos de risco mais importantes caíram significativamente, principalmente para o reto e a bexiga, sem a necessidade de criação de estruturas auxiliares. Considerando que o grau de dificuldade para se obter planos respeitando os limites de dose para os órgãos de risco está relacionado ao seu volume dentro do volume alvo, todos os planos otimizados com gEUD foram considerados clinicamente aceitáveis (doses menores que aquelas estabelecidas no Quadro 2 e $IH \leq 12\%$, sempre que possível). Observou-se que essa variação do volume percentual de interseção entre o órgão e o volume alvo exige que o parâmetro a seja ajustado para cada caso, porém, deve-se dar atenção ao índice de homogeneidade, que aumenta com valores de a maiores, apesar de resultar em menores doses nos órgãos de risco.

A ferramenta de otimização gEUD considera o volume total do órgão, diferente daquela em que é necessário definir vários objetivos de dose máxima para um percentual do volume, a otimização física. Sem essa necessidade para se obter resultados clinicamente aceitáveis, o processo torna-se mais ágil, principalmente se existirem recomendações de parâmetros. Então, a partir dos resultados obtidos pode-se chegar às seguintes indicações para os parâmetros na otimização com gEUD do Quadro 6.

Quadro 6 - Recomendações para os parâmetros a serem utilizados com otimização via gEUD.

Reto	Bexiga	Fêmures	PTV	NTO
$D = 0,4D_{presc}$ $w = 0,7w_{PTV}$ $a_{reto} = a_{bexiga}$ $V_{OAR's \cap PTV} \leq 10\%, a = 2,4$ $10\% < V_{OAR's \cap PTV} < 15\%,$ preferencialmente $a = 1,6$ $V_{OAR's \cap PTV} \geq 15\%, a = 1,2$		$D = 0,5D_{presc}$ $w = 0,6w_{PTV}$ $a = 3,0$	$D_0 \approx 1,037D_{presc}$ $D_{0,2} \approx 1,033D_{presc}$ $D_{0,4} \approx 1,029D_{presc}$ $D_{100} \approx 1,007D_{presc}$ $D_{99,8} \approx 1,011D_{presc}$ $D_{99,6} \approx 1,014D_{presc}$ w_{PTV}	Automático $w = w_{PTV}$

Em relação a execução e entrega dos planos foi verificado que em média há um acréscimo na unidade monitora pelo uso de gEUD e maior aprovação no controle de qualidade específico por paciente em relação aqueles com otimização física. Pode-se então afirmar que, seguindo a metodologia e recomendações proposta neste trabalho, é indicada a otimização com gEUD.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, X. et al. **The Use and QA of Biologically Related Models for Treatment Planning**. AAPM. College Park. 2012.
- ALLEN, X. et al. **The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM**. AAPM. [S.l.]. 2012.
- ALMEIDA, C. E. D. **Bases Físicas de um Programa da Garantia da Qualidade em IMRT**. Rio de Janeiro: UERJ, 2012.
- ANN, V. E.; T, ; DP,. The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields. **Radiotherapy and Oncology**, v. 71, p. 223-234, 2004.
- AUSILI, G.; GENOVESI, D.; A., C. **Delineating Organs at Risk in Radiation Therapy**. Milão: Springer, 2013.
- BASSO, H. C. D. S.; SETTI, J. A. P.; GOULART,. AVALIAÇÃO DE PROTOCOLO DE PREPARO PARA TOMOGRAFIA DE PLANEJAMENTO PARA PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA DE PRÓSTATA ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DAS VARIAÇÕES ANATÔMICAS INTER-FRAÇÃO COM CONE-BEAM CT. **InterSciencePlace - Revista Científica Internacional**, Curitiba, v. 11, n. 1, 2016. ISSN 16799844.
- BEDFORD, J. L. Treatment planning for volumetric modulated arc therapy. **American Association of Physicists in Medicine**, 2009.
- DEASY, B. C. A. J. O. The generalized equivalent uniform dose function as a basis for intensity-modulated treatment planning. **PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY**, Missouri, 2002.
- DEASY, J. O. et al. QUANTITATIVE ANALYSES OF NORMAL TISSUE EFFECTS IN THE CLINIC (QUANTEC): AN INTRODUCTION TO THE SCIENTIFIC ISSUES. **Radiation Oncology • Biology • Physics**, v. 76, p. S10-S19, 2010.
- DEENE, Y. D. prof. Yves De Deene - Department of Engineering - Faculty of Science and Engineering - Macquarie University. **Macquarie University**, 2014. Disponível em: <<http://web.science.mq.edu.au/~dyves/research/dosim.html>>. Acesso em: 2 Maio 2018.
- DUARTE, R. C. **Restricciones de dosis a órganos sanos en IMRT y radiocirurgía**. Bogotá: Centro de Control de Cáncer, 2015.
- E., P.; H., M.; M.,. **Practical optimization**. London: ACADEMIC PRESS, 1982.
- FORD, E. et al. **Practical radiation oncology physics: a companion to Gunderson & Tepper's Clinical radiation oncology**. Philadelphia: Elsevier, 2016.

