



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

Estudo das variações das estruturas de Cabeça e Pescoço no tratamento de radioterapia

RODRIGO RODRIGUES HATTORI

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração de

Processos de Radiação na Saúde

Orientador:

Prof. Dr. Helio Yoriyaz

São Paulo

2021

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

Estudo das variações das estruturas de cabeça e pescoço no tratamento de radioterapia

Versão original

RODRIGO RODRIGUES HATTORI

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração Processos de Radiação na Saúde

Orientador:
Prof. Dr. Helio Yoriyaz

#

São Paulo
2021

Fonte de Financiamento: Próprio

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

HATTORI, R. R. . ***Estudo das variações das estruturas de Cabeça e Pescoço no tratamento de radioterapia.*** 2021. 59 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo.

Disponível em: www.teses.usp.br; (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Hattori, Rodrigo Rodrigues Estudo das variações das estruturas de Cabeça e Pescoço no tratamento de radioterapia / Rodrigo Rodrigues Hattori; orientador Helio Yoriyaz. -- São Paulo, 2021. 59 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde (Processos de Radiação na Saúde) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2021.

1. Cabeça e Pescoço. 2. Radioterapia. 3. VMAT. 4. Conformacional 3D. 5. Planejamento. I. Yoriyaz, Helio , orient. II. Título.

Abreviaturas

INCA: Instituto Nacional de Câncer

Gy: Unidade usada para medir a quantidade total de radiação a que o paciente é exposto

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy

VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy

MeV: Megaelétron-volt, unidade de medida de energia

AJCC: American Joint Committee on Cancer

UICC: União Internacional de Controle do Câncer

TNM: T para tumor, N para linfonodo e M para metástase

CT: tomografia computadorizada

PTV 50: Planning target volume que recebe a dose de 50 Gy

PTV 60: Planning target volume que recebe a dose de 60 Gy

PTV 70: Planning target volume que recebe a dose de 70 Gy

MLC: Multi Leaf Colimator

CEC: Carcinoma Espino Celular

OAR: órgãos de riscos

GTV: Gross Tumor Volume

CTV: Clinical Target Volume

AAA: Anisotropic Analytical Algorithm

DVH: dose-volume histogram

DLL: distancia latero-lateral

UM: unidade monitora

Resumo

Na radioterapia em cabeça e pescoço, geralmente o protocolo é tratar o paciente com dose de 7000 cGy dividido em duas fases. 25 frações de 200 cGy por dia, na primeira fase e 10 frações de 200 cGy na segunda fase, completando 7000 cGy. Tudo planejado em uma única tomografia de planejamento.

O objetivo desse trabalho é incluir uma segunda tomografia, adquirida no final da primeira fase do tratamento, para realizar um novo planejamento na segunda fase considerando as alterações de volumes encontradas.

Na primeira tomografia será feita os dois planejamentos, da primeira fase e da segunda fase. Essa segunda fase planejada na primeira tomografia, não será aplicada no paciente. Servirá apenas para comparação com o planejamento na segunda tomografia. Nessa nova tomografia será planejado somente a segunda fase com os novos volumes.

Foi feita uma comparação, avaliando a dose que as estruturas recebem, alteração das lesões e órgãos de risco dentro do campo irradiado.

A repetição das imagens de CT e replanejamento da segunda fase na radioterapia ajudam a garantir doses adequadas para volumes alvo e doses seguras para estruturas normais para pacientes que identificaram clinicamente alterações anatômicas durante o curso do tratamento. As principais conclusões desta investigação estão relacionadas às mudanças dosimétricas que foram observadas sem o replanejamento da segunda fase.

Palavra-chave: cabeça e pescoço; Radioterapia; VMAT; Conformacional 3D; planejamento

Abstract

In head and neck radiotherapy, the protocol is usually to treat the patient with a dose of 7000 cGy divided into two deliveries. 25 fractions of 200 cGy per day in the first delivery and 10 fractions of 200 cGy in the second delivery, completing 7000 cGy. Everything planned in a single planning tomography.

The objective of this work is to include a second tomography, acquired at the end of the first delivery of the treatment, to carry out a new planning in the second delivery, considering the changes in volumes found.

In the first tomography, the two plans will be made, the first delivery and the second delivery. This second delivery planned in the first tomography will not be applied to the patient. It will only be used for comparison with the planning in the second tomography. In this new tomography, only the second delivery with the new volumes will be planned.

A comparison was made, evaluating the dose received by the structures, alteration of lesions and organs at risk within the irradiated field.

Repeat CT imaging and replanning the second delivery in radiotherapy help ensure adequate doses for target volumes and safe doses for normal structures for patients who have clinically identified anatomical changes during the course of treatment. The main conclusions of this investigation are related to the dosimetric changes that were observed without replanning the second phase.

Keywords: head and neck; Radiotherapy; VMAT; Conformal 3D; planning

Sumário

Introdução	8
Justificativa	12
Objetivo	13
Materiais e Métodos	14
Resultados	32
Discussão	43
Conclusão	51
Referências Bibliográficas	53
Apêndice – Protocolo	60

Introdução

O câncer é um grande problema global, e a estimativa de câncer no Brasil, segundo o INCA, é de 625 mil novos casos entre 2020 e 2022 **(1)**, apresentando cerca de 41 mil novos casos de cabeça e pescoço por ano no Brasil.

O câncer é uma doença que envolve diversos fatores ocasionando alterações complexas no genoma. Sua origem e evolução dependem de fatores do interior da célula, como mutações, sistema imunológico, condições e hormônios. Contribuições externas também são consideráveis, como tabagismo, produtos químicos, organismos infecciosos e radiações. Como consequência podem apresentar comportamento celular anormal e proliferação descontrolada, evasão da apoptose e até mesmo a capacidade de invadir outros tecidos causando a metástase.

A cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia são modalidades no tratamento tradicionais e amplamente utilizados contra o câncer.

Até 1950 a cirurgia era o método considerado ideal no tratamento do câncer. Após 1960 deu-se início ao tratamento local com a radioterapia, e nos dias de hoje temos também, novas drogas, moléculas biológicas e terapia imunomediadas **(2)**.

A Radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza radiações ionizantes para destruir ou impedir que as células do tumor aumentem. Nesse mecanismo as alterações genéticas provocadas nas células irradiadas fazem com que o DNA seja danificado, sendo incapaz de se replicar e, portanto, a divisão celular é interrompida, causando assim a morte celular.

O efeito adverso da radioterapia é que ela também atinge as células normais localizadas no campo de irradiação. Apesar disso, a capacidade das células normais de recuperarem o funcionamento normal é mais rápida do que as células cancerosas, sendo que, as células cancerosas carecem de um sistema de reparo mais eficiente para minimizar o dano causado pela radiação.

Além disso, o aperfeiçoamento nas técnicas de imagens, e precisão no direcionamento do feixe no volume alvo, tende a minimizar ainda mais os danos causados pela radiação.

A radioterapia por si só é a modalidade de tratamento mais comum para certos tipos de câncer de cabeça e pescoço, tais como, câncer de nasofaringe, laringe e orofaringe. Em casos de câncer de cabeça e pescoço avançados localmente, a radioterapia convencional resulta em controle local de longo prazo do tumor em alguns pacientes.

O uso da radiação pode ser utilizado concomitante ou em sequência a quimioterapia, mostrando um resultado melhor na preservação das estruturas, quando comparado com cirurgias de ressecção do tumor **(3)**.

Normalmente, os pacientes em tratamento de cabeça e pescoço, são submetidos a alta dose em grandes áreas abrangendo a cavidade oral, mandíbula, maxilares e glândulas salivares. Durante o tratamento o paciente recebe doses diárias de radiação, com o acúmulo de dose nos tecidos.

Nessa área complexa, composta de várias estruturas diferentes que respondem conforme a dose de radiação aplicada no local. As sequelas orais resultantes podem causar problemas substanciais durante e depois da terapia.

Durante o curso da radioterapia em cabeça e pescoço, as glândulas salivares estão expostas. Dependendo do local e extensão da doença, toda ou em parte, as glândulas salivares podem ser irradiadas.

As parótidas são primorosamente radiosensíveis e a xerostomia (boca seca como resultado da disfunção da glândula) pode ser bastante incomoda.

Os sinais de xerostomia geralmente incluem cárie dentária, atrofia epitelial, fissura inflamatória e inflamação com conseqüente infecção da parótida.

Doses de radiação necessária para ocorrência de xerostomia foram relatadas a partir de 40 Gy.

Uma avaliação de longo prazo no curso do tratamento curativo (60 – 70 Gy em 6 a 7 semanas) sugere que a disfunção salivar pode ser permanente **(4)**. Em pacientes nos quais a maior parte ou toda a glândula salivar foram incluídas no campo de tratamento, a disfunção salivar, medida pela taxa de fluxo da saliva da parótida, foi observada até sete anos após o término do tratamento.

Embora o dano a esses tecidos não seja considerado um risco de vida ou uma lesão grave, ele pode causar um desconforto considerável,

comprometendo o estado nutricional e reduzir a qualidade de vida do paciente **(5)**.

Essas injúrias podem ocorrer devido as diferenças na posição do paciente no dia a dia do tratamento e as alterações anatômicas durante o curso da radioterapia. Essas possíveis modificações resultam uma dose atual diferente da que foi planejada.

A maioria dos pacientes são tratados com a dose total curativa entre 50Gy e 70Gy, sendo fracionada num período de 6 a 7 semanas, 5 dias por semana, uma vez ao dia, sendo 2 Gy por fração **(6)**. Dentre as complicações da radioterapia além da xerostomia podem ocorrer também osteorradionecrose, mucosite e candidose **(7)**.

A radioterapia em cabeça e pescoço pode ser aplicado por meio de diversas técnicas, tais como, 3D (conformacional), IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy: radioterapia com intensidade modulada) e VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy: Arco terapia Volumétrica) **(8)**.

Para realizar o tratamento, os planos são construídos em uma tomografia computadorizada de planejamento, adquirida antes da radioterapia.

Na imagem da tomografia é feito o planejamento a partir de uma reconstrução 3D. São delineadas as estruturas (órgão de risco) que serão poupados e a lesão a ser tratada **(9)**. Em seguida são inseridos os campos de tratamento, por onde será entregue as doses de radiação. O objetivo é entregar a dose na lesão e respeitar os limites de dose nos órgãos sadios ao redor da lesão.

As estruturas delineadas e os limites de doses são avaliados, baseados em protocolos internacionais **(10)**. Essa avaliação é feita pelo médico radioterapeuta, que concordando com a avaliação da distribuição de dose apresentado pelo físico médico, aprova o planejamento, para assim, dar início ao tratamento do paciente.

No decorrer do tratamento (35 dias úteis) pode haver variação no volume do tumor, devido à redução pelo efeito do tratamento, assim como a diminuição do peso do paciente, com redução das medidas na região a ser tratada. Além das variações no volume alvo inicial e delineamento dos tecidos, essas incertezas incluem variações externas de configuração diária e

mudanças internas geométricas e volumétricas ocorrendo ao longo do curso da radioterapia **(11)**. Essas alterações impactam na dose entregue e na dose recebida pelos órgãos.

As conseqüências clínicas dessa imprecisão incluem as subdosagens dos volumes alvo (resultando em um aumento do risco de recorrência do tumor) e potencial de sobredosagem dos tecidos normais (aumentando o risco de complicações). Isso se deve pelo fato do planejamento ter sido realizado a partir da tomografia inicial, não considerando essa variação de volume das estruturas.

Como exemplo, a perda de peso do paciente contínua pode causar um posicionamento diário impreciso, isso poderia resultar em subdosagem do tumor ou sobredosagem de tecidos normais (toxicidades).

Embora às vezes sejam clinicamente relevantes, mesmo com técnicas 3D de radioterapia, aumenta a preocupação de que as mudanças geométricas tenham um significado maior ao aplicar um método mais moderno de radioterapia como o VMAT.

Nesse trabalho será feita a comparação entre dois procedimentos:

a) o planejamento feito na primeira tomografia (feita antes do início do tratamento), incluindo a primeira e a segunda fase de tratamento. Ao terminar a primeira fase do tratamento (25 dias) dá-se início a segunda fase (mais 10 dias de tratamento). Essa segunda fase já foi planejada na primeira tomografia, mas sem considerar qualquer alteração ocorrida ao longo do tratamento;

b) Para avaliar quais alterações ocorreram, será feita uma nova tomografia, para planejar somente a segunda fase, após 25 dias de tratamento.

Esses procedimentos serão realizados sem que haja mudança no protocolo de tratamento. Com isso será possível comparar o plano da primeira tomografia com o plano da segunda tomografia.

A primeira fase serão 25 frações de 200 cGy por dia, totalizando no final da primeira fase 5000 cGy. Na segunda fase, após 25 dias de tratamento, o protocolo segue com mais 10 frações de 200 cGy por dia, para completar o total de 7000 cGy **(12)**.

Todo o tratamento foi realizado com feixes de fótons de 6 MeV. Nesse trabalho será possível avaliar se ocorrem alterações nos volumes irradiados, e

se essas alterações impactam nas doses recebidas no tumor e pelas estruturas que estão dentro do campo de irradiação.

Justificativa

Na maioria dos departamentos de radioterapia, o protocolo de tratamento em Cabeça e Pescoço (CP) é fazer uma única tomografia de planejamento no início do tratamento e planejar todo o tratamento nesta mesma série de imagens. Não se leva em conta as variações anatômicas do paciente ao longo do tratamento (em média 35 dias), pois este pode apresentar perda de peso, devido à dificuldade de alimentação pela doença ou apresentar uma diminuição do volume da lesão em resposta ao tratamento.

1) Impacto: A utilização de uma única tomografia de planejamento durante todo o planejamento, pode aumentar os efeitos colaterais do tratamento por não levar em conta as variações do volume na região irradiada, pois, seria ideal que houvesse um novo cálculo de dose na distribuição de dose no paciente, caso ele apresente uma perda ou ganho de peso ao longo da radioterapia.

2) Aplicabilidade: O protocolo de tratamento sugere o tratamento em duas fases. Na primeira fase é aplicada 50Gy em 25 frações, em seguida há uma diminuição do volume irradiado, concentrando a dose na lesão, tirando as áreas de drenagem. Nesse momento, na segunda fase do tratamento, será realizado uma segunda tomografia, para dar continuidades ao tratamento.

3) Inovação: Com essa nova aquisição de imagem, o médico irá delinear novamente todas as estruturas de interesse (lesão a ser tratada e órgão de risco). Através desse método conseguimos considerar as reais alterações no volume do paciente, com a nova aquisição, após 20 dias de tratamento, podemos avaliar a perda de peso ou diminuição de volume da lesão e considerar essas mudanças em um novo cálculo de distribuição de dose.

4) Complexidade: Através desta adaptação no tratamento, será possível ver a diminuição do volume alvo e desenhar o novo volume,

diminuindo assim o volume irradiado e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida do paciente diminuindo os efeitos colaterais.

Objetivo

A radioterapia desempenha um papel importante na gestão de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado, seja para preservar as funções orgânicas ou melhorar o controle loco - regional no pós-operatório.

Um dos aspectos relevantes da radioterapia de cabeça e pescoço é que ocorrem mudanças perceptíveis na anatomia durante o curso de tratamento, que se dão por volta de 6 a 7 semanas para um esquema de fracionamento típico. Isso é principalmente um resultado da resposta a radiação e muitas vezes combinado com a quimioterapia.

Portanto, há especulações de que o plano criado na tomografia de planejamento inicial, pode não ser mais o ideal devido a possíveis alterações na anatomia ao longo do tratamento, com isso a dose de radiação real entregue ao paciente, pode ser significativamente diferente da calculada no plano.

Nesse estudo será verificado se no final da primeira fase do tratamento existe alterações significativas a ponto de haver a necessidade de criar um protocolo para corrigir as doses entregues na segunda fase **(13)**.

Essa correção pode diminuir a dose recebida em alguma estrutura que esteja do lado ou muito próxima ao volume tratado. Também pode homogeneizar a distribuição da dose na região de tratamento.

Será possível avaliar as alterações dos volumes das estruturas no campo de radiação, assim como as doses recebidas.

No estudo também será possível observar as diferenças das técnicas aplicadas no tratamento, isto é, a técnica 3D e o VMAT.

Materiais e Métodos

O estadiamento de cada paciente utiliza o sistema de classificação da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC), o TNM, como uma ferramenta para os médicos estadiarem diferentes tipos de câncer, exemplificado na tabela 1.

Foram coletados os dados dos pacientes tratados na clínica de radioterapia Nucleon – Radioterapia e Física Médica localizada em Sorocaba – SP, com câncer de cabeça e pescoço, com lesões loco regional com as seguintes características apresentadas nas tabelas abaixo, tabela 2 pacientes planejados com VMAT e tabela 3 pacientes planejados com 3D, incluindo o volume das estruturas PTV50, PTV60, PTV70, que são os volumes alvos que recebem a dose de 50 Gy, 60 Gy e 70 Gy respectivamente.

Tabela 1: Estadiamento do câncer de cabeça e pescoço

Estádio	Tumor (máxima extensão)	Metástase linfonodal regional	Metástase à distância
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3 ou	N0	M0
	T1—3	N1	M0
IV A	T1—3	N2	M0
	T4a	N0—2	M0
IV B	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IV C	Qualquer T	Qualquer N	M1

No sistema TNM a cada tipo de câncer é atribuída uma letra ou número para descrever o tumor, linfonodos e metástases, conforme abaixo:

- T para tumor primário
- N para linfonodos. O câncer que se disseminou para os linfonodos próximos
- M para metástase. O câncer que se disseminou para partes distantes do organismo

A nomenclatura T informa aspectos do tumor primário, como seu tamanho, quão profundamente se desenvolveu no órgão em que se originou e quanto invadiu os tecidos adjacentes.

- Tx significa que o tumor não pode ser avaliado
- T0 não existe evidencia de tumor primário (não pode ser encontrado)
- T (como T1, T2, T3 e T4) descrevem o tamanho do tumor e/ou a disseminação da doença nas proximidades. Quanto mais alto o número atribuído a T, maior o tumor ou mais disseminado nos tecidos próximos se encontra, de acordo com a classificação abaixo:

T1 ≤ 2 cm no maior diâmetro;

T2 = 2 a 4 cm ou afeta duas áreas de um local específico;

T3 > 4 cm ou afeta três áreas de um local específico;

T4 - invade estruturas específicas (4a é doença local moderadamente avançada e 4b é doença local muito avançada).

A nomenclatura N descreve se o câncer disseminou para os linfonodos próximos:

- Nx - os linfonodos não podem ser avaliados
- N0 - os linfonodos vizinhos não contêm câncer

- N (N1, N2 e N3) descrevem o tamanho, localização ou o número dos linfonodos com a doença. Quanto mais alto o número atribuído a N, mais o câncer está disseminado para os linfonodos, segundo a classificação abaixo:

N0 - nenhum linfonodo;

N1 - um linfonodo ≤ 3 cm;

N2 - linfonodo entre 3 e 6 cm ou múltiplos linfonodos;

N3 – linfonodo > 6 cm.

A categoria M descreve se o câncer se disseminou (metástase) para locais distantes do corpo:

M0 - nenhuma disseminação

M1 - disseminação presente

A maioria dos tipos de câncer tem sua própria classificação desse sistema, logo as letras e os números não significam sempre o mesmo para cada tipo de câncer.

Uma vez determinados T, N e M, estes são combinados para atribuir uma nota global. Para a maioria dos cânceres, o estagio utiliza um número romano de I a IV, onde o estágio IV (4) é o mais elevado e significa que o câncer é mais avançado do que a fase imediatamente anterior e assim sucessivamente.

Tabela 2 - Pacientes planejados com VMAT

Paciente	local	lateralidade	TNM Estágio	AJCC Estágio	PTV70 cm³	PTV60 cm³	PTV50 cm³
1	CEC Cavidade Oral	dir	T4a N0	IVa	416.878		1053.66
2	Lingua Cavidade oral	esq	T1 N0	I		89.957	503.018
3	Laringe		T4 N0	IVa	225.766		636.161
4	Base de Lingua orofaringe	esq	T2 N2a	IVa	258.748	965.994	1313.96
5	Base de Lingua Orofaringe	dir	T1 N2c	IVa	468.593		669.328
6	Base de Lingua	dir	T4a N1c	IVa	301.586	835.449	1008.23

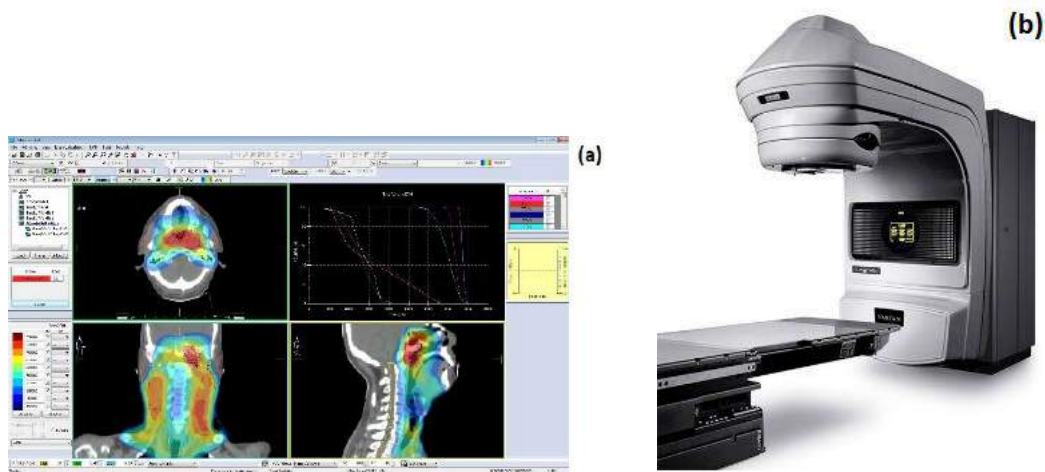
CEC: carcinoma espino celular

Tabela 3 - pacientes que foram tratados com a técnica 3D

Paciente	local	lateralidade	TNM Estágio	AJCC Estágio	PTV70 (cm³)	PTV60 (cm³)	PTV50 (cm³)
1	Esofago +laringe (glots)cervical	Laringe dir + esofago	T4a N0	IVa	318,9		760,48
2	Hipofaringe +orofaringe	esq	T2N2b	IVa	204,42	452,22	818,95
3	Cavidade oral Assoalho de boca	bilateral	T3N2c	IVa	529,24		895,43
4	hipofaringe	esq	T4a N2b	IVa	345,84		728,51
5	Laringe +orofaringe	Laringe dir Orofa. esq	T3N0 T2N0	III II	169,12		498,26
6	Seio periforme hipofaringe	esq	T2 N2b	IVa	162,99		1026,97
7	Orofaringe	bilateral	T3 N2	III	338,3		763,13
8	Orofaringe	esq	T2N2c	IVa	276		737,8
9	Labio		T4N2c	IVa	245,3		743,7
10	Lingua Orofaringe		T4N3	IVb	262,6		679,5
11	Cavidade Oral Lingua oral	Dir	Tx N1 T1	III	135		896,7

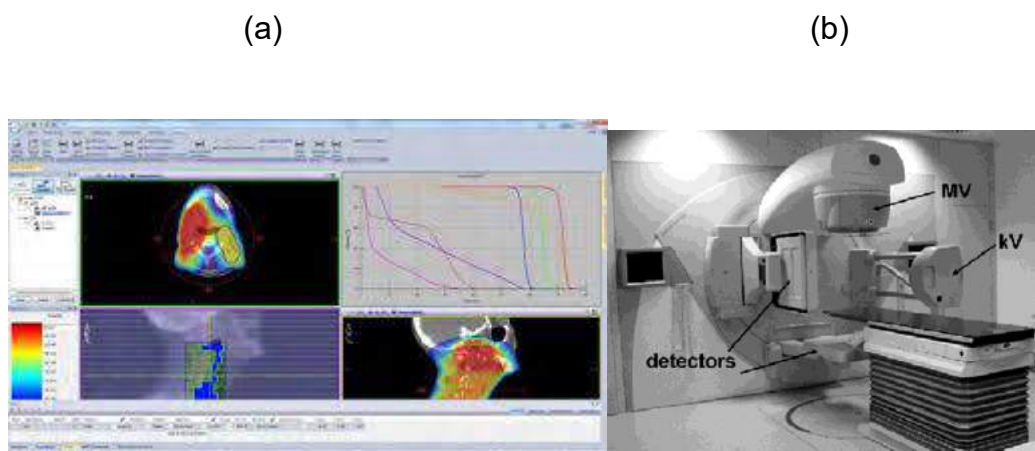
Na técnica 3D o planejamento é feito no software “Eclipse®” (14) (Varian), cuja interface é mostrada na figura 1(a) e tratada no Acelerador Linear CX da Varian com 80 lâminas MLC (Multi Leaf Colimator: Colimador com Multi Lâminas), como mostrado na figura 1(b).

Figura1: (a) Software Eclipse; (b) Acelerador Linear CX da Varian



No outro grupo, os tratados com VMAT, foram planejados no software “Mônaco®” (15) cuja interface está mostrada na figura 2(a) e tratados no acelerador Linear “Synergy”, como mostrado na figura 2(b), ambos da Elekta.

Figura 2: (a) Software Monaco; (b) acelerador Linear Synergy da Elekta



Antes de iniciar a radioterapia, o tratamento é preparado por toda equipe da radioterapia, constituída por médicos, enfermeiros, físicos e tecnólogos.

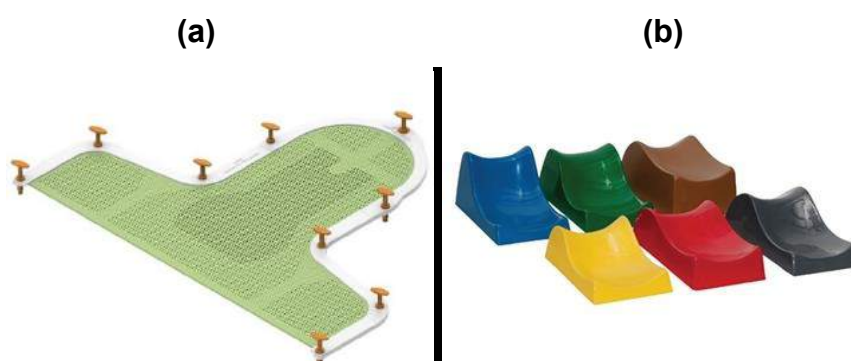
O processo inicia-se com a simulação do tratamento do paciente, seguida pelo planejamento, que com sua aprovação da-se o início da radioterapia.

Simulação

Para iniciar o tratamento, antes é necessário fazer uma simulação. Esse é um procedimento importante, pois é nesse momento que se determina a melhor opção de posicionamento e acessórios de imobilização a serem utilizados em todo o tratamento.

Na simulação de cabeça e pescoço, o paciente é imobilizado com uma máscara termoplástica, como mostrada no exemplo 3(a), moldada no topo da cabeça até os ombros, com a cabeça apoiada em suportes, mostrado na figura 3(b). Esses suportes possuem diferentes formatos, para se adequarem a anatomia de cada paciente.

Figura 3: (a) mascara termoplástica; (b) suportes para apoiar a cabeça, diferentes angulações



Na moldagem da máscara termoplástica, a máscara é colocada em banho maria a 70 °C em um aquecedor para mascaras, mostrado na figura 4.

Após alguns minutos a máscara amolece, sendo possível moldar no rosto do paciente para adquirir a anatomia do paciente.

Figura 4: aquecedor para mascaras



Após o amolecimento, a máscara é colocada sobre uma toalha para retirar o excesso de água quente, para então moldar no rosto do paciente. Após alguns minutos, a máscara termoplástica enrijece, moldando no formato do rosto do paciente. Essa máscara é indexada em uma base de fibra de carbono fixada na mesa de tratamento. Esse acessório tem como finalidade de manter o paciente fixo e manter o paciente todos os dias, exemplificado na figura 5, exatamente na mesma posição para garantir a precisão do tratamento.

Figura 5: máscaras moldadas para fixar o posicionamento dos pacientes



Com a máscara feita, o paciente é submetido a uma tomografia com os acessórios de imobilização. O posicionamento da tomografia deverá ser feito exatamente da maneira em que o paciente fará todo o tratamento.

Definida a posição, são colocados pontos de referência na máscara, esses pontos ficam na região a ser tratada, para que possa ser facilitado o

posicionamento no dia do tratamento. Caso haja qualquer alteração, deverá ser feita uma nova aquisição de imagem.

Para uma melhor precisão, a aquisição de imagem deve ser realizada com uma espessura menor que 5mm, para que se tenha uma melhor definição das imagens e conseguir um melhor delineamento das estruturas, principalmente estruturas pequenas.

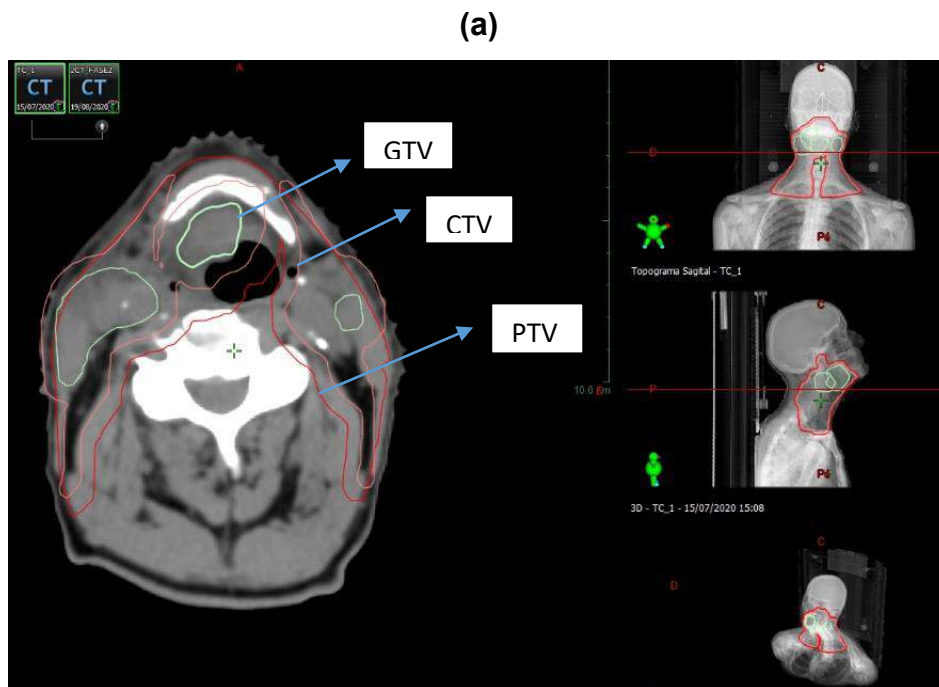
Início do planejamento

Após a aquisição da tomografia de planejamento, as imagens são inseridas nos softwares de acordo com a técnica aplicada. Em seguida, o Médico radioterapeuta “desenha” em cima da tomografia (no software) as estruturas de interesse. Nessa etapa, são marcadas as lesões a serem tratadas e os órgãos de riscos (OAR), isto é, órgão saudáveis que estão ao redor do volume a ser irradiado.

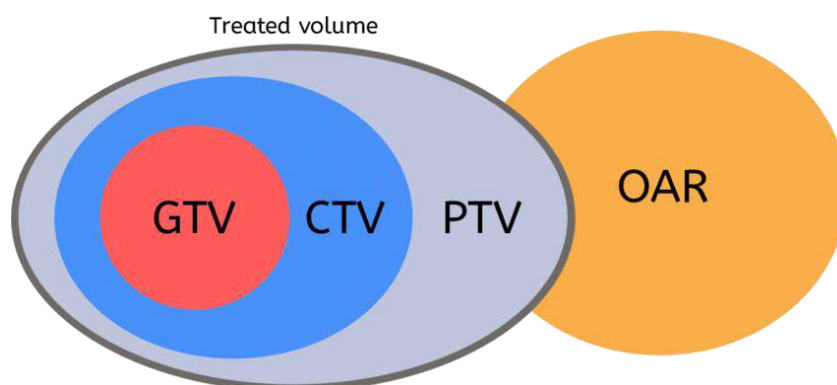
Dentre os volumes considerados estão os seguintes volumes alvos:

- GTV (Gross Tumor Volume) na qual foi definido como tumor e os linfonodos anormais visíveis na tomografia.
- CTV (Clinical Target Volume) é considerado o GTV primário e GTV dos nódulos acrescidos de uma margem de 5mm.
- PTVs (Planning Target Volumes), que é o volume considerado no planejamento. O PTV engloba o GTV e o CTV, sendo que uma margem de 5 mm é adicionada nos respectivos PTVs, como mostrados nas figuras **6a e 6b**, junto com uma margem de 5mm abaixo a partir da superfície da pele.
- Os órgãos de risco, OARs (Organs at Risk), como a medula, tronco, parótidas, cócleas e mandíbula também são marcados. Uma nova margem de 5mm também é adicionada nas estruturas como medula e tronco, para criar um PRV (planning at risk volume) que seria uma estrutura de planejamento para órgãos de risco.

Figura 6: (a) GTV, CTV e PTVs delineados pelo médico na tomografia de planejamento; (b) GTV, CTV e PTVs



(b)

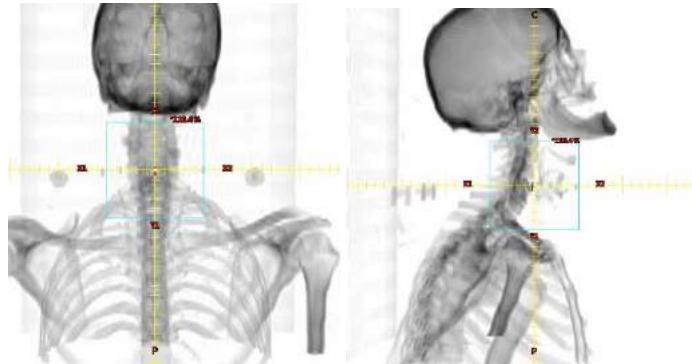


Com as estruturas desenhadas, a tomografia do paciente em estudo é entregue para o físico médico iniciar o planejamento.

De início é definido o isocentro, mostrado na figura 7, ponto onde será definido o centro dos campos de feixe de radiação (geralmente localiza-se no

centro volumétrico da lesão a ser tratada). Então a técnica de planejamento será definida, nesse caso o 3D ou VMAT.

Figura 7 - Imagens dos isocentros, campo ANTERIOR(0°) e LATERAL DIREITO (270°)

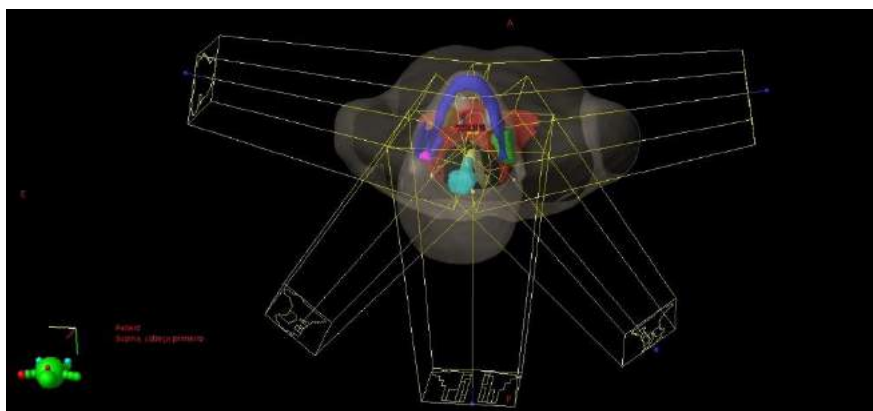


Técnica 3D

Nessa técnica, são inseridos vários campos estáticos de tratamento, ao redor do paciente em diferentes ângulos, conforme a necessidade, mostrado na figura 8.

Cada campo contribui com uma fração da dose, e a soma de todos os campos completa o total da dose diária aplicada no paciente.

Figura 8: Exemplo de incidências de campos com diferentes ângulos na técnica 3D

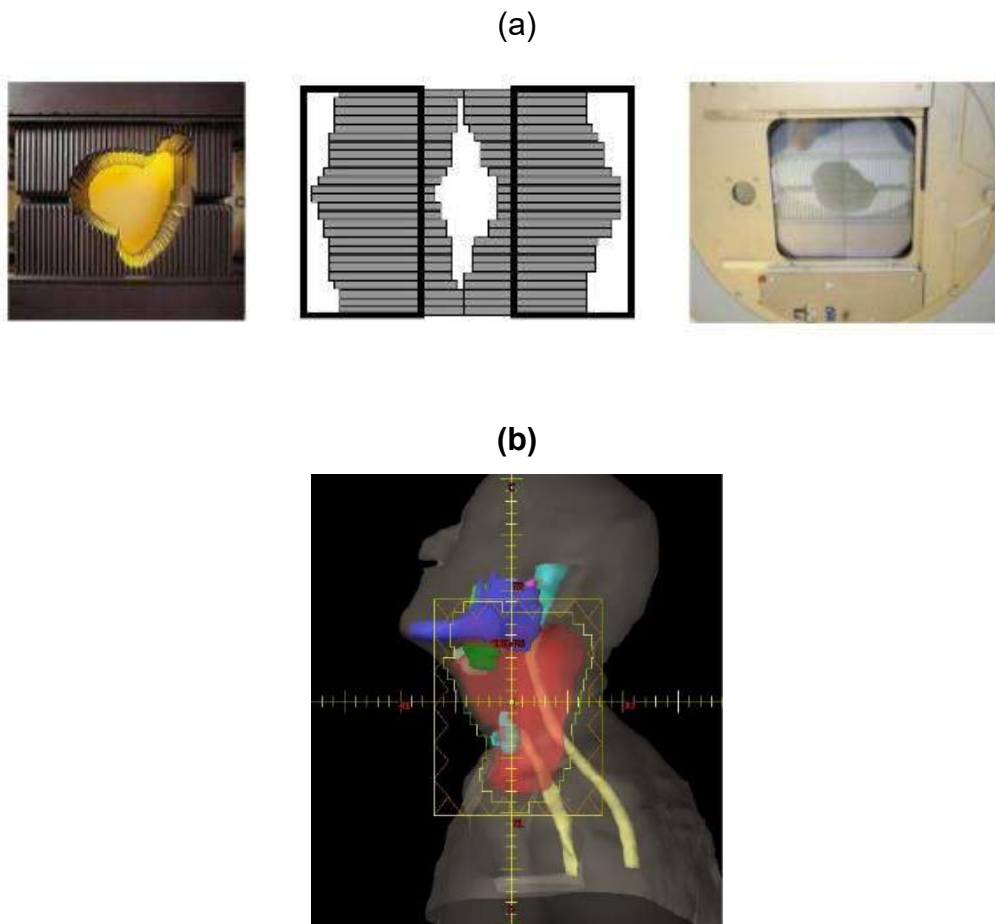


O objetivo do plano é entregar a dose prescrita (ou pelo menos 95% da dose prescrita) **(16)** no alvo e poupar os órgãos ao redor da lesão. Os limites

de doses são respeitados de acordo com diversos protocolos (17, 18), que descrevem a tolerância de dose para cada órgão específico.

Para conformacionar, isto é, moldar no volume alvo, os aceleradores possuem colimadores multi-laminas (MLC), veja figura 9 (a). Esses colimadores são feitos de um material de alta absorção que atenua a radiação. As folhas se organizam no formato correto da lesão e com isso protegem outras estruturas próxima do alvo, como exemplificado na figura 9 (b).

Figura 9: (a) Colimadores com multi-laminas MLC; (b) Lesão colimada com MLC



Todos os campos são conformacionados, de acordo com a angulação de entrada do feixe de cada campo, devido as diferentes geometrias.

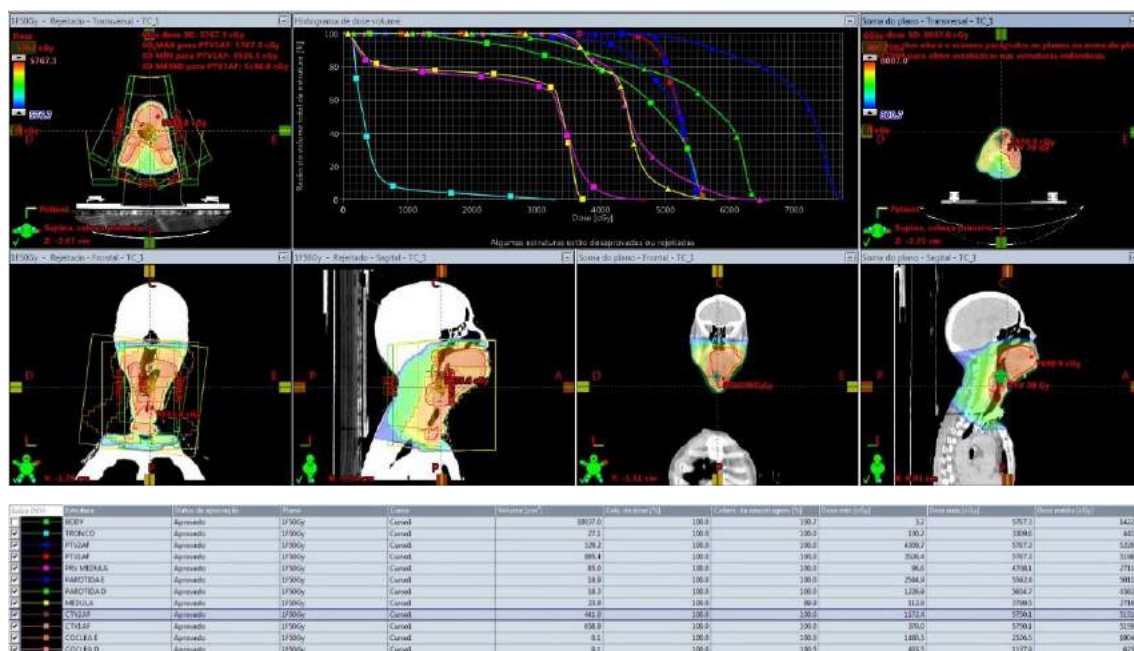
Após a distribuição dos campos, considera-se o peso, ou seja, o quanto cada campo vai contribuir com a entrega de dose de radiação, para que na

soma de todos os campos, consiga a aplicação total da dose no tumor e ao mesmo tempo, restringindo ao máximo a dose nos órgãos de risco.

O software utilizado para esse cálculo é o Eclipse® e o algoritmo de cálculo utilizado na radioterapia 3D é o AAA (Anisotropic Analytical Algorithm) (19).

Com o planejamento efetuado, é gerado um gráfico DVH (dose-volume histogram, do inglês histograma de dose-volume), como no exemplo da figura 10. Neste gráfico são apresentadas curvas que mostram a porcentagem em volume que recebem determinado valor de dose para cada órgão, as doses recebidas por volume, dose média, dose máxima e dose mínima.

Figura 10: Gráfico do histograma dose-volume onde é avaliada a dose recebida em cada estrutura



Com os limites de dose dentro do protocolo, o planejamento do paciente está pronto para iniciar o tratamento. Os dados do plano a ser aplicado são exportados para o sistema de gerenciamento Aria® (Varian). Esses dados então são carregados pelo acelerador.

Nesse estudo, a proposta foi utilizar o protocolo com duas tomografias de planejamento. A primeira tomografia é utilizada na primeira fase do

tratamento, irradiando o PTV1 até a dose de 5000 cGy com 25 frações de 200 cGy uma vez por dia, com pausa no tratamento aos sábados e domingo.

Por volta da vigésima aplicação, o paciente é convocado a realizar uma nova tomografia, para iniciar a nova fase do tratamento. Um *Boost*, isto é, um acréscimo de dose no PTV2 é realizado até completar 7000cGy com mais 10 frações de 200cGy por dia.

Com essa nova aquisição de imagem o médico radioterapeuta, irá desenhar novamente todas as estruturas. Dessa forma a diferença de volume das estruturas será levada em conta, pois durante o tratamento o paciente pode ter uma perda de peso ou alterações na região tratada, devido a dose recebida.

Nessa nova tomografia, também é feito um novo planejamento, que pode resultar em diferentes doses aplicadas pela diferença de volume.

Foi feita a comparação do plano de primeira e segunda fase planejados na CT1, com a primeira fase planejado no CT1 somado com a segunda fase planejada na CT2. Assim observa-se as diferenças em planejar tudo em uma única CT e planejar com uma segunda CT considerando as diferenças que ocorrem durante o tratamento.

Técnica VMAT

O estudo também utilizou o VMAT, que é uma modalidade de radioterapia mais moderna, e que exige uma tecnologia mais avançada. Esta modalidade possui o diferencial de modular o feixe entregue no paciente, isto é, durante a distribuição (entrega) da dose a intensidade da radiação pode ser diferenciada no volume.

No VMAT, ao invés dos campos estáticos, são utilizados arcos, ilustrado na figura **11(a)**. Estes arcos são formados pela movimentação do Gantry (cabeçote de onde sai a radiação do equipamento) que gira ao redor do paciente, ao mesmo tempo em que as multi-laminas se movem conformacionando no volume alvo durante a entrega do feixe. É um tratamento dinâmico e a entrega da dose é muito mais rápido do que a técnica de 3D.

A diferença do planejamento 3D, é que o MLC molda no volume a ser irradiando antes da liberação do feixe com o Gantry parado. A entrega da dose se faz com o campo estático e as lâminas do MLC não se movem durante a entrega da dose.

Já o VMAT não utiliza campos estáticos, nem pesos para melhorar a distribuição de doses, mostrado na figura **11(b)**. Os campos escolhidos são em forma de arcos, onde é feita a escolha de um isocentro para o arco girar em torno desse ponto. É feita a escolha da quantidade de arcos, do angulo de partida e qual a angulação desejada para se mover em torno do paciente. O software utilizado nessa tecnologia é o Mônaco®.

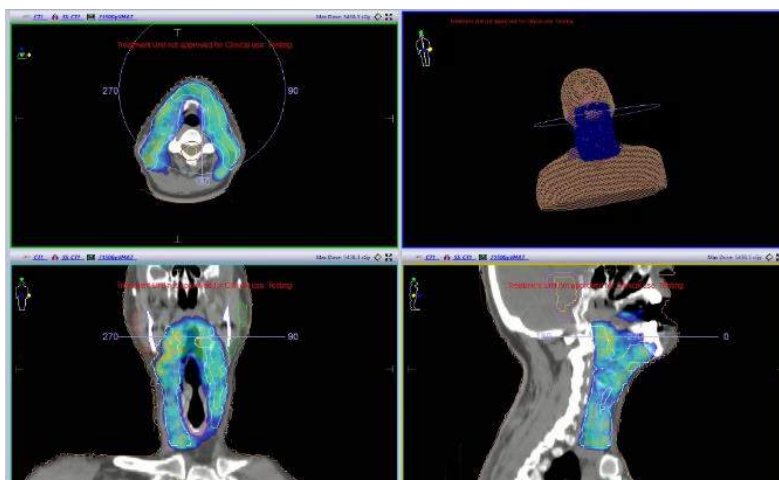
Ao invés de utilizar pesos, são aplicadas algumas funções onde são inseridos objetivos a serem trabalhados em cada órgão e alvo. Com essas funções é possível, impor um limite de dose máxima, determinar uma cobertura para o volume alvo ou determinar uma porcentagem de cobertura especifica em determinado volume, como por exemplo, 50% do volume do reto com o máximo de 50Gy de dose. Ilustrado na figura **11(c)**. O objetivo final é alcançar a dose desejada na lesão e poupar os órgãos ao redor.

Figura 11: (a) Técnica Vmat onde são aplicados campos em arcos na entrega de dose ao paciente; (b) Distribuição de dose visualizada em vários cortes; (c) Planejamento do Vmat, são utilizadas várias funções para alcançar o objetivo

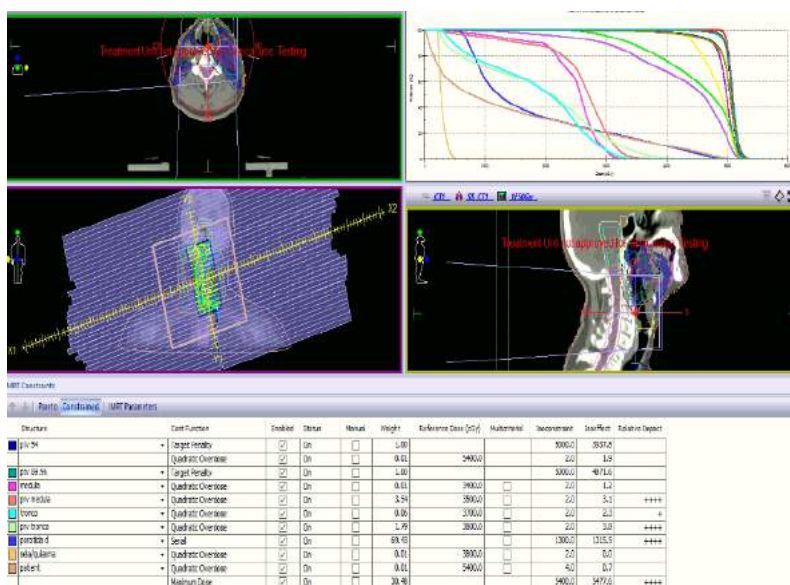
(a)



(b)



(c)

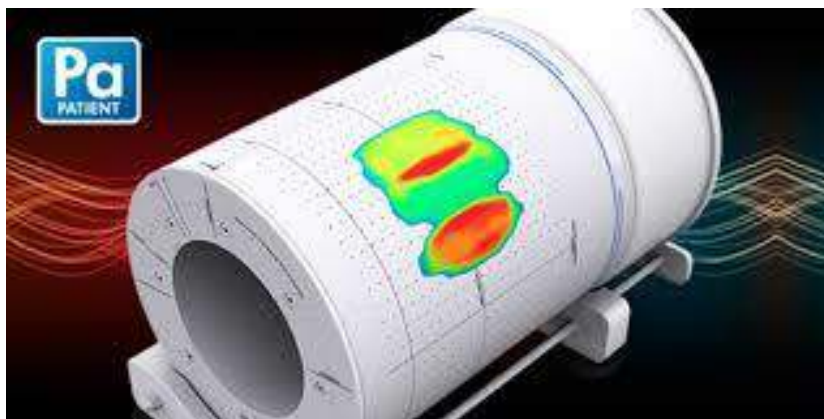


Ao terminar o plano, este é apresentado ao médico responsável para aprovação, avaliando o limite de dose em cada órgão e a cobertura do volume a ser tratado.

A técnica aplicada foi o VMAT, nessa modalidade, como apresentado acima, a dose é modulada, apresentando diferentes intensidades em todo o volume irradiado. Com essa variação de intensidade ao longo do volume necessita-se avaliar a modulação calculado pelo software, esse processo será feito no controle de qualidade.

Com o plano aprovado, o passo seguinte é realizar o controle de qualidade desse plano. Este processo consiste em medir no acelerador a dose calculada no sistema de planejamento (Mônaco®), para conferir toda a distribuição de dose modulada. Para tal, utiliza-se um sistema dosimétrico 3D denominado, ArcCHECK® (20), mostrado na figura 12.

Figura 12: Sistema dosimétrico 3D - ArcCHECK



No processo de controle de qualidade é feita uma tomografia do equipamento ArcCHECK® e a mesma é inserida no software Monaco®, com a finalidade de reproduzir exatamente o plano do paciente no equipamento.

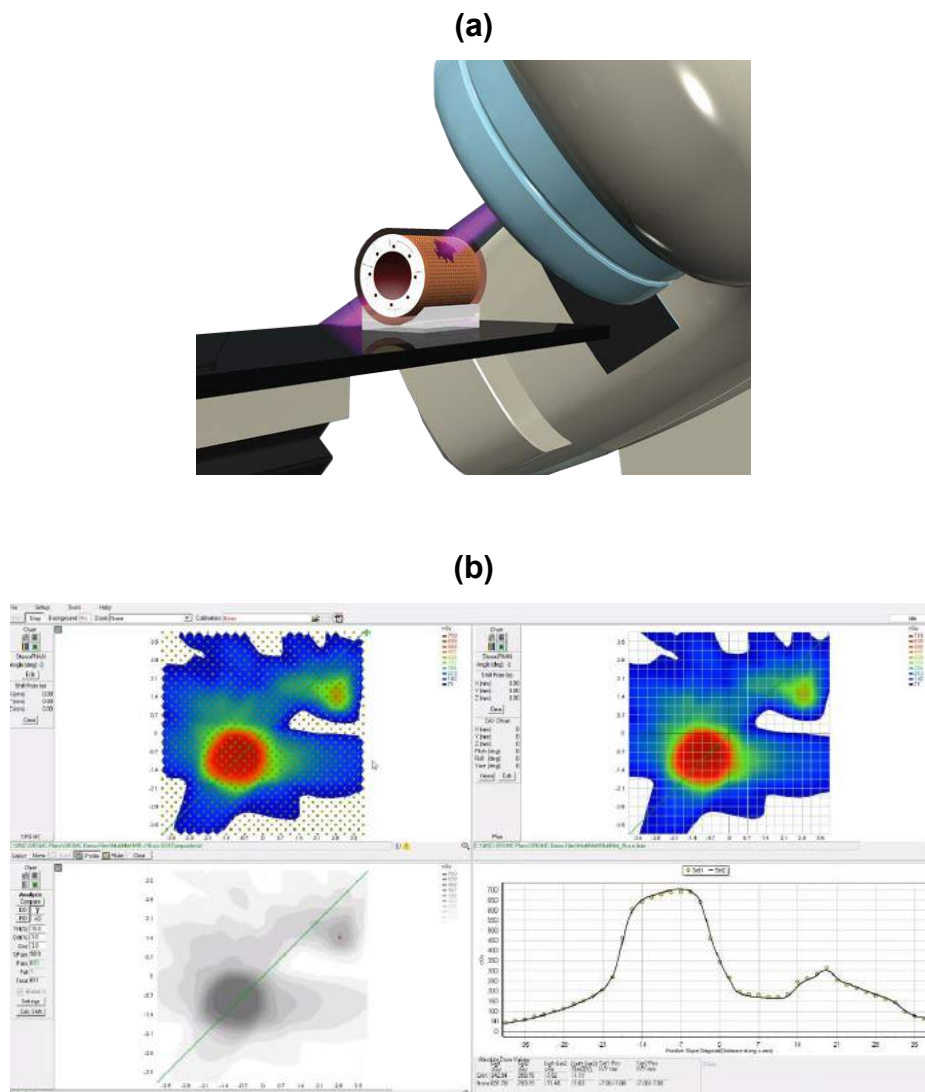
O arquivo do planejamento do paciente é exportado para a tomografia do ArcCHECK®, em seguida calculado com as mesmas angulações e arcos. O plano calculado é exportado em forma de arquivo com todos os dados, incluindo tamanho de campo, angulações dos arcos, energia do feixe, dose, etc.

O ArcCHECK® é posicionado sob o acelerador Linear, figura 13a, (no caso o Synergy da Elekta). O equipamento é alinhado para que fique centralizado no isocentro, isto é, no mesmo ponto aplicado no plano.

O tratamento de VMAT é aplicada em uma matriz de diodo do ArcCHECK®. Ele é um cilindro com uma cavidade central que é preenchido com um acrílico onde pode ser introduzido uma câmera de ionização, para alguma medida mais específica, com a densidade muito próxima da água, e sua superfície é coberta por diodos, que são responsáveis por fazer a leitura das doses (21).

A dose aplicada no equipamento é exportada para o SNC Patient® software (22). Esse software compara os pontos de dose recebido pelo ArcCHECK®, com os pontos de dose calculados pelo sistema de planejamento (dados que estão nos arquivos exportados do Mônica). A comparação pode ser feita com dose absoluta ou normalizado, usando-se a Análise Gamma (23) ou compensação de gradiente, exemplificado na figura 13b.

Figura 13: (a): ArcCHECK posicionado sob o acelerador; (b) SNC Patient software



Na rotina do serviço, se aceita no máximo uma diferença de 5% na comparação da dose aplicada pelo acelerador (24), com a dose calculada pelo

Monaco (cálculo feito na matriz 3 mm x 3 mm). Estando dentro do valor de aceitação, o paciente pode ser encaminhado para o início do tratamento.

O protocolo de estudo foi o mesmo aplicado na técnica 3D. A primeira fase em 25 frações de 200 cGy por dia foi aplicada no PTV1 (incluindo linfonodo mais drenagem cervical eletiva) e a segunda fase com 10 aplicações de 200 cGy por dia, aplicadas somente no volume tumoral e linfonodos comprometidos.

Também foi feita a mesma comparação dos planejamentos realizados em uma única tomografia, com o planejamento realizado com uma segunda aquisição na vigésima aplicação.

Resultados

Foi possível verificar diminuição do volume das estruturas, quando comparado a imagem dos volumes na primeira tomografia com a segunda aquisição do exame para o planejamento da segunda fase. Geralmente, os pacientes apresentam perda de peso ao longo do tratamento, devido à dificuldade na alimentação. Pacientes também podem apresentar, como resposta ao tratamento a diminuição no volume tratado **(25)**.

Houve uma redução na distância latero-lateral (DLL). Avaliando essa redução, observou uma diminuição de 1 cm, na média, em relação ao início do tratamento, como mostrado na Figura 14a e 14b e na Tabela 4. Comparando a técnica 3D e VMAT, observa-se aproximadamente a mesma variação.

Figura 14 - (a) Variação do DLL na técnica 3D e (b): Variação do DLL na técnica VMAT.

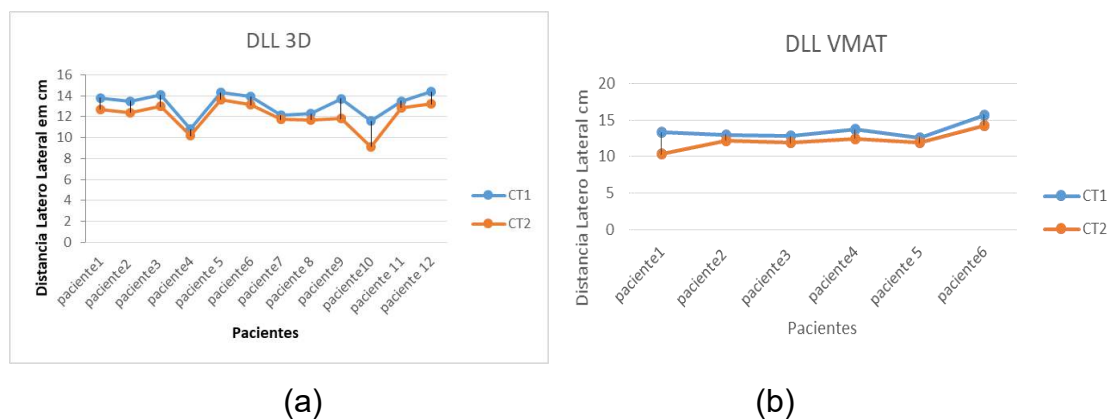


Tabela 4: Variação média do DLL na técnica 3D e VMAT

	CT1	CT2	VARIAÇÃO
DLL 3D	13,16 cm	12,12 cm	-8 %
DLL VMAT	13,50 cm	12,16 cm	-10 %

- Parótida

As glândulas salivares sofrem danos colaterais após a radioterapia para tratar o câncer da cabeça e pescoço, levando a complicações, incluindo mucosite, xerostomia e hipossalivação.

Para pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebendo radioterapia, a hipossalivação aguda ocorre na primeira semana após a radioterapia com uma perda de 50-60% do fluxo de saliva.

A perda de função secretora, parece resultar de uma perda acentuada de células epiteliais acinosas salivares, um achado que foi apoiado em estudos em animais (26).

Pacientes com câncer orofaríngeo em estágio avançado que receberam fracionamento radioterapia (1,8-2 Gy por fração, com 35 frações) mostrou atrofia glandular periductal e fibrose parenquimatosa que se correlaciona com o grau de sialadenite (ou seja, infiltração linfocítica da glândula). Destruição do

parênquima da glândula salivar com substituição progressiva do tecido funcional por proteínas da matriz extracelular prejudicando a produção de saliva (27).

Na análise da parótida, foi verificado uma grande redução do volume, comparando o volume na primeira CT com o volume observado na segunda CT (Figura 15). No planejamento 3D a redução verificada foi de 30 % na parótida esquerda e de 27 % na parótida direita, veja Tabela 5.

Figura 15 - (a): Variação do volume da parótida esquerda e (b) Variação do volume da parótida direita.

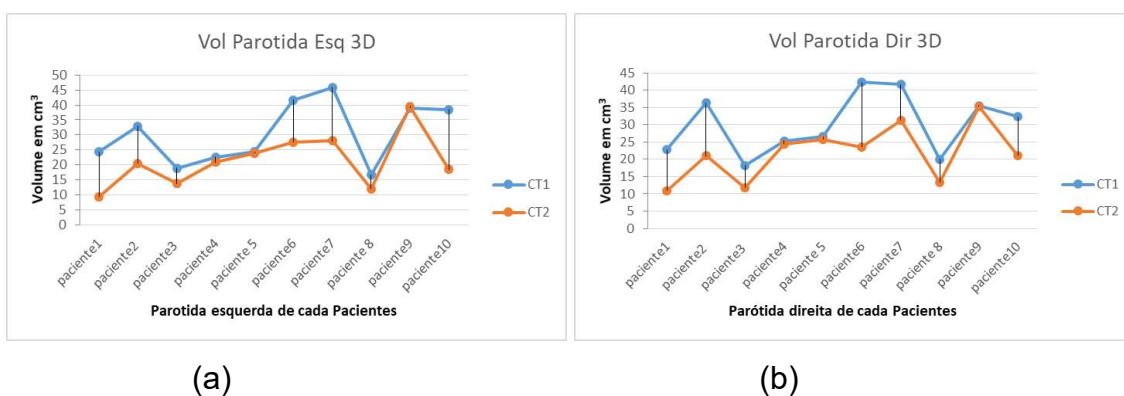


Tabela 5: Variação média do volume da parótida esquerda e direita na técnica 3D

3D	CT1	CT2	VARIAÇÃO
PARÓTIDA ESQ.	30,51 cm ³	21,42 cm ³	-30 %
PARÓTIDA DIR.	30,14 cm ³	21,86 cm ³	-27 %

Com o VMAT a redução do volume das parótidas foi um pouco mais discreta, embora ainda foram encontradas diferenças significativas como mostrado na Figura 16 e Tabela 6.

Figura 16 - (a): Variação média do volume da parótida esquerda e (b) Variação do volume da parótida direita

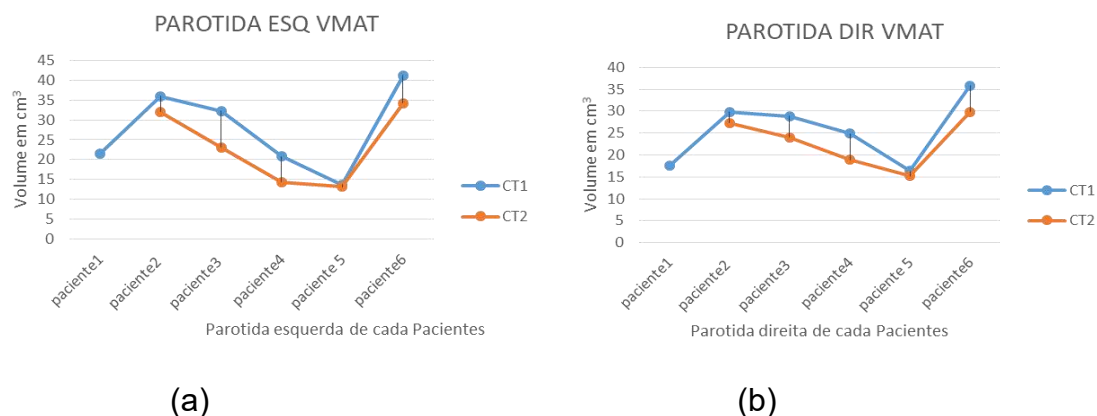


Tabela 6: Variação média do volume da parótida esquerda e direita na técnica VMAT

VMAT	CT1	CT2	VARIAÇÃO
PARÓTIDA ESQ.	27,55 cm ³	23,38 cm ³	-15 %
PARÓTIDA DIR.	25,57 cm ³	23,04 cm ³	-10 %

A xerostomia induzida por radiação é uma complicação frequente na radioterapia de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, apesar do avanço nas técnicas de radioterapia. Para apresentar um menor risco de xerostomia, a dose média para as glândulas salivares deve ser reduzida **(29)**.

Estima-se que 80 % dos pacientes de cabeça e pescoço apresentam xerostomia e hipofunção da glândula salivar após a radioterapia. Dependendo da dose do tratamento, método de entrega e técnicas de preservação das glândulas salivares empregadas, xerostomia crônica afeta 64-91 % dos pacientes de cabeça e pescoço tratados com radioterapia.

Nesse estudo, foi verificada a dose média recebida pelas parótidas cujos resultados estão apresentados nas Tabelas 7 e 8, respectivamente para a parótida esquerda e direita.

Tabela 7: Dose média recebida pela parótida esquerda

PARÓTIDA ESQ	CT1	CT2	VARIAÇÃO
3D	53,37 Gy	52,73 Gy	-1,2 %
VMAT	41,70 Gy	45,62 Gy	8,6 %

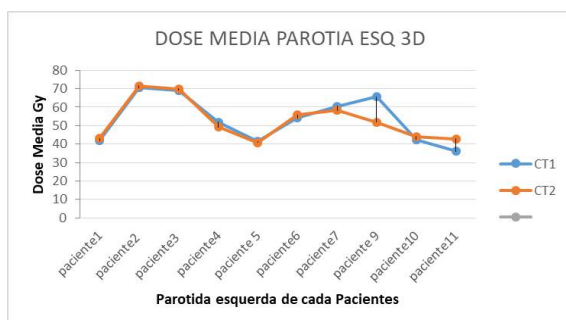
Tabela 8: Dose média recebida pela parótida direita

PARÓTIDA DIR	CT1	CT2	VARIAÇÃO
3D	48,99 Gy	49,99 Gy	2,0 %
VMAT	44,87 Gy	43,52 Gy	-3 %

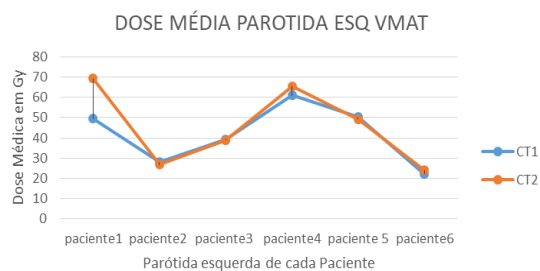
A diferença maior é apresentada na dose média recebida pela parótida esquerda comparando o VMAT com o 3D. Essa diferença é de -13,4 %. No 3D a média da dose é de 52,73 Gy e no VMAT é de 45,65 Gy, na segunda tomografia.

Na parótida direita a diferença apresentada é de -12,9 % no VMAT em relação ao 3D. Na segunda CT a média da dose média recebida foi de 49,99 Gy no 3D, e de 43,52 Gy no VMAT, como mostrado nas Figuras 20a, 20b, 20c e 20d.

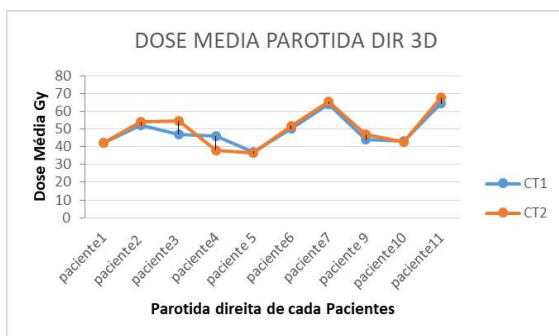
Figura 20 – (a) Dose média na parótida esq no 3D; (b) Dose média na parótida esq no VMAT; (c) Dose média na parótida dir no 3D e (d) Dose média na parótida dir no VMAT



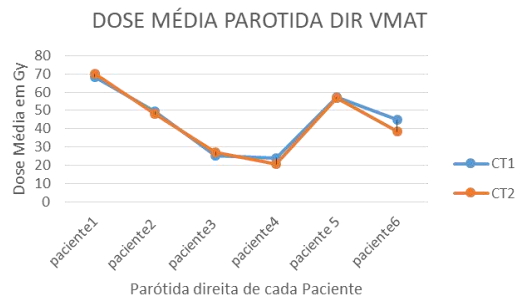
(a)



(b)



(c)

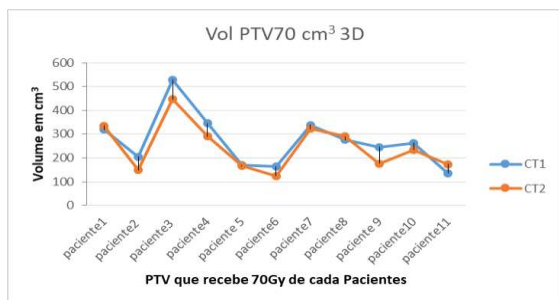


(d)

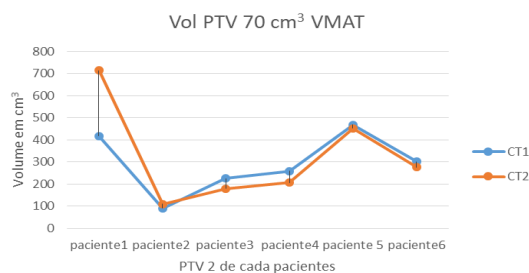
- PTV

Outro volume analisado foi o PTV 70, isto é, o volume do PTV que vai receber a dose 70 Gy. Esse é o volume tratado na segunda fase, é um volume reduzido da lesão tratada com 50 Gy. No planejamento 3D, houve uma redução do novo PTV 70, quando desenhado na segunda CT, enquanto que, no planejamento com VMAT, a segunda tomografia, apresentou um aumento no volume do PTV 70 como mostrado na Figuras 17 e na Tabela 9.

Figura 17 – (a) Variação do volume do PTV70 no 3D e (b) Variação do volume do PTV 70 no VMAT.



(a)



(b)

Tabela 9: Variação média do volume do PTV70 nas técnicas 3D e VMAT

PTV70	CT1	CT2	VARIAÇÃO
3D	271,61 cm ³	246,25 cm ³	-9,3 %
VMAT	293,57 cm ³	322,55 cm ³	9 %

Ainda analisando o PTV 70, outro parâmetro analisado foi o quanto da dose prescrita, 95 % do volume do PTV70 vai receber. O ideal é que o volume receba pelo menos 95 % da dose, portanto seria 6650 cGy de 7000 cGy. Estes resultados estão mostrados na Figura 18 e na Tabela 10.

Figura 18 – (a): 95 % do volume PTV recebendo 95 % da dose no 3D e (b) 95 % do vol PTV recebendo 95% da dose no VMAT.

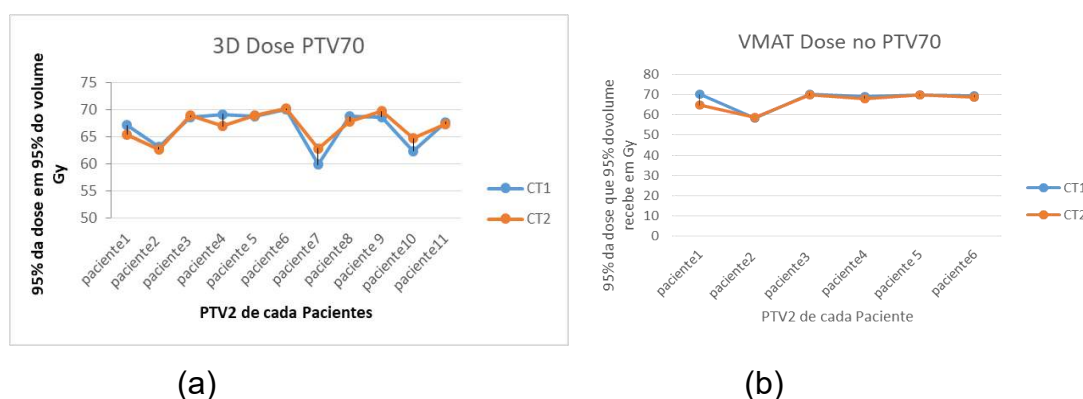


Tabela 10: Porcentagem de dose recebida por 95% do volume

% de dose onde 95 % do volume está recebendo	CT1	CT2	VARIAÇÃO
3D	95,3 %	95,5 %	0,21 %
VMAT	96,9 %	95,1 %	-1,8 %

A diferença de dose em que 95% do volume do PTV 70 está recebendo até 95% da dose entre o VMAT e o 3D é de apenas -0,37 %.

- Medula

Danos na medula espinhal pela radiação são uma das complicações mais temidas na prática clínica de radioterapia. Os radio oncologistas estão sempre preocupados com a dose na coluna. Dentre os fatores de tolerância

que são considerados, está a dose total, a dose por fração e o comprimento (volume) ou o segmento da medula irradiado.

Existem muitos relatórios publicados que indicam dose até 45-50 Gy em 1,8-2,0 Gy por fração que é a região de dose sensível da curva de resposta da dose. Desta forma sugere que a dose por fração seja até 200 cGy e o risco de dano neurológico permanente é muito baixo com doses inferiores a 45-50 Gy na medula **(28)**.

A medula foi avaliada quanto a dose máxima recebida, pois o limite de dose da medula deve ser analisado quanto a dose pontual máxima recebida, ou até mesmo quanto 1 % do volume da medula está recebendo de dose.

Houve um pequeno aumento da dose na medula quando replanejado na nova tomografia, como mostra as Figuras 19a e 19b e a Tabela 11. O planejamento com VMAT obteve menor dose máxima na medula, com uma diferença de -4,8 % entre o VMAT e ao 3D.

Figura 19 – (a) Dose máxima recebida pela medula no 3D e (b) Dose máxima recebida pela medula no VMAT

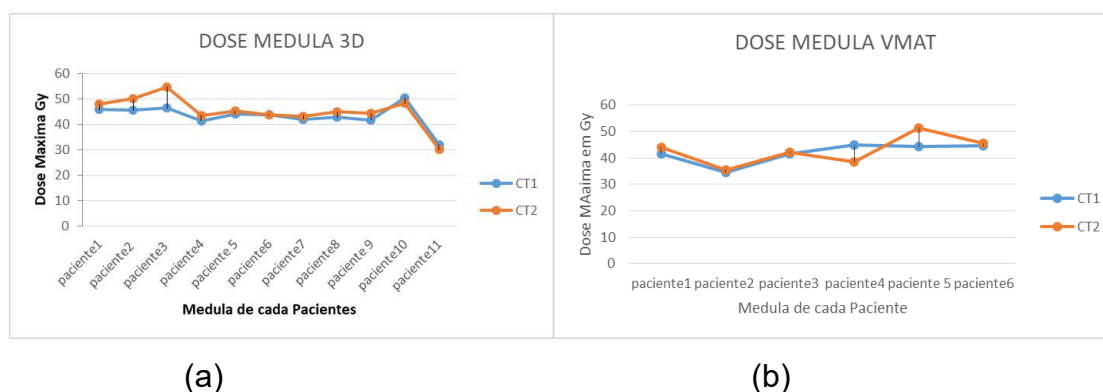


Tabela 11: Dose máxima recebida pela medula

MEDULA	CT1	CT2	VARIAÇÃO
3D	43,22 Gy	45,05 Gy	4,1 %
VMAT	41,88 Gy	42,87 Gy	2,3 %

- Unidade Monitora

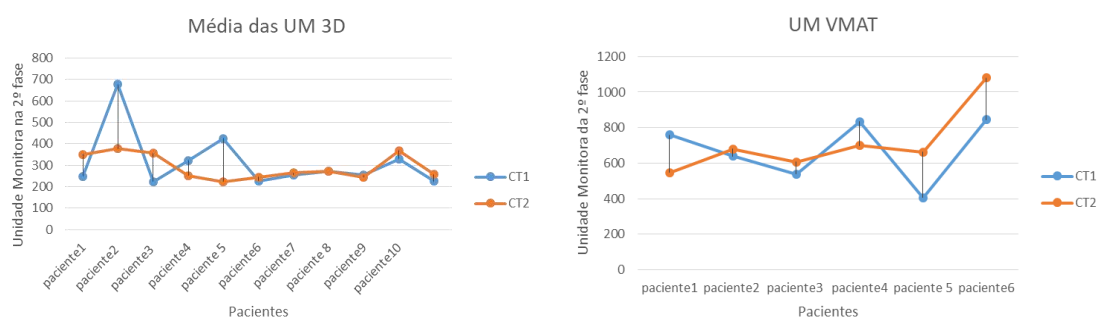
A entrega do tratamento está associada a configuração do paciente, cálculo da dose e distribuição da dose. Todos esses parâmetros são monitorados e mantidos em estreita tolerância para atingir a precisão geral. O cálculo da dose por unidade de monitor no ponto de cálculo é essencial para garantir a administração precisa da dose.

O cálculo baseado em computador é necessário para técnicas avançadas, como radioterapia conformada 3D e radioterapia modulada por intensidade, etc. Isso é realizado por entregar a dose de radiação adequada com precisão para o tumor com meticoloso planejamento computadorizado no Sistema de planejamento de tratamento **(29)**.

Um fator também considerado foi a quantidade de unidade monitora (UM) aplicada em cada fase do tratamento, mostrado nas figuras 21a, 21b e Tabela 12.

A unidade monitora é um valor calculado para ser aplicado no acelerador para entregar a dose desejada a partir da dose prescrita e dados como tamanho de campo, profundidade do tratamento e energia do feixe.

Figura 21 - (a) UM aplicado no 3D; (b) UM aplicado no VMAT.



(a)

(b)

Tabela 12: Quantidade média de unidades monitoras

UM	CT1	CT2	VARIAÇÃO
3D	314,36 UM	292,02 UM	-7 %
VMAT	670,82 UM	712,51 /um	5,8 %

Outra avaliação feita foi aplicar o plano de segunda fase feito na primeira tomografia, na segunda tomografia, isto é, copiar o planejamento da primeira tomografia e colar na segunda tomografia. Isso permite analisar como seria esse plano aplicado na nova aquisição de imagem, com as diferenças de volumes e alterações ocorridas ao longo do tratamento.

A ideia é observar como seria a distribuição da dose no paciente (que foi planejada no início do tratamento) considerando que a tomografia não foi refeita.

Essa dose estaria sendo aplicada da mesma forma, e com o acúmulo da dose ao longo do tratamento, alterações foram verificadas.

Então se não fosse feito um novo planejamento, essa dose seria entregue ao paciente com essas alterações de volumes apresentados nessa nova aquisição de imagem.

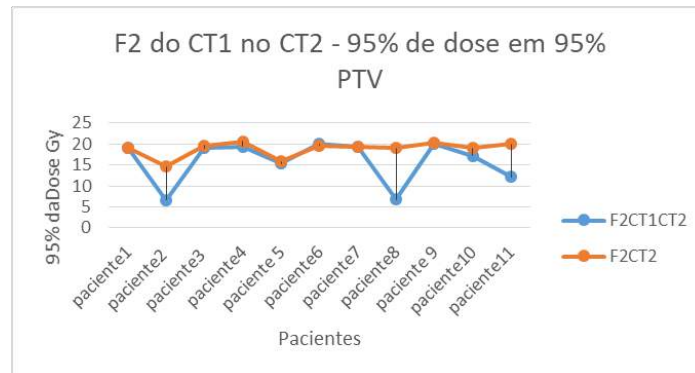
Na segunda fase a dose aplicada é de 2000 cGy, isto é, 10 frações de 200 cGy por dia. A técnica utilizada para a comparação foi o 3D.

Foram comparados 95 % dose que cobre 95 % do volume do PTV70 (é o PTV que recebe 20 Gy nessa fase, completando 70 Gy). A comparação é da segunda fase na CT1 (F2CT1) com a segunda fase da CT2 (F2CT2), mas com o mesmo plano aplicado na segunda fase da CT1 como mostrado na Figura 22 e Tabela 13.

Tabela 13: 95 % dose que cobre 95 % do volume do PTV70

95% dose/95%Vol	F2CT1 na CT2	F2CT2	VARIAÇÃO
3D	15,92 Gy	18,81 Gy	15,40 %

Figura 22 - Dose da F2CT1 na CT2 e dose F2 na CT2 no 3D

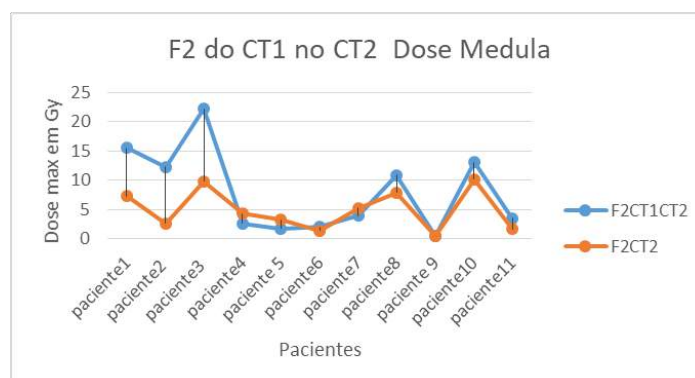


A dose máxima na medula foi avaliada, conforme a Figura 23 e na Tabela 14.

Tabela 14: Dose máxima na medula

Medula	F2CT1 na CT2	F2CT2	VARIAÇÃO
3D	8,02 Gy	4,91 Gy	-38,80 %

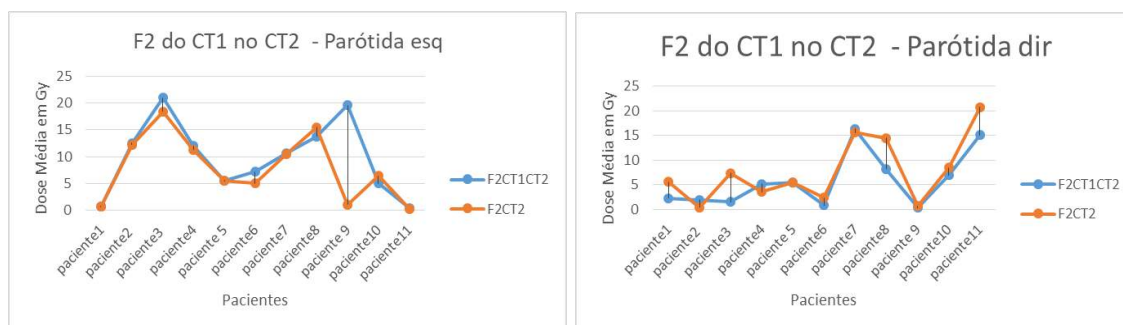
Figura 23 - Dose na medula da F2CT1 na CT2 e dose F2 na CT2 no 3D



A dose média recebida nas parótidas também foi analisada. Apresentado nas Figuras 24a, 24b e Tabela 15.

Tabela 15: Dose média recebida nas parótidas

3D	F2CT1 na CT2	F2CT2	VARIAÇÃO
Parótida Esq	9,85 Gy	7,91 Gy	-19,70 %
Parótida Dir	5,86 Gy	7,73 Gy	24 %

Figura 24 - (a) Dose média na parótida esquerda no 3D e (b) Dose média na parótida direita no 3D

(a)

(b)

Discussão

A redução do DLL na região cervical dos pacientes, foi observado em todos os pacientes.

Foi constatado que houve uma redução de até 3 cm em 20 dias de tratamento. Essa redução pode ser confirmada com uma nova tomografia feita após o vigésimo dia de tratamento.

As reações à radiação podem se desenvolver na pele e, principalmente, na mucosa orofaríngea durante o curso da radioterapia. Podendo causar dor e desconforto durante a deglutição e, conseqüentemente, uma ingestão oral insuficiente. A toxicidade sofrida pela mucosa resulta em baixa ingestão nutricional prolongada. O resultado final é refletido na perda de peso sofrida pelo paciente.

Esse resultado é esperado, pois alguns estudos já demonstraram essas evidências.

A perda de peso durante a radioterapia para câncer de cabeça e pescoço é uma ocorrência bem conhecida. Beaver et al. **(30)**, estudaram a incidência de perda de peso durante o tratamento, e observou que houve uma perda maior que 5 Kg em 32,7% dos pacientes avaliados.

A taxa de colocação de sonda para alimentação profilática foi de 32% em seu estudo. Os pacientes com maior probabilidade de sofrer perda de peso severa, incluíam aqueles com tumores de nasofaringe e base da língua, aqueles tratados quimioterapia e radioterapia concomitante, e aqueles com perda de peso severa antes do início tratamento.

No estudo de Lees **(31)** 57% dos pacientes perderam peso no início do tratamento. Foi relatado uma perda média de peso de 6,5 kg, equivalente a aproximadamente 10% do peso corporal.

Em resumo, o paciente com câncer de cabeça e pescoço encontra-se em estado de desnutrição prolongada antes do diagnóstico. O tratamento contra o câncer, especialmente a radioterapia, resulta em mucosite, reação cutânea, alteração do paladar e redução da secreção salivar. Todos esses fatores somam-se à dificuldade em manter a nutrição e o peso corporal **(32)**.

- Parótida

As glândulas parótidas irradiadas tipicamente encolhem durante a radioterapia, provavelmente devido à perda de células.

Com base em tomografias computadorizadas semanais de 15 pacientes, Robar et al. **(33)** relataram pouca mudança na posição da glândula parótida medial durante a radioterapia. No entanto, as bordas laterais encolheram, em média, aproximadamente 1 mm por semana durante o tratamento com radiação (deslocamentos médios de 4-6 mm durante o curso da radioterapia), resultando na diminuição da preservação da glândula.

Nesse trabalho a parótida apresentou grande redução no volume, com redução de 27 % e 30 %, na parótida direita e esquerda, respectivamente, com a técnica 3D. Da mesma forma, houve redução de 10 % e 15 % nas respectivas parótidas com o VMAT.

Na radioterapia de cânceres de cabeça e pescoço, embora o mecanismo de detalhe da xerostomia induzida por radiação não seja totalmente conhecido,

entende-se que a alta dose de radiação nas glândulas salivares causa perda e atrofia de células acinares e grânulos.

Como as parótidas estão inclusas no campo de radiação, a dose de tratamento afetou as glândulas, diminuindo assim seu volume **(34)**.

As parótidas também mostram um melhor resultado no planejamento com VMAT. Na parótida esquerda a variação da dose média aumentou na segunda CT em 8,6 % no VMAT e apresentou uma diminuição de 1,2 % no 3D.

Apesar da diminuição na variação da dose apresentada no 3D, o VMAT se mostra melhor na dose média, ou seja, a diferença entre a dose média que a parótida recebe no VMAT e a dose média que recebe no 3D é de 13,4 % a menos. Essa diferença é bem próxima na parótida direita.

No 3D a variação da dose média foi observado um aumento de 2 % entre a CT1 e na nova CT de planejamento. Já o VMAT apresentou uma diminuição da dose média com variação de 3 % a menos, quando comparado a CT1 com a CT2.

A diferença encontrada comparando-se a dose média observada na primeira tomografia com a segunda tomografia entre o VMAT e o 3D é de 12,9 % a menos, isto é, a dose média que a parótida recebe na técnica 3D é maior do que aquela recebida quando planejado com VMAT.

Essa diferença apresentada explica porque a parótida mostrou uma redução maior no volume (entre 27 % e 30%) quando planejado com a técnica 3D, pois nessa técnica a parótida recebe uma dose média maior.

- PTV

Alguns pacientes que tratam com radioterapia câncer de cabeça e pescoço terão mudanças anatômicas significativas durante o curso do tratamento, incluindo redução de tumores primários ou massas nodais, resolução de alterações como edema pós-operatórios e alterações no hábito corporal, geralmente apresentando perda de peso.

Avaliando a distribuição da dose e as alterações encontradas com a repetição da tomografia para planejar a segunda fase (CT2), verificou-se que no PTV70 houve uma redução no seu volume com a técnica 3D em 9,3 %, essa redução é notada comparando o volume desenhado na tomografia de

planejamento antes do início do tratamento, com a tomografia feita no vigésimo dia de tratamento, considerando assim as alterações ocorridas ao longo do tratamento com a entrega de dose na área irradiada.

Na avaliação da cobertura da dose em seu volume, observou-se que 95 % do seu volume era coberto com 95,5 % da dose.

Na CT1 (tomografia feita no início do tratamento, para planejar a primeira e a segunda fase) a cobertura em 95 % do volume do PTV70 foi de 95,3 %, comparando com a distribuição de dose com a repetição do exame, tivemos uma variação 0,21 % de dose a mais cobrindo a lesão.

Na técnica VMAT houve um aumento no volume do PTV70, com uma variação de 9 % verificado na segunda tomografia.

Avaliando a cobertura de 95 % do volume do PTV70, observou-se que ele recebe 95,14 % da dose. Quando comparado com a primeira tomografia obtida, percebemos uma pequena diminuição na cobertura, que foi de 96,9 % na primeira CT.

O delineamento preciso dos volumes é uma etapa crucial no tratamento de radioterapia. Dentro do processo de planejamento da radioterapia, o delineamento do volume é a tarefa mais demorada para os médicos, pois cada vez mais depende do registro e da interpretação da imagem multimodal.

A variabilidade do observador no delineamento de volume está bem documentada em radiação oncológica **(35)**. Essa variação pode ter implicações para o paciente em termos de taxas de cura e toxicidades do tratamento, mas também para comparações de planos de radioterapia. Os histogramas de dose volume (DVHs) podem ser afetados pela variabilidade no delineamento de volume.

Existem vários estudos avaliando a variabilidade do inter observador no delineamento do volume de radioterapia. No entanto, eles são altamente variáveis com diferentes números de observadores, conjuntos de dados, métricas de comparação e uso de testes estatísticos. A comparação entre os estudos é, portanto, difícil e não existe uma metodologia padrão aceita **(36)**.

- Medula

Um órgão de risco limitador de dose crucial para radioterapia de cabeça e pescoço é a medula espinhal.

Com equipamentos e técnicas modernas de radioterapia, a toxicidade na medula grave na forma de mielite transversa é extremamente rara. No entanto, a mielite transversa (uma inflamação na medula espinhal, em toda sua largura transversal) é catastrófica bloqueando a transmissão dos impulsos nervosos que vão para cima e para baixo da medula. Por isso a medula é tratada com grande respeito durante o planejamento; restrições de dose conservadoras são dadas a maior prioridade no cálculo do sistema de planejamento de tratamento **(37)**.

A dose máxima na medula no 3D apresentou um aumento médio de 4,1 % comparando a dose na segunda fase da CT1 e a dose na segunda fase da CT2, e no VMAT um aumento de 2,3 % com a mesma comparação.

No entanto, ao analisar o valor das doses máximas no planejamento com VMAT, foi alcançado uma dose máxima de 42,87 Gy comparado com a dose de 45,05 Gy no 3D. O planejamento de intensidade modulada reduz a dose máxima na medula em 4,8 % em relação a técnica conformacional.

Devido à sua capacidade de se conformar firmemente ao PTV, VMAT é capaz de reduzir significativamente a dose nos órgãos de risco que se encontra perto do volume de tratamento, o que por sua vez levou a vários estudos **(38)** clínicos que mostram a correlação desta redução da dose com a redução em toxicidades agudas experimentadas em pacientes submetidos à radioterapia para cabeça e o pescoço e, portanto, uma melhor qualidade de vida.

- Análise de planos

Outra interessante comparação seria aplicar o planejamento da segunda fase da primeira tomografia (CT1), na segunda tomografia (CT2), mantendo os mesmos parâmetros usados na CT1 para planejar os volumes desenhados nessa tomografia e verificar como seria manter os mesmos parâmetros, mas agora com as alterações de volumes identificadas na nova aquisição de imagem.

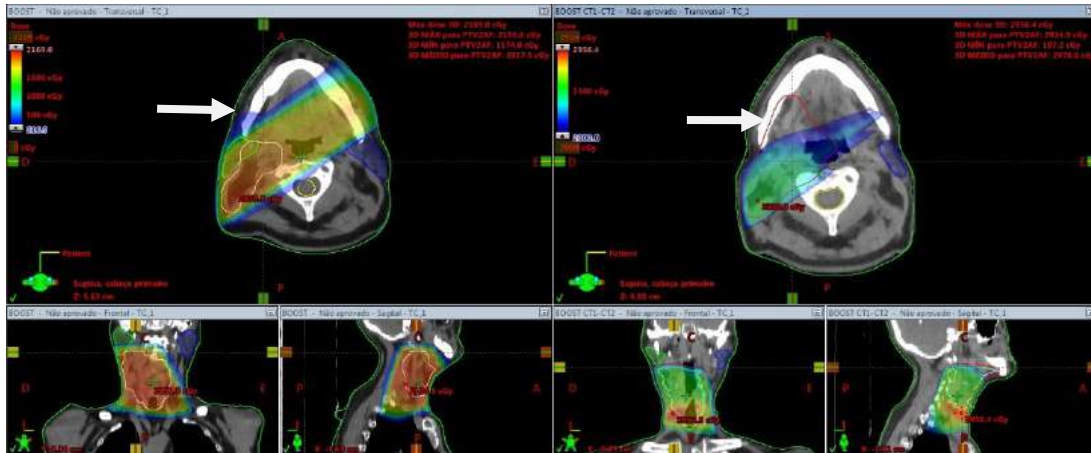
Com o VMAT não foi possível fazer essa comparação, pois o software Mònaco, não exporta o plano calculado sobre a nova aquisição de imagem, ele exporta somente o plano com o tamanho de campo, angulações dos arcos e energia do feixe. Para visualizar a dose seria necessário recalculá-lo novamente. Mas ao fazer isso, será alterado todo o plano original, pois ele irá considerar os novos volumes e vai modular a entrega de dose e otimizar sobre as novas modificações.

Já com a técnica 3D foi possível aplicar o plano da segunda fase da primeira tomografia, no novo exame. Porém, a exportação é somente dos campos, com a conformação das lâminas (MLC) nos volumes registrados na primeira tomografia, os pesos e energia, sendo necessário aplicar um novo cálculo. Dessa forma foi possível verificar como os novos volumes estariam sendo tratados se tivesse um planejamento conformado nos volumes apresentados na primeira aquisição de imagem.

A diferença é que nesse novo cálculo, o software não irá considerar o DLL antigo, pois ao aplicar o plano anterior na nova tomografia, o software mantém os parâmetros, mas exige um novo cálculo. Assim ele irá calcular a dose no novo DLL, corrigindo assim a quantidade de dose entregue.

Fazendo essa comparação pode-se perceber as diferenças dos desenhos feitos pelo médico. Em alguns pacientes o volume do PTV da segunda fase foi aumentado ou diminuído na nova imagem. Outras diferenças são as angulações de entradas de campo aplicadas no planejamento pelo físico, como mostrado nas figuras 25, 26, 27 e 28.

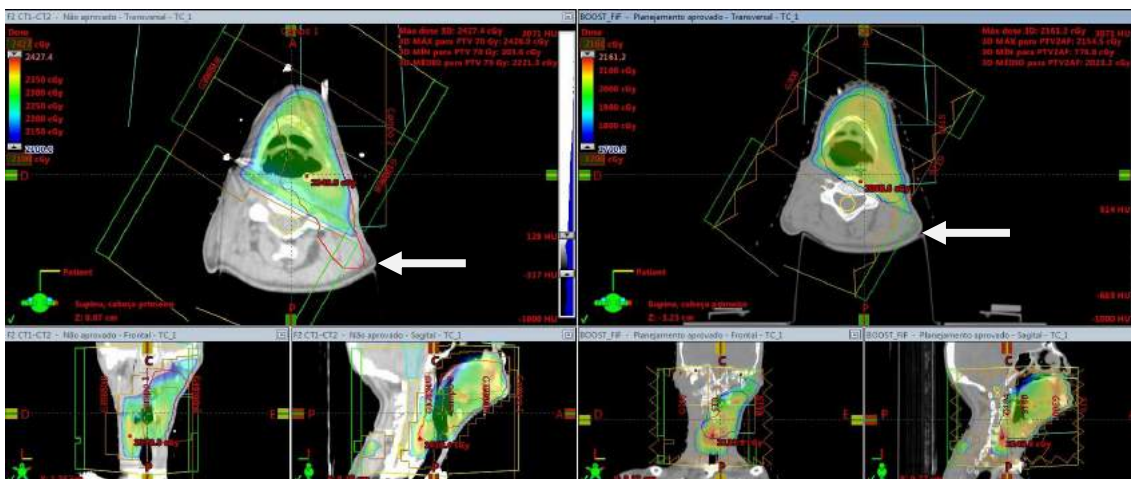
Figura 25: Diferença no volume do PTV – o novo volume desenhado é maior (desenho da direita) do que o volume anterior



Na figura 25 vemos que o novo volume desenhado (imagem da direita) é maior do que o primeiro volume desenhado, alteração ocorrida provavelmente por ter sido desenhado por outro médico, com outra visão clínica, ou a nova tomografia favoreceu uma melhor visualização da lesão.

Dessa forma se mantivesse o primeiro planejamento, o PTV estaria descoberto com a dose de prescrição.

Figura 26: Diferença no volume do PTV – o novo volume desenhado é maior (desenho da esquerda) do que o volume anterior



Na figura 26 o novo volume é prolongado na parte inferior, o profissional que fez o novo delineamento (39), decidiu englobar um volume maior para cobrir uma área com possível evolução da doença, como consequência, faltaria dose na porção inferior se não fosse replanejado.

Figura 27: Pequena modificação na angulação do novo plano para melhorar a cobertura



Na figura 27 percebemos a necessidade de uma modificação no novo plano para melhorar a cobertura do novo volume. No novo planejamento houve a necessidade de entrar com campos com uma leve diferença na angulação (indicada pelas setas). Alterando essas angulações, conseguimos melhorar a cobertura da dose no volume da lesão, e ao mesmo tempo conseguir tirar a medula do campo irradiado, diminuindo assim a dose recebida pela medula.

Figura 28: Inclusão de novo volume (imagens da esquerda) pelo médico na nova tomografia



Nessa figura 28, o médico achou necessário incluir um novo volume ao analisar a nova aquisição de imagem para planejar a segunda fase. Volume que não foi incluído na primeira avaliação do tratamento. Considerando o novo volume, caso a tomografia não fosse refeita, a lesão estaria sub-tratada.

Conclusão

A repetição das imagens de CT e replanejamento na segunda fase da radioterapia ajudam a garantir doses adequadas para volumes alvo e doses seguras para estruturas normais para pacientes que identificaram clinicamente alterações anatômicas durante o curso do tratamento (40). As principais conclusões desta investigação estão relacionadas às mudanças dosimétricas que foram observadas sem o replanejamento da segunda fase (41).

Com o replanejamento, os médicos foram capazes de limitar com segurança as doses aos tecidos normais e manter as doses adequadas para os volumes-alvo.

Os casos apresentados, são casos reais analisados dentro da rotina normal da clínica, onde trabalham diferentes radio oncologistas e físicos

médicos. Dentro dessa realidade diferentes profissionais trabalharam em cada caso. Isto significa quem nem sempre o mesmo médico desenhou o paciente e nem o mesmo físico planejou a primeira fase ou a segunda fase.

Os profissionais (médicos e físicos) se formaram em diferentes escolas, dessa forma utilizam diferentes técnicas de delineamentos e de planejamentos, mas trabalhando dentro do protocolo.

O trabalho mostrou diferenças de dose nas estruturas, relativamente pequenas.

O paciente tem uma perda da massa, seja no volume de tratamento ou emagrecendo. Sendo isso um fator importante na aquisição de uma nova tomografia para considerar os novos volumes.

Houve uma redução significativa nas parótidas, uma diminuição por volta de 20%.

Comparando as duas técnicas, o 3D mostrou uma entrega de dose maior na medula e parótidas. Portanto, a melhor opção no tratamento de cabeça e pescoço é a técnica do VMAT**(42)**, que apresenta uma menor dose nos órgãos e uma melhor distribuição de dose no PTV.

Isso nos leva a desenvolver um protocolo de recomendação para a necessidade de realizar uma segunda tomografia durante o tratamento de cabeça e pescoço **(43)**.

O julgamento clínico desempenha o papel mais importante na determinação da necessidade de uma nova tomografia computadorizada. Estudos em andamento ajudarão a identificar fatores preditivos específicos que podem identificar a necessidade de nova imagem e replanejamento

Repetir as imagens de tomografia e replanear durante o curso do tratamento para pacientes selecionados com câncer de cabeça e pescoço é essencial para identificar mudanças dosimétricas e garantir doses adequadas para o volumes-alvo e doses seguras para tecidos normais **(44)**.

Futuro estudos prospectivos com tamanhos de amostra maiores ajudarão a determinar mais critérios para repetição de imagens de CT e replanejamento para pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

Referências Bibliográficas

1. Estimativa 2020 – Incidência de câncer no Brasil – ministério da saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
2. Abbas, Z., & Rehman, S. (2018). An Overview of Cancer Treatment Modalities. *Neoplasms*. doi:10.5772/intechopen.76558
3. Alison M. Rose-Ped, BS Lisa A. Bellm, MIM Joel B. Epstein, DMD, MSD Andy Trotti, MD Clement Gwede, PhD, MPH, RN Henry J. Fuchs, MD. Complications of Radiation Therapy for Head and Neck Cancers. *Cancer Nursing™*, Vol. 25, No. 6, 2002
4. Wescott WB, Mira JS, Starcke EN, et al. Alterations in whole saliva flow rate induced by fractionated radiotherapy. *Am J Roentgenol* 1978; 130:145-9.
5. Jham, B. C., & da Silva Freire, A. R. (2006). Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 72(5), 704–708. doi:10.1016/s1808-8694(15)31029-6
6. Kenneth L. Mossman, PhD (1994). Frequent Short-Term Oral Complications of Head and Neck Radiotherapy. *ENT Journal* Vol 73, Number 5; 316-320
7. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS: Long-term results of RTOG 91–11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31:845–852.

8. Michelle L. Brown¹ · Christoph Glanzmann¹ · Gerhard Huber² · Marius Bredell³ · Tamara Rordorf⁴ · Gabriela Studer¹. IMRT/VMAT for malignancies in the head-and-neck region. 15 June 2016SpringerLink with Open Access
9. ICRU 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT): contents. Oxford University Press. J ICRU 2010, 10:NP.
10. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S3–9.
11. Barker, J. L., Garden, A. S., Ang, K. K., O'Daniel, J. C., Wang, H., Court, L. E., ... Dong, L. (2004). Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 59(4), 960–970.
12. The Royal College of Radiologists (RCR) has updated guidance on Radiotherapy Dose Fractionation. (2019)
13. Wu, Q., Chi, Y., Chen, P. Y., Krauss, D. J., Yan, D., & Martinez, A. (2009). Adaptive Replanning Strategies Accounting for Shrinkage in Head and Neck IMRT. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 75(3), 924–932.
14. Benhdech, Y., Beaumont, S., Guédon, J., & Crespín, S. (2011). Dosimetric quality control of Eclipse treatment planning system using pelvic digital test object. *Medical Imaging 2011: Physics of Medical Imaging*.

15. Clements, M., Schupp, N., Tattersall, M., Brown, A., & Larson, R. (2018). Monaco treatment planning system tools and optimization processes. *Medical Dosimetry*, 43(2), 106-117
16. ICRU. Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements. Bethesda, MD, 1999.
17. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109-22. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-y. PMID: 2032882.
18. Jackson A, Yorke E. NTCP and TCP for treatment planning. in: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center A practical guide to intensity-modulated radiation therapy. Medical Physics Publishers, Madison, WI 2003: 185-220.
19. Fogliata, A., Nicolini, G., Vanetti, E., Clivio, A., & Cozzi, L. (2006). Dosimetric validation of the anisotropic analytical algorithm for photon dose calculation: fundamental characterization in water. *Physics in Medicine and Biology*, 51(6), 1421–1438. doi:10.1088/0031-9155/51/6/004
20. Ellefson, Steven & Culberson, Wes & Bednarz, Bryan & DeWerd, Larry & Bayouth, John. (2017). An analysis of the ArcCHECK-MR diode array's performance for ViewRay quality assurance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 18. 161-171. 10.1002/acm2.12107.
21. Nelms, B. E., Opp, D., Robinson, J., Wolf, T. K., Zhang, G., Moros, E., & Feygelman, V. (2012). VMAT QA: Measurement-guided 4D dose reconstruction on a patient. *Medical Physics*, 39(7Part1), 4228–4238. doi:10.1118/1.4729709

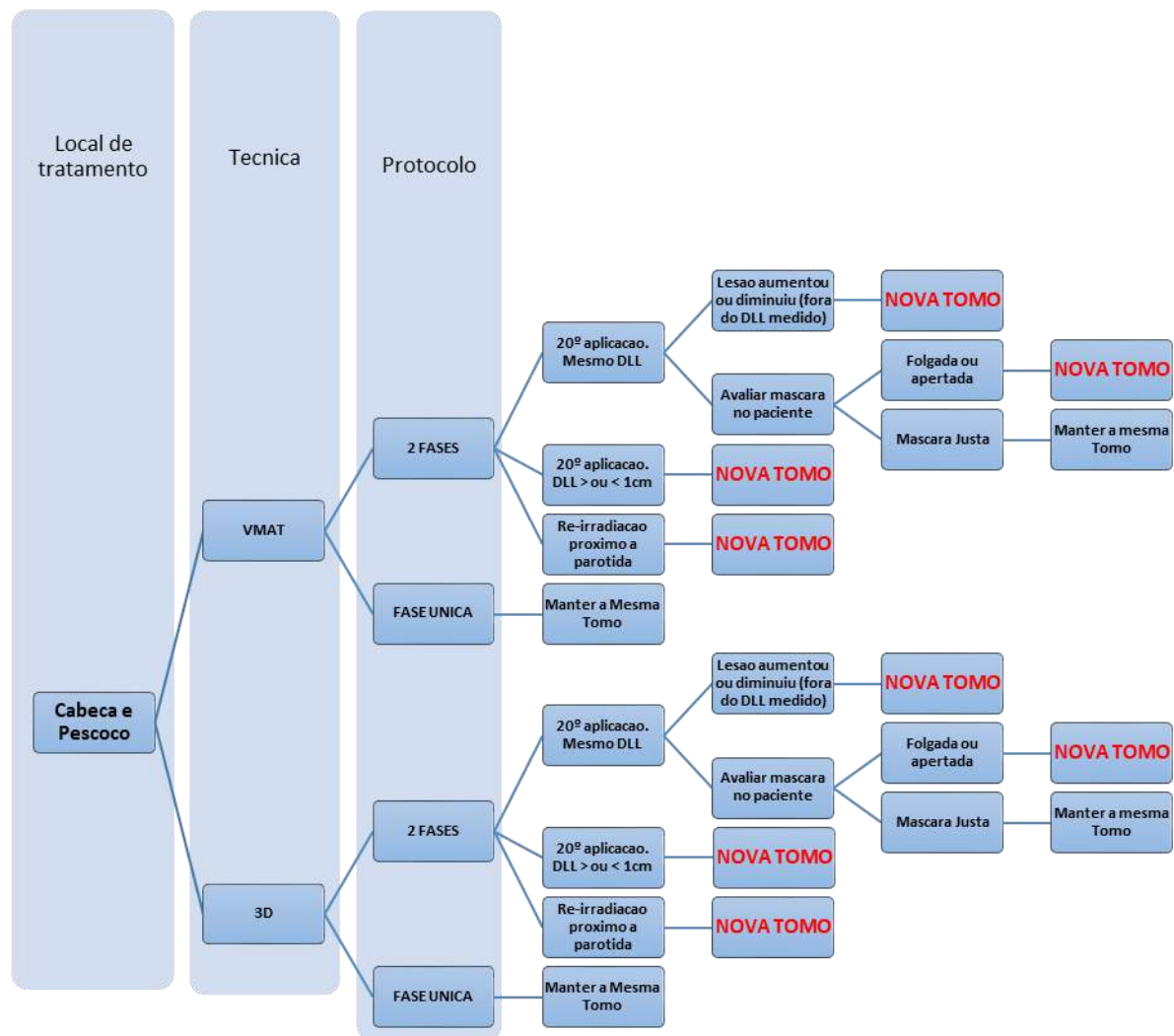
22. Mhatre, Vaibhav. (2017). Evaluation of ArcCHECK SNC Machine QA tool for Modern Linear Accelerator Vaibhav R Mhatre, Parimal T Patwe Department of Radiation Oncology, Sir HN RF Hospital and Research Centre, Mumbai, India Received November 02, 2016; Revised June 25, 2017; Accepted September 15, 2017; Published Online October 15, 2017. Evaluation of ArcCHECK SNC Machine QA tool for Modern Linear Accelerator. 5. 10.14319/ijcto.51.11.
23. Jin, X., Yan, H., Han, C., Zhou, Y., Yi, J., & Xie, C. (2015). Correlation between gamma index passing rate and clinical dosimetric difference for pre-treatment 2D and 3D volumetric modulated arc therapy dosimetric verification. *The British Journal of Radiology*, 88(1047), 20140577. doi:10.1259/bjr.20140577
24. Aristophanous, M., Suh, Y., Chi, P. C., Whittlesey, L. J., LaNeave, S., & Martel, M. K. (2016). Initial clinical experience with ArcCHECK for IMRT/VMAT QA. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(5), 20–33. doi:10.1120/jacmp.v17i5.6118
25. Barker, J. L., Garden, A. S., Ang, K. K., O'Daniel, J. C., Wang, H., Court, L. E., Dong, L. (2004). Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 59(4), 960–970.
26. Stramandinoli-Zanicotti, R.T.; Sassi, L.M.; Schussel, J.L.; Torres, M.F.; Funchal, M.; Smaniotto, G.H.; Dissenha, J.L.; Carvalho, A.L. Effect of fractionated radiotherapy on the parotid gland: An experimental study in Brazilian minipigs. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2013, 17, 163–167.
27. Jasmer, K. J., Gilman, K. E., Muñoz Forti, K., Weisman, G. A., & Limesand, K. H. (2020). Radiation-Induced Salivary Gland Dysfunction: Mechanisms, Therapeutics and Future Directions. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 4095

28. Anusheel M, Prabhakar R, Mohanti BK. (2006). Radiation injury to the spinal cord in head and neck cancers: does field arrangement have a role. *J Cancer Res Ther.* 2006 Apr-Jun;2(2):65-7
29. Athiyaman Mayivaganan, Hemalatha Athiyaman, Arun Chougule, H.S Kumar (2017). Verification of Monitor Unit Calculations for Eclipse Treatment Planning System by in-House Developed Spreadsheet. *Iran J Med Phys*, Vol. 15, No. 2
30. Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, and Myers JN: Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125, 645–648, 2001.
31. Lees J: Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care* 8, 133–136, 1999.
32. Munshi, A., Pandey, M. B., Durga, T., Pandey, K. C., Bahadur, S., & Mohanti, B. K. (2003). Weight Loss During Radiotherapy for Head and Neck Malignancies: What Factors Impact It? *Nutrition and Cancer*, 47(2), 136–140. doi:10.1207/s15327914nc4702_5.
33. Robar JL, Day A, Clancey J, et al. Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1121–1130
34. Wu, V. W. C., & Leung, K. Y. (2019). A Review on the Assessment of Radiation Induced Salivary Gland Damage After Radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, 9.
35. Weiss E, Hess CF. The impact of gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) definition on the total accuracy in radiotherapy theoretical aspects and practical experiences. *Strahlen Onkol* 2003;179:21–30

36. Aristophanous, M., Suh, Y., Chi, P. C., Whittlesey, L. J., LaNeave, S., & Martel, M. K. (2016). Initial clinical experience with ArcCHECK for IMRT/VMAT QA. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(5), 20–33. doi:10.1120/jacmp.v17i5.6118.
37. Noble, D. J., Yeap, P.-L., Seah, S. Y. K., Harrison, K., Shelley, L. E. A., Romanchikova, M., ... Burnet, N. G. (2018). Anatomical change during radiotherapy for head and neck cancer, and its effect on delivered dose to the spinal cord. *Radiotherapy and Oncology*.
38. Nutting, C. M., Morden, J. P., Harrington, K. J., Urbano, T. G., Bhide, S. A., Clark, C., ... Hall, E. (2011). Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 12(2), 127–136.
39. Vinod, S. K., Jameson, M. G., Min, M., & Holloway, L. C. (2016). Uncertainties in volume delineation in radiation oncology: A systematic review and recommendations for future studies. *Radiotherapy and Oncology*, 121(2), 169–179.
40. Johnston, M.; Clifford, S.; Bromley, R.; et al. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: A planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clin. Oncol.* 23:503–11; 2011
41. Maurizio P, Fulvio I.M.F., Roberta Castagna, Santa Bambace, Giorgio Pili, Francesco Tramacere, Donatella Russo, Maria Carmen F.V. et al. Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Locally Advanced (Stage II And Worse) Head And Neck Cancer: Dosimetric And CLinical Evaluation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 66, No. 4, pp. 1036–1043, 2006

42. Michelle L. Brown¹ · Christoph Glanzmann¹ · Gerhard Huber² · Marius Bredell³ · Tamara Rordorf⁴ · Gabriela Studer¹. IMRT/VMAT for malignancies in the head-and-neck region. 15 June 2016SpringerLink with Open Access
43. Anna Merlotti, Daniela Alterio, Ricardo Vigna-Taglianti, Alessandro Muraglia, Luciana Lastrucci, Roberto Manzo, Giuseppina Gambaro, Orietta Caspiani, Francesco Micciche, Francesco Deodato, Stefano Pergolizzi, Pierfrancesco Franco, Renzo Corvo, Elvio G Russi and Giuseppe Sanguineti. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group. Merlotti et al. Radiation Oncology (2014) 9:264
44. Howard E. Morgan and David J. Sher. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. Morgan and Sher Cancers of the Head & Neck (2020) 5:1

Apêndice – Protocolo



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone (11) 2810-1570 ou (11) 2810-1572
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://mprofissional.ipen.br>

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento Econômico do Governo do Estado de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) do Governo Federal.