



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA – POSGRAP

NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA – NPGFI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA DOSE DE RADIAÇÃO ABSORVIDA EM DIFERENTES
ESTRUTURAS CARDÍACAS: COMPARAÇÃO DE TÉCNICAS DE TRATAMENTO
RADIOTERÁPICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

LAILA GALVÃO ALMEIDA

Orientadora: Prof^a. Dra. Ana Figueiredo Maia

LAILA GALVÃO ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DA DOSE DE RADIAÇÃO ABSORVIDA EM DIFERENTES
ESTRUTURAS CARDÍACAS: COMPARAÇÃO DE TÉCNICAS DE TRATAMENTO
RADIOTERÁPICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Figueiredo Maia

São Cristóvão – SE
Janeiro – 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela coragem para a realização deste trabalho.

Aos meus pais Fadah e Guilherme, que sempre me apoiaram, incentivando-me a cada dia e por acreditarem em mim. À Aida e às minhas irmãs, Larine, Lais e Raquel, pelo apoio de sempre.

À minha orientadora, Profa. Dra. Ana Maia, por todo apoio, disponibilidade, incentivo e pelas preciosas correções.

Ao Dr. Carlos Eduardo, cardiologista, pela participação fundamental e disposição para delinear todas as subestruturas do coração necessárias para realização deste trabalho. Além de todo acompanhamento durante a realização dos exames de angiotomografia das pacientes.

Ao Dr. Ronaldo, radio-oncologista, por sempre estar disposto a discutir os assuntos comigo e por depositar tamanha confiança em meu trabalho.

Aos Profs. Esdras dos Santos e Laélia Campos pela importante colaboração em toda análise estatística do estudo.

Ao técnico em Radiologia do Hospital Dr. Beda, Helder, pelo auxílio na aquisição das imagens de CT.

À técnica em Enfermagem, Mayara, por estar sempre a postos para me ajudar na realização dos exames.

Aos amigos de trabalho do Oncobeda, principalmente à Simone e à Dra. Andréia, por estarem juntos comigo durante todo este processo.

Ao amigo João Vinícius (John) pelas inúmeras conversas e dicas pelo Skype, que tanto contribuíram para realização do trabalho.

À minha família do Rio de Janeiro, minhas amigas Mari, Morango, Nana e Carol por todo apoio, atenção, incentivo e confiança durante todos os altos e baixos desta trajetória.

Ao meu local de trabalho, o Oncobeda, onde foi realizado este trabalho, agradeço por conceder a oportunidade e compreender a importância deste estudo.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, muito obrigada!

RESUMO

ALMEIDA, L. G. **Avaliação da dose de radiação absorvida em diferentes estruturas cardíacas: comparação de técnicas de tratamento radioterápico em pacientes com câncer de mama.** São Cristóvão: Universidade Federal de Sergipe, 2019, Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal de Sergipe, 2019

O câncer de mama é o tipo mais frequente entre mulheres. Devido à posição anatômica da mama, a radioterapia pode causar efeitos secundários aos tecidos normais adjacentes, principalmente ao coração. Estudos recentes já associam as técnicas 3D-CRT e IMRT à toxicidade cardíaca tardia. O objetivo deste trabalho é avaliar a distribuição de dose recebida pela mama e órgãos de risco, com ênfase em estruturas individuais do coração, para 2 diferentes técnicas de tratamento de radioterapia (Field-in-Field e 3D-CRT) em pacientes submetidas a cirurgia conservadora da mama esquerda por meio da comparação entre as técnicas. Foi realizada a aquisição de imagens em tomógrafo *multislice* de 64 canais sincronizado ao eletrocardiograma após injeção de meio de contraste iodado em 18 pacientes. Um radio-oncologista e um cardiologista delimitaram os contornos dos volumes alvo e das subestruturas do coração: tronco pulmonar, coração, ventrículos direito e esquerdo, átrios direito e esquerdo, artéria descendente anterior esquerda, artéria coronária direita, artéria circunflexa e aorta. Num sistema de planejamento foi realizado planos de tratamento com as técnicas 3D-CRT (3D) e Field-in-field (FiF) para cada paciente. Analisando o histograma dose-volume, os volumes para diferentes doses (V2, V5, V10, V20, V25 e V30) e as doses média e máxima recebidas por cada estrutura delimitada foram determinadas. Foram calculados as médias e respectivos desvios padrões e realizada a análise estatística (teste Wilcoxon) dos resultados. O estudo conclui que a angiotomografia consiste em uma eficaz ferramenta no auxílio para o delineamento preciso de cada subestrutura durante o processo de planejamento do tratamento. Além disso, o estudo demonstrou benefícios em relação à distribuição de dose da técnica FiF quando comparada à 3D para o tratamento radioterápico de pacientes com câncer de mama esquerda. Praticamente todas as estruturas analisadas sofreram menor irradiação com a técnica FiF em relação à 3D, sendo todos os p-valores significativos.

Palavras chave: câncer de mama, dose cardíaca, radioterapia, dosimetria.

ABSTRACT

ALMEIA, L. G.. **Evaluation of radiation absorbed dose in different cardiac structures: comparison of radiotherapy techniques in patients with breast cancer**. São Cristóvão: Federal University of Sergipe, 2019. Thesis (Master's degree in Physics) – Federal University of Sergipe, 2019

Breast cancer is the most common type among women. Due to the anatomical position of the breast, radiotherapy can cause side effects to adjacent normal tissues, especially to the heart. Some recent studies already associate 3D-CRT and IMRT techniques with late cardiac toxicity. The objective of this study is to evaluate the dose distribution received by the breast and organs of risk, with emphasis on individual heart structures, for 2 different techniques of radiotherapy treatment (Field-in-Field and 3D-CRT) in patients undergoing conservative surgery of the left breast through a comparison between the 2 techniques. A 64-channel multislice CT image was done synchronized to the electrocardiogram after injecting iodinated contrast medium in 18 patients. A radio-oncologist and a cardiologist delineated the contours of target volumes and substructures of the heart: pulmonary trunk, heart, right and left ventricles, right and left atria, left anterior descending artery, right coronary artery, circumflex artery and aorta. In a treatment planning system, plans were performed with 3D-CRT (3D) and Field-in-field (FiF) techniques for each patient. Analyzing the dose-volume histogram, the volumes for different doses (V2, V5, V10, V20, V25 and V30) and the mean and maximum doses received by each delineated structure were determined. The means and respective standard deviations were calculated and the statistical analysis (Wilcoxon test) of the results was performed. The study concludes that angiotomography is an effective tool to support the precise delineation of each substructure during the treatment planning process. In addition, the study demonstrated benefits in relation to the dose distribution of the FiF technique when compared to 3D for the radiotherapy treatment of patients with left breast cancer. Almost all of the analyzed structures suffered lower irradiation with the FiF technique in relation to 3D, with all p-values being significant.

Keywords: breast cancer, heart dose, radiotherapy, dosimetry.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Φ – Fluência.

μ - média.

σ - desvio padrão.

3D-CRT - Three dimensional conformal radiation therapy ou radioterapia conformacional tridimensional.

A – Atividade.

a – área.

AAA - Analytical Anisotropic Algorithm ou Algoritmo Analítico Anisotrópico.

AD - átrio direito.

ADA - artéria descendente anterior esquerda.

AE - átrio esquerdo.

Bq – Becquerel, unidade de medida de Atividade.

C - Coulomb, unidade de carga elétrica.

CAAE - Certificado de apresentação de apreciação ética.

cm - centímetro, unidade de medida de comprimento.

Ci - Curie, unidade de medida de Atividade.

Co-60 - Elemento químico cobalto-60.

CTV - clinical target volume ou volume tumoral clínico.

D – Dose absorvida.

D1 – dose recebida por 1% do volume total da estrutura.

D2cc - dose recebida por 2 cm³ da estrutura.

D_i - diferença relativa a determinado par.

D_{med} – dose média.

DVH - dose volume histogram ou histograma dose volume.

E – Energia.

EBCTCG - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.

GTV - Gross tumour volume ou volume tumoral grosseiro.

Gy – Gray, unidade de dose absorvida.

H_0 – hipótese nula.

H_a – hipótese alternativa.

ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements ou Comissão Internacional de Unidades e Medidas.

IMC – Índice de massa corporal.

IMRT - Intensity Modulated Radiation Therapy ou radioterapia por intensidade modulada do feixe de radiação.

INCA - Instituto Nacional de Câncer.

ITV - internal target volume ou volume tumoral interno.

Kg – quilograma, unidade de massa.

LET - linear energy transfer ou transferência linear de energia.

m – metro, unidade de medida de comprimento.

m – massa.

MLC - multileaf collimator ou colimador multi-lâminas.

MV – Megavolts, unidade de energia.

N – Número de núcleos ou de fótons.

NTCP - normal tissue complication probability ou probabilidade de complicação do tecido normal.

OAR - organ at risk ou órgão de risco.

PTV - planning target volume ou volume alvo de planejamento.

PET - positron emission tomography ou tomografia de emissão de pósitron.

Q – carga.

Quantec - Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic ou Análise quantitativa de efeitos de tecido normal na clínica.

R – Roentgen, unidade de exposição.

R_n - postos de sinal negativo.

Rad - radiation absorbed dose, unidade de dose absorvida.

RM - ressonância magnética.

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group.

SI – Sistema internacional.

S_n – postos de sinal positivo.

SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography ou tomografia de emissão única de fóton.

t – tempo.

TC - tomografia computadorizada.

TCP - tumour control probability ou probabilidade de controle tumoral.

TNM - Tumor, Node, Metastasis ou tumor, linfonodo, metástase.

TPS - treatment planning system ou sistema de planejamento de tratamento.

US - Ultrassom.

VD - ventrículo direito.

VE - ventrículo esquerdo.

V_x - volume percentual da estrutura recebendo dose maior ou igual a x.

X – Exposição.

X_i - dose média recebida pelo paciente usando a técnica FiF.

Y_i - dose média recebida pelo paciente usando a técnica 3D.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Acelerador linear <i>Clinac CX</i> (Varian Medical Systems).....	7
Figura 2: A: Sistema de um campo formado por MLC. (adaptada de Romeijn <i>et al.</i> , 2005) B: Ilustração do MLC de um acelerador linear clínico. (Podgorsak, 2005).	8
Figura 3: Diagrama de corte de um acelerador linear (adaptada de Varian Medical Systems)	9
Figura 4: Ilustração dos volumes alvo e de risco. (Podgorsak, 2005)	11
Figura 5: (A): Rampa de mama (OxygenEquipamentos). (B): Paciente posicionada numa rampa de mama. (INCA, [s.d.].....	12
Figura 6: Corte axial de uma imagem tomográfica onde algumas estruturas estão delineadas (linhas coloridas).....	13
Figura 7: Ilustração da fluência de feixe para técnicas: A) 3D-CRT e B) IMRT (Watanabe, 2015)	15
Figura 8: Visualização do campo principal (a) e dos sub-campos (b) de um exemplo de tratamento de mama.(Baycanet <i>al.</i> , 2012)	16
Figura 9: Ilustração de um DVH. (adaptada de Podgorsak, 2005)	17
Figura 10: Curvas de sobrevivência para células de mamíferos. (adaptado de Hall, 2012).....	18
Figura 11: Exemplo hipotético de curvas de TCP e NTCP. (adaptada de Hall, 2012)	19
Figura 12: Processo de reoxigenação das células. (adaptada de Hall, 2012).....	21
Figura 13: Reconstrução 3D das subestruturas do coração delineadas	30
Figura 14: Ilustração da posição anatômica das subestruturas ADA (contorno amarelo), ventrículos direito (contorno laranja) e esquerdo (contorno rosa) em relação à parede torácica e à região de irradiação do campo de tratamento. A região de preenchimento colorido corresponde à distribuição de dose de acordo com a escala de cores presente na figura.....	39
Figura 15: DVH da estrutura coração de todas as pacientes para a técnica FiF.....	42
Figura 16: DVH da subestrutura ADA de todas as pacientes para a técnica FiF.	42
Figura 17: Gráfico DVH da distribuição da dose no coração da técnica FiF para as pacientes separadas nos dois grupos.	45

Figura 18: Comparação diferença entre as distribuições de dose de uma paciente do grupo 3 e do grupo 4. As subestruturas ADA (contorno amarelo), ventrículos direito (contorno laranja) e esquerdo (contorno rosa) estão delimitadas por linhas finas e as linhas grossas representam a região englobada pela dose correspondente à escala de cores presente na figura.46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Limites anatômicos para delimitação do CTV da mama conforme o RTOG.....	29
Tabela 2: Valores médios dos volumes percentuais para diversas doses de cada subestrutura do coração delimitada	36
Tabela 3: Valores médios dos volumes percentuais para diversas doses do coração e a dose média do volume total	37
Tabela 4: Valores médios de V20 e Dmed para 2 subgrupos de pacientes em relação à idade.....	44
Tabela 5: Valores médios de V20 e Dmed para 2 subgrupos de pacientes em relação ao volume do PTV (cm ³).....	44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivo	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	2
2.1 Câncer.....	2
2.2 Abordagem terapêutica	3
2.3 Radioterapia	3
2.3.1 Breve histórico	3
2.3.2 Radiobiologia	4
2.3.3 Grandezas radiológicas e unidades.....	4
2.3.4 Equipamentos de radioterapia	6
2.4 Aceleradores Lineares Clínicos	7
2.5 Planejamento do tratamento em teleterapia	9
2.5.1 Definição do volume.....	9
2.5.2 Processo do planejamento com técnica conformacional tridimensional.....	11
2.5.3 Processo do planejamento com técnica de intensidade modulada.	14
2.5.4 Avaliação do plano de tratamento.....	16
2.5.5 Curvas de Sobrevivência	18
2.5.6 Razão terapêutica	19
2.5.7 Os 5 R's da radiobiologia	20
3. ESTADO DA ARTE.....	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Seleção de pacientes e aquisição de imagens	28
4.2 Delineamento de estruturas.....	28
4.3 Planejamento do tratamento.....	30

4.4	Parâmetros de dose-volume.....	31
4.5	Análise estatística.....	31
4.5.1	Testes Não Paramétricos.....	31
4.5.2	Resultados estatísticos	35
4.6	Cômite de Ética	35
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
6.	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais frequente entre mulheres. Devido à posição anatômica da mama, a radioterapia pode causar efeitos secundários aos tecidos normais adjacentes, principalmente ao coração.

É sabido que as antigas técnicas de radioterapia de câncer de mama entregavam altas doses ao coração e por isso são relacionadas com doenças cardíacas. No entanto, o risco cardíaco associado às novas técnicas de tratamento que reduzem a exposição do coração à radiação não é bem esclarecido.

Alguns estudos recentes já associam as técnicas 3D-CRT (ou 3D) e IMRT à toxicidade cardíaca tardia. A severidade da toxicidade induzida pela radiação está intimamente ligada ao volume e a dose de radiação recebida pelo tecido cardíaco e suas subestruturas.

Apesar de existirem vários estudos dosimétricos que avaliam a dose que chega ao coração em diversos tipos de técnicas de tratamento, o número de estudos que relatam a dose nas estruturas cardíacas de maneira individualizada não são tão comuns.

1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é avaliar a distribuição de dose recebida pela mama e órgãos de risco, com ênfase em estruturas individuais do coração, para 2 diferentes técnicas de tratamento de radioterapia (forward-IMRT ou Field-in-Field e 3D-CRT) em pacientes submetidas a cirurgia conservadora da mama esquerda por meio da comparação entre as técnicas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Câncer

O conjunto de mais de 100 doenças que apresentam um crescimento desordenado de células é denominado câncer. Essas células têm a capacidade de invadir tecidos e órgãos diferentes da sua origem e se espalhar para outras regiões do corpo, chamada metástase.

Dessa forma, essas células cancerosas apresentam comportamento agressivo, dividindo-se rapidamente e originando tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas.

As causas de câncer podem ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas relacionadas ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural são classificadas como externas. Já as causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, estando ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais. (INCA., 1996)

Mundialmente, o câncer de mama é o tipo mais diagnosticado e a causa líder de morte por câncer entre as mulheres. Entre os tipos de câncer, o câncer de mama é o segundo mais incidente no mundo (1,7 milhão de casos) sendo o mais frequente nas mulheres. Dessa forma, cerca de 25% dos novos casos de câncer em mulheres corresponderão a casos de câncer de mama.

No Brasil, para o biênio 2018-2019, estima-se a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer para cada ano. A taxa de incidência no Brasil segue o mesmo padrão da estatística de incidência mundial: o tipo mais frequente entre as mulheres é o câncer de mama e corresponde a 29,5%. (INCA, 2017)

O tratamento do câncer de mama é realizado por meio de uma abordagem multidisciplinar que envolve cirurgia oncológica, radioterapia e oncologia clínica (quimioterapia).

2.2 Abordagem terapêutica

Para os pacientes que não possuem evidência de doença metastática, a abordagem terapêutica depende da caracterização do câncer de mama segundo o sistema TNM (do inglês: *Tumor, Node, Metastasis system*).

O sistema TNM de estadiamento para o câncer de mama é uma ferramenta aceita internacionalmente para determinar o estágio da doença. Este estadiamento é, assim, utilizado para determinar o prognóstico e guiar o tipo de tratamento a ser escolhido.

Por muitos anos, a abordagem terapêutica escolhida para o câncer de mama foi a mastectomia, independente da idade do paciente e do tipo ou tamanho do tumor. Portanto, a possibilidade de um procedimento cirúrgico que conservasse a mama não era considerada.

No entanto, em 2002, um estudo demonstrou que a radioterapia associada à cirurgia conservadora foi equivalente a mastectomia, tratamento cirúrgico padrão até então (VERONESI *et al.*, 2002). Dessa forma, cada vez mais, a radioterapia tem sido usada juntamente com a cirurgia oncológica para maximizar o controle tumoral e melhorar a qualidade de vida do paciente.

2.3 Radioterapia

2.3.1 Breve histórico

Antes da descoberta das radiações ionizantes, a medicina possuía poucas opções terapêuticas para certos tipos de doenças, principalmente as malignas. No

entanto, este cenário mudou rapidamente após Wilhelm Conrad Roentgen descobrir os raios X em 1895. Neste mesmo ano, a ideia de utilizar os raios X para o tratamento de doenças malignas foi colocada em prática por Emil Grubbe que irradiou uma mulher com câncer de mama localmente avançado. (Vujošević e Bokorov, 2010)

Nos anos seguintes, foram realizados inúmeros relatos de casos sobre o uso dos raios X na medicina. Progressivamente o conhecimento foi evoluindo e os cientistas começaram a realmente entender a natureza das radiações, as modalidades de ação delas e a relação entre o tempo e a dose de radiação para a sobrevivência das células (Gianfaldoni *et al.*, 2017).

2.3.2 Radiobiologia

O estudo da ação da radiação ionizante nos seres vivos é denominado Radiobiologia.

O entendimento da radiobiologia permite cada vez mais a aplicação das radiações ionizantes de maneira eficaz e segura na medicina. A radioterapia, por exemplo, de maneira geral e simplificada, pode ser definida como uma modalidade de tratamento que entrega energia com o objetivo de matar as células malignas (cancerosas) por meio da alteração da capacidade de reprodução destas.

Em radiobiologia, define-se morte celular como a perda da capacidade proliferativa ou a perda da integridade reprodutiva da célula. Dessa forma, uma terapia curativa objetiva impedir que as células tumorais se reproduzam para inibir o crescimento do tumor. (Hall, 2012)

2.3.3 Grandezas radiológicas e unidades

A padronização das grandezas de medida das radiações ionizantes é importante uma vez que permite a compreensão para aplicabilidade na radioterapia.

2.3.3.1 Atividade (A)

A atividade de um material radioativo é dada pelo número de núcleos (N) que se desintegram, ou seja, sofrem transformações nucleares, por unidade de tempo (Xavier *et al.*, 2014):

$$A = \frac{dN}{dt}$$

A unidade do sistema internacional (SI) adotada é o becquerel (Bq) que corresponde a uma transformação nuclear por segundo. O Curie (Ci) era a unidade inicialmente utilizada para expressar a atividade de uma amostra e está relacionada com a unidade becquerel por:

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ desintegrações/segundo} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$$

2.3.3.2 Fluência (Φ)

A fluência (Φ) é a razão entre o número de partículas ou fótons (dN) que entram em uma esfera de seção de área da :

$$\Phi = \frac{dN}{da}$$

A unidade utilizada para expressar a fluência é o m^2 .

2.3.3.3 Exposição (X)

A exposição (X) é dada pela razão:

$$X = \frac{dQ}{dm}$$

onde dQ é a soma, em valor absoluto, das cargas de todos os íons de mesmo sinal (positivos ou negativos) produzidos no ar quando todos os elétrons gerados pelos fótons incidentes em um volume elementar de ar de massa dm são completamente freados no ar. (Xavier *et al.*, 2014)

A unidade empregada no SI é o Coulomb/quilograma: C/kg. No entanto, antigamente era utilizada a unidade Roentgen (R) que está relacionada com o C/kg por:

$$1 R = 2,58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$$

2.3.3.4 Dose absorvida (D)

A dose absorvida (D) é a grandeza mais comumente utilizadas em radioterapia. É definida como o quociente entre a energia média depositada (dE) pela radiação num ponto P de interesse e a massa do volume de material atingido:

$$D = \frac{dE}{dm}$$

A unidade antiga de dose absorvida é o *rad* (“*radiation absorbed dose*”). Atualmente, no SI, utiliza-se o Gray (Gy) que está relacionado com o *rad* por:

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$$

2.3.4 Equipamentos de radioterapia

A abordagem mais comum para realização do tratamento radioterápico é por meio da entrega de dose de radiação proveniente de uma fonte externa ao paciente (radioterapia com feixe externo ou teleterapia). As máquinas que realizam a radioterapia de feixe externo podem produzir o feixe de radiação ionizante por meio

do decaimento de um nuclídeo, como o Co-60, ou por meio da aceleração de elétrons ou outras partículas carregadas (Mitin, 2018)

As unidades de Co-60 têm sido substituídas pelos aceleradores lineares clínicos que atualmente são as máquinas mais comuns para a produção de feixe de radiação externa de radioterapia.

2.4 Aceleradores Lineares Clínicos

De maneira simplificada, o acelerador linear é um dispositivo que utiliza microondas de radiofrequência para acelerar elétrons a altas energias através de um tubo linear (tubo acelerador). O feixe de elétrons de alta energia se choca com um alvo metálico de alto número atômico produzindo um feixe de raios X (raios X de freamento). (Khan, 2014)

A Figura 1 ilustra a foto de um acelerador linear clínico:



Figura 1: Acelerador linear *Clinac CX* (Varian Medical Systems)

O formato do campo de radiação gerado pelo feixe de raios X é determinado por um sistema de colimadores. Os colimadores são blocos de chumbo que se movem podendo gerar campos de radiação com formas retangulares assimétricas. Para obtenção de campos com formatos irregulares, é necessário o uso de mais um tipo de colimação, o colimador multi-lâminas (MLC, do inglês *multileaf collimator*). A Figura 2 ilustra um sistema de MLC:

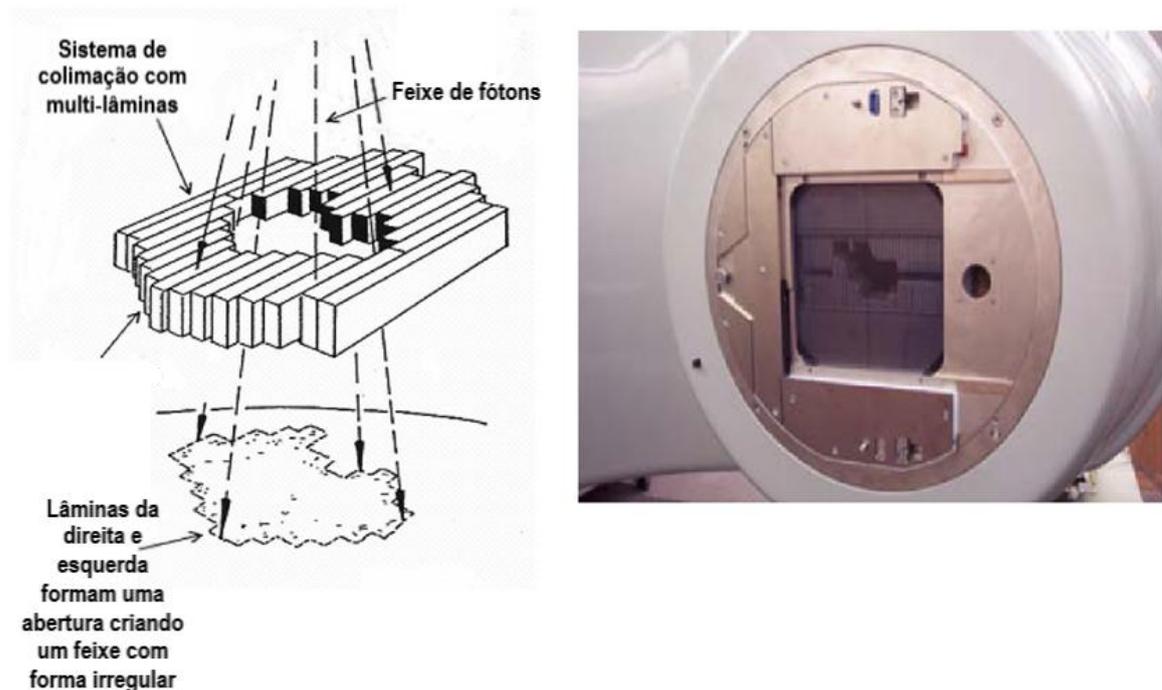


Figura 2: A: Sistema de um campo formado por MLC. (adaptada de Romeijn *et al.*, 2005) B: Ilustração do MLC de um acelerador linear clínico. (Podgorsak, 2005)

Para a entrega da dose de radiação, os aceleradores são construídos de modo que o *gantry*, ou a coluna da máquina, possa rodar 360° em torno de um eixo horizontal (plano da mesa de tratamento na qual o paciente deita). A Figura 3 mostra um diagrama do corte de um acelerador linear com alguns componentes identificados:

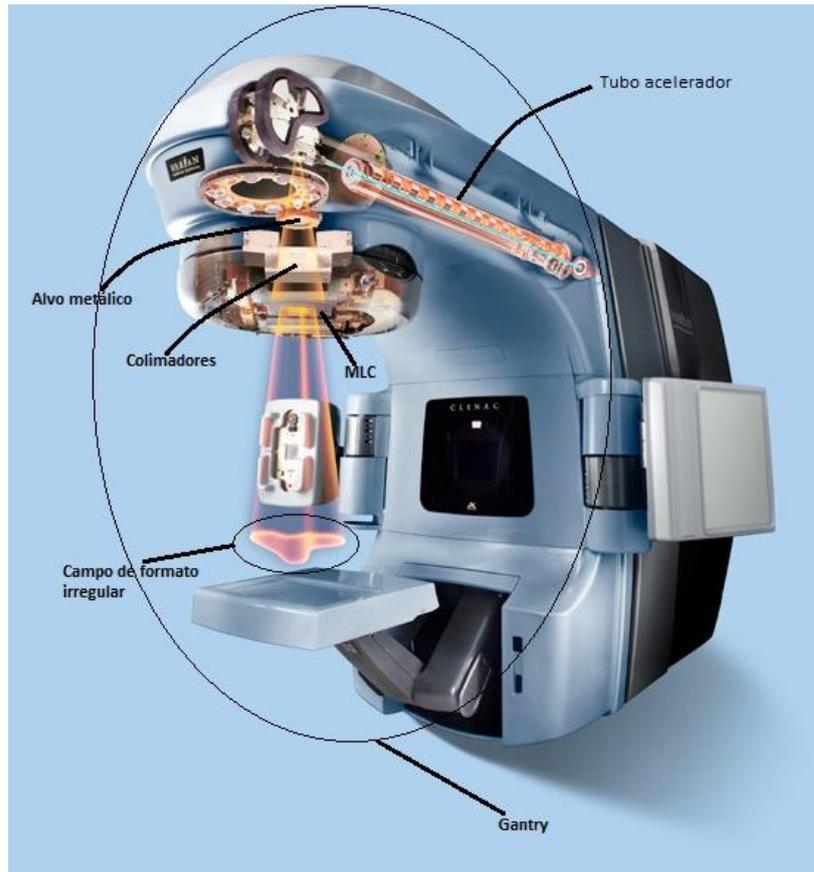


Figura 3: Diagrama de corte de um acelerador linear (adaptada de Varian Medical Systems)

2.5 Planejamento do tratamento em teleterapia

A radioterapia com feixes externos, ou teleterapia, é realizada utilizando vários feixes de radiação com diferentes pontos de entrada de campo no paciente. A composição de todos os campos de radiação visa concentrar a dose entregue no volume alvo com uma distribuição uniforme dentro deste volume além de reduzir, até o quanto for possível, a dose nos tecidos sadios próximos ao alvo de tratamento.

2.5.1 Definição do volume

Os relatórios de número 50, 62 e 83 da Comissão Internacional de Unidades e Medidas (ICRU) definem e descrevem os diversos volumes alvo e volumes de

estruturas críticas que são utilizados no processo de planejamento. São estes: volume tumoral grosseiro (GTV, do inglês *Gross tumour volume*), volume alvo clínico (CTV, do inglês *clinical target volume*), volume alvo interno (ITV, do inglês *internal target volume*), volume alvo planejado (PTV, do inglês *planning target volume*) e órgão de risco (OAR, do inglês *organ at risk*).

O GTV é o tumor palpável ou visível e a região onde tem maior concentração de células tumorais. (ICRU, 1993)

O CTV é o volume de tecido que engloba o GTV mais a região que possui doença sub-clínica microscópica que precisa ser eliminada (ICRU, 1993). Para delimitação do CTV, geralmente, acrescenta-se uma margem de segurança ao desenho do GTV.

O ITV consiste no volume do CTV mais uma margem interna. Esta margem interna leva em conta as variações em tamanho e posição do CTV, ou seja, variações devido a movimento dos órgãos (como respiração, por exemplo) e conteúdo de reto e bexiga. (ICRU., 2007)

O PTV é um conceito geométrico e é definido para que um arranjo de campos de tratamento adequado seja selecionado, levando em conta a relação de todas as possíveis variações geométricas, de maneira a garantir que a dose prescrita é realmente absorvida pelo CTV (ICRU, 1993). O PTV inclui o ITV mais uma margem que leva em conta as incertezas no posicionamento do paciente, tolerâncias da máquina e variações intra-tratamento. Como o PTV considera as incertezas no posicionamento do paciente, a margem utilizada para sua criação depende da precisão dos acessórios de imobilização do paciente. No entanto, ele não inclui a margem para as características dosimétricas do feixe. Essa margem é levada em conta no momento da criação do formato da colimação do campo. (Podgorsak, 2005)

O OAR é aquele órgão cuja sensibilidade à radiação é tal que a dose recebida pelo plano de tratamento pode ser significativa comparada à sua tolerância.

Na Figura 4 temos uma ilustração desses volumes.

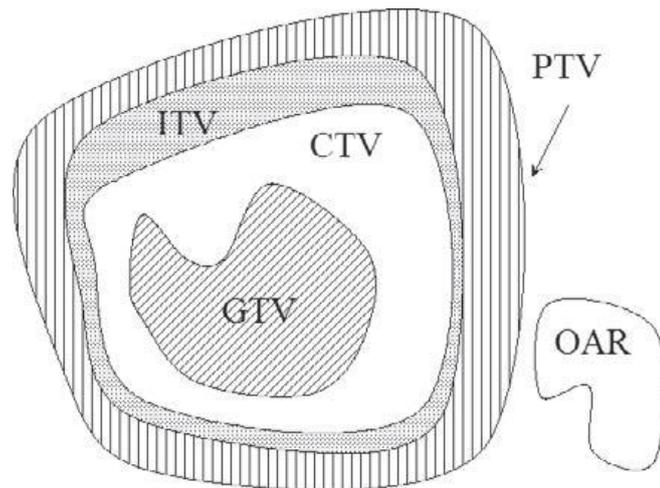


Figura 4: Ilustração dos volumes alvo e de risco. (Podgorsak, 2005)

2.5.2 Processo do planejamento com técnica conformacional tridimensional

O tratamento com técnica de radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) consiste em tratamentos realizados com base em informações anatômicas 3D e usando campos de radiação que se conformam ao volume alvo com o objetivo de entregar a dose necessária ao tumor e minimizar a dose ao tecido normal. (Khan, 2014)

Diversas modalidades de imagens 3D podem ser utilizadas para o delineamento dos volumes alvo e estruturas críticas durante o planejamento com técnica 3D-CRT. Essas modalidades incluem: tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ultrassom (US), tomografia de emissão única de fóton (SPECT) e tomografia de emissão de pósitron (PET). No entanto, a modalidade de imagem mais comumente utilizada para o planejamento é a TC. A RM é considerada superior, em relação à TC, na discriminação de tecidos moles e, por isso, muitas vezes, é utilizada em conjunto (fusão de imagens) com a TC para o planejamento. (Khan, 2014)

O posicionamento do paciente e os acessórios de imobilização utilizados são definidos antes da aquisição da imagem tomográfica. Estes parâmetros são determinados a depender da localização do tumor.

Para pacientes que tratam a região da mama, por exemplo, o acessório de imobilização mais comumente utilizado é a rampa de mama. A rampa de mama é um suporte que possui uma angulação que proporciona melhor posicionamento para aplicação dos campos de radiação (que geralmente são tangentes à mama). A rampa também permite que o paciente fique com o braço elevado, mantendo-o fora da entrada de campo do feixe de radiação. O apoio do braço e mãos possui posições numeradas que permitem ajuste para cada paciente e facilitam na reprodução do posicionamento do paciente. A Figura 5 ilustra uma rampa de mama.

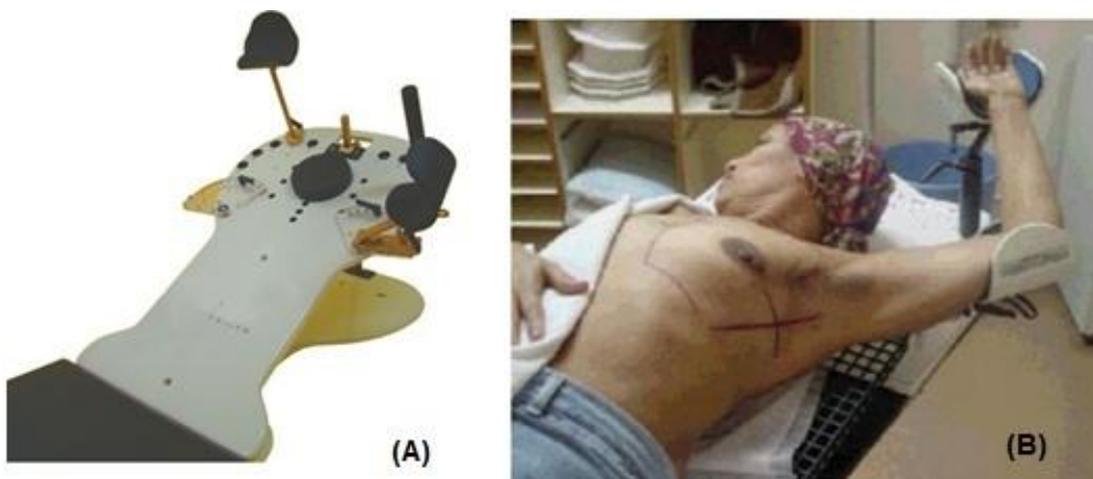


Figura 5: (A): Rampa de mama (OxygenEquipamentos). (B): Paciente posicionada numa rampa de mama. (INCA, [s.d.]

Após a realização da TC, o contorno externo do paciente (pele) é delineado na imagem, por um radio-oncologista, em cada corte da TC. Além disso, são delineados corte a corte também, os volumes alvos necessários (GTV, CTV, ITV e PTV) e os OARs. O delineamento é realizado utilizando as ferramentas disponíveis num software de sistema de planejamento de tratamento (TPS, do inglês *treatment planning system*). A Figura 6 ilustra um corte axial de uma imagem tomográfica onde algumas estruturas estão delineadas: pele ou corpo (contorno de cor verde), mama direita (contorno de cor branca), pulmão esquerdo (contorno de cor azul), coração (contorno de cor rosa) e PTV (contorno de cor vermelha).

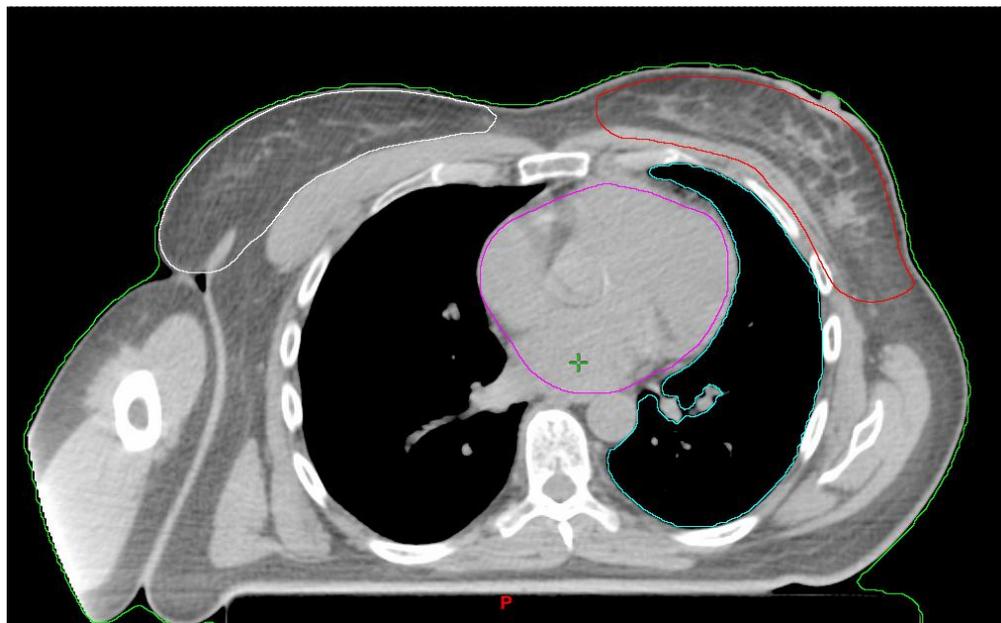


Figura 6: Corte axial de uma imagem tomográfica onde algumas estruturas estão delineadas (linhas coloridas).

Uma vez delineados todos os volumes de interesse, é possível, então, que o físico ou o dosimetrista responsável inicie o processo de otimização do plano: definição do número de campos, da direção das incidências dos feixes e suas respectivas colimações baseadas no contorno do PTV (conformação do feixe), do peso de cada feixe e utilização de modificadores de intensidade do feixe.

Na técnica 3D-CRT, o processo de otimização é feito ativamente (“*forward planning*”) e todos os parâmetros são selecionados pelo físico ou dosimetrista num processo de tentativa e erro. Os parâmetros são selecionados e a distribuição de dose é calculada pelo TPS. Caso a distribuição de dose obtida não seja a desejável, o físico/dosimetrista faz novos ajustes nos parâmetros e a distribuição de dose é calculada novamente. Este processo é repetido até que a distribuição de dose alcançada seja aceitável.

Um arranjo de campos de tratamento razoável é aquele que permite a entrega da dose prescrita pelo radio-oncologista ao PTV ao mesmo tempo em que minimiza a dose nos OARs próximos.

2.5.3 Processo do planejamento com técnica de intensidade modulada

A técnica de planejamento de radioterapia com feixe de intensidade modulada (IMRT) baseia-se, assim como a técnica 3D-CRT, em dados de imagem anatômica 3D. A aquisição das imagens e processo de delineamento das estruturas de interesse também é de maneira similar à técnica 3D-CRT. No entanto, a radioterapia com técnica 3D-CRT é realizada com feixes que possuem intensidade uniforme no plano transversal do campo de radiação.

O termo radioterapia com feixe de intensidade modulada (IMRT) se refere à técnica em que uma fluência não-uniforme é entregue ao paciente para uma mesma direção de incidência de feixe. Os critérios de tratamento para otimização do plano são especificados pelo planejador (físico ou dosimetrista) no TPS e os perfis de fluência ótima para um dado conjunto de incidências de feixe (ou conjunto de campos) são, então, gerados pelo TPS por meio de um processo de planejamento inverso (*reverse-planning*) (Khan, 2014). Sendo assim, não existe um processo de tentativa e erro como na técnica 3D-CRT, o planejador vai ajustando os critérios de otimização de acordo com a distribuição de dose que é gerada pelo TPS até que seja alcançado um resultado satisfatório.

A fluência ótima gerada pelo TPS é obtida por meio da movimentação das lâminas do MLC durante a irradiação de um mesmo campo. Sendo assim, as diferentes posições das lâminas produzem a variação/modulação da intensidade do feixe. A Figura 7 ilustra a diferença entre a fluência dos feixes entre as técnicas 3D-CRT e IMRT. Nota-se que a intensidade do feixe, representada pelas setas, é constante para a técnica 3D-CRT, diferentemente da técnica IMRT. A distribuição de dose (volume tratado) é representada pela região amarela da figura.

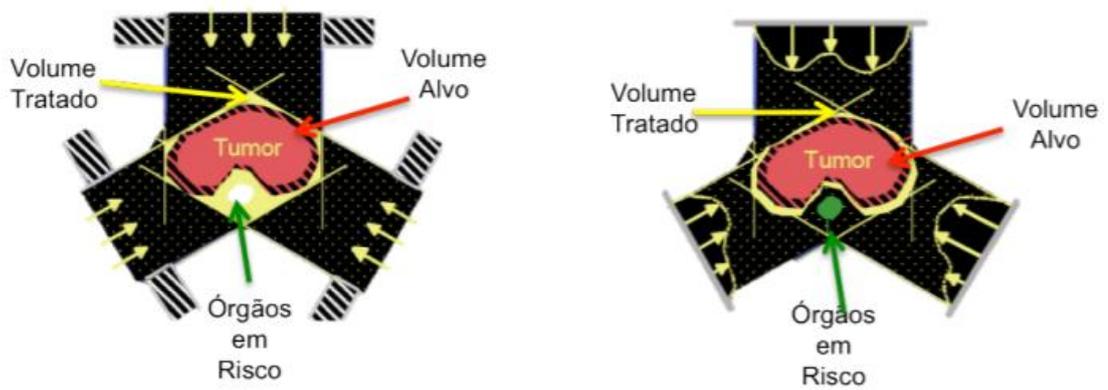


Figura 7: Ilustração da fluência de feixe para técnicas: A) 3D-CRT e B) IMRT (Watanabe, 2015)

Entretanto, é possível que a modulação da intensidade do feixe seja feita sem o planejamento reverso, técnica chamada de *Field-in-Field (FiF)*. O planejamento neste caso é realizado de forma similar à técnica 3D-CRT: a distribuição de dose desejada para o plano é obtida pelo método de tentativa e erro. O feixe de intensidade modulada é obtido por meio da criação de sub-campos em uma mesma direção de incidência de feixe. Os sub-campos geralmente colimam as regiões com pontos quentes e a combinação final destes gera um campo com a intensidade modulada. A Figura 8 mostra a visualização do campo principal e dos sub-campos de um exemplo de tratamento de mama.

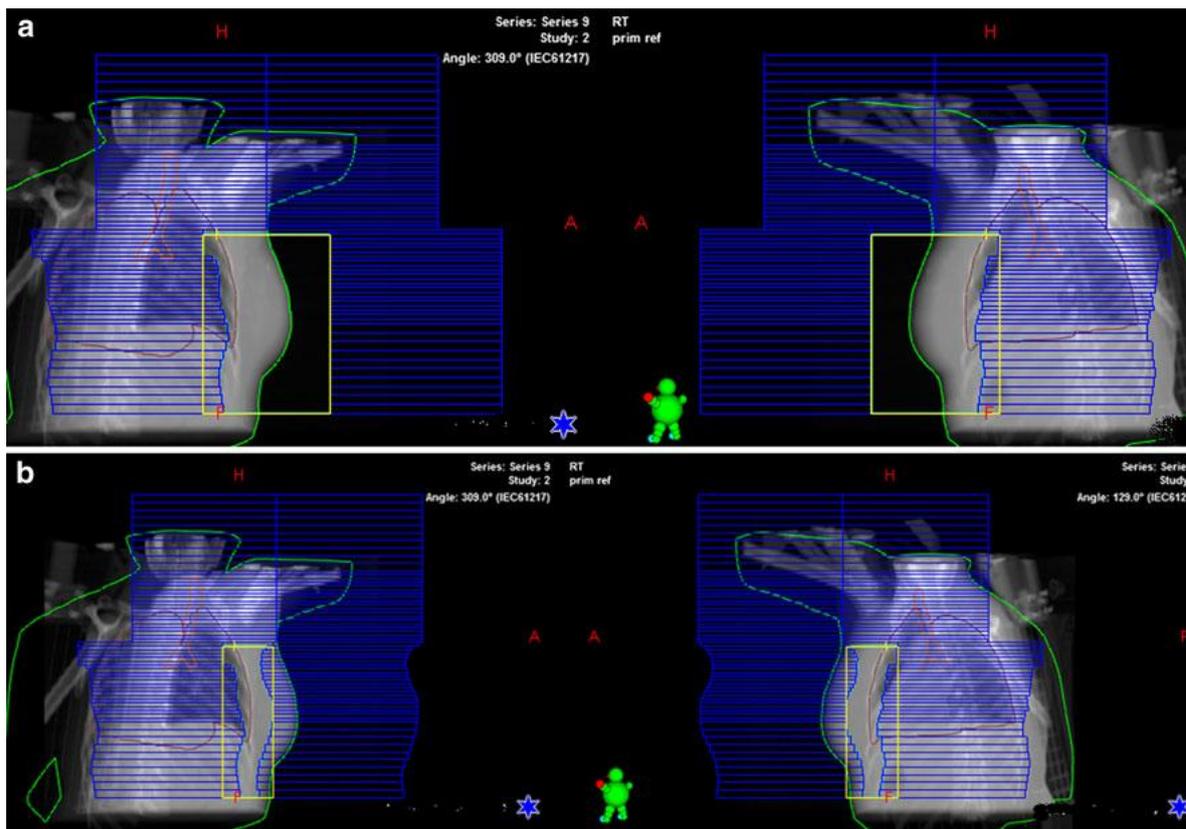


Figura 8: Visualização do campo principal (a) e dos sub-campos (b) de um exemplo de tratamento de mama. (Baycan *et al.*, 2012)

2.5.4 Avaliação do plano de tratamento

Com o arranjo de campos definido, a distribuição de dose do plano de tratamento é calculada pelo TPS. A distribuição de dose é avaliada e o plano de tratamento pode ser aprovado ou não pelo radio-oncologista de acordo com as necessidades do paciente em questão. Os dados do plano aprovado são, então, enviados ao acelerador linear para a realização do tratamento. No caso de não aprovação, o plano deve ser refeito e ajustado.

Para a avaliação do plano, um conjunto de parâmetros/ferramentas é utilizado. São estes os parâmetros: curvas de isodose, estatísticas de dose, histograma dose volume, entre outros (Podgorsak, 2005).

As curvas de isodose são linhas que unem pontos de mesma dose. Elas oferecem uma representação planar da distribuição da dose. Um plano de

tratamento é considerado aceitável quando a curva de isodose desejada engloba o volume do PTV sem exceder as doses nos OARs. (Podgorsak, 2005)

Informações quantitativas acerca dos volumes alvos e OAR e das doses que estes recebem são chamadas de estatísticas de dose. Estas informações oriundas do TPS são importantes na avaliação de um plano e incluem: dose mínima do volume, dose máxima do volume, dose média do volume, entre outros. (Podgorsak, 2005)

Os histogramas dose volume (DVH, do inglês *dose volume histograms*) resumem em um gráfico toda a informação contida numa distribuição de dose 3D e são uma importante ferramenta para avaliação quantitativa do plano de tratamento. Na maioria das vezes, o DVH mostra o volume percentual de uma dada estrutura analisada no eixo das ordenadas e a dose no eixo das abscissas. Utilizando as informações do DVH, é possível saber, por exemplo, qual a porcentagem do volume do PTV que é coberto pela isodose de 95% da dose prescrita ($V_{95\%}$). A Figura 9 mostra um exemplo de DVH hipotético (Podgorsak, 2005).

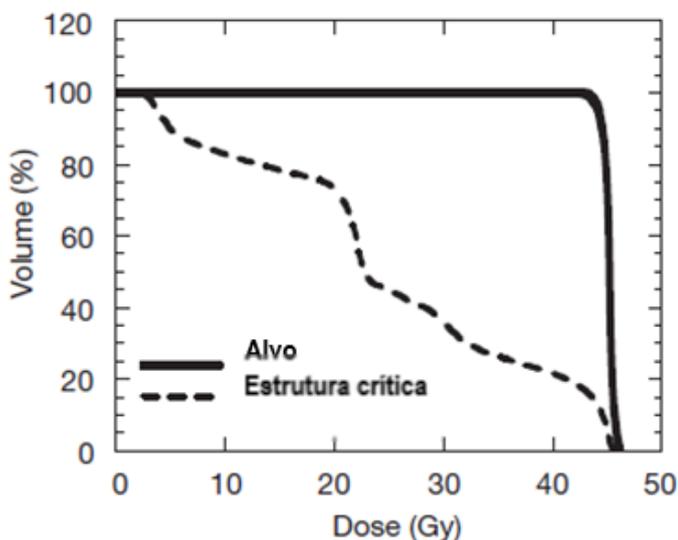


Figura 9: Ilustração de um DVH. (adaptada de Podgorsak, 2005)

Além dos parâmetros utilizados para uma boa avaliação do plano de radioterapia criado pelo físico/dosimetrista, a definição de conceitos (como, por exemplo, curva de sobrevivência e razão terapêutica) e a compreensão dos fatores

que influenciam a radiosensibilidade das células (R's da radiobiologia) permitem a realização de um tratamento satisfatório e eficaz.

2.5.5 Curvas de Sobrevivência

As curvas de sobrevivência representam a relação entre a dose absorvida e a quantidade de células que sobreviveram a uma irradiação (