GRIGSBY, P. W.; ROBERTS, H. L.; PEREZ, C. A. FEMORAL NECK FRACTURE FOLLOWING GROIN IRRADIATION. **Radiation Oncology • Biology • Physics**, St. Louis, v. 32, p. 63-67, 1995.

ICRU 83, I. R. 8. **Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)**. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). [S.l.]. 2010. (1473-6691).

KATARIA, et al. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. **Journal of medical physics**, Gurgaon, v. 37, p. 207-213, 2012.

KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. **Physics of radiation therapy**. 5^a. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014.

KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P.; PAUL W., S. **Treatment planning in radiation oncology**. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.

LEE, S.; KIM, C. Y.; CAO, Y. J. Physical and Radiobiological Evaluation of Radiotherapy Treatment Plan. In: NENOI, M. **Evolution of Ionizing Radiation Research**. Seoul: AvE4EvA, 2015. Cap. 5, p. 109-150.

LOW, D. A. et al. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. **Medical Physics**, v. 25, p. 656-661, 1998.

MAYLES, ; NAHUM, A.; ROSENWALD, J.-C. **Handbook of Radiotherapy Physics: theory and practice**. [S.l.]: Taylor & Francis Group, 2007.

MIFTEN, M. et al. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. **Medical Physics**, 2018.

MIFTEN, M. et al. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. **Medical Physics**, 2018.

NISHIMURA, Y.; KOMAKI, R. **Intensity-Modulated Radiation Therapy: Clinical Evidence and Techniques**. Tokyo: Springer, 2015.

OTTO, K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. **Medical Physics**, Vancouver, 2007.

PARK, S.-Y. et al. Texture analysis on the edge-enhanced fluence of VMAT. **Radiation Oncology**, London, v. 10, n. 74, 2015.

PTW. **Detectors Catalog**. [S.l.]. 2014.

PTW. **RADIATION MEDICINE QA SOLUTIONS**. [S.l.], p. 54. 2014.

RODRIGUES, ; YIN, F.-F.; WU,. Dynamic electron arc radiotherapy (DEAR): a feasibility study. **Physics in Medicine and Biology**, Durham, n. 59, p. 327-345, 2014.

SILVEIRA, T. B. **Implementação de EPID para avaliação e controle da qualidade de feixes clínicos em radioterapia**. Instituto de Radioproteção e Dosimetria. Rio de Janeiro. 2012.

SUKUMAR, et al. A study on dosimetric properties of electronic portal imaging device and its use as a quality assurance tool in Volumetric Modulated Arc Therapy. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, v. 16, p. 248-255, 2011.

TEAM BEST. Dosimetry Phantoms – Team Best Asia. **Team Best**, 2017. Disponível em: <<http://teambestasia.in/dosimetry-phantoms/>>. Acesso em: 2 Maio 2018.

TEOH, M. et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. **The British Journal of Radiology**, v. 84, n. 1007, p. 967-996, 2011.

UNKELBACH, J. et al. Optimization approaches to volumetric modulated arc therapy planning. **Medical Physics**, 2015.

VARIAN MEDICAL SYSTEM. **The Eclipse Inverse Planning Operations Training Manual**. [S.l.]. 2012.

VARIAN MEDICAL SYSTEMS. **Portal Dosimetry**. [S.l.]: [s.n.], 2011.

VARIAN MEDICAL SYSTEMS. **RapidArc Training Manual For Varian Eclipse Treatment Planning System**. [S.l.]. 2012.

VARIAN MEDICAL SYSTEMS, INC. **Eclipse Photon and Electron Algorithms Reference Guide**. Palo Alto: Varian Medical Systems, 2015.

VARIAN MEDICAL SYSTEMS, INC. **Portal Dosimetry Reference Guide**. Califórnia: [s.n.], 2017.

WU, Q. et al. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. **International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics**, v. 52, p. 224–235, 2002.

E., P.; H., M.; M.,. Practical optimization. London: ACADEMIC PRESS, 1982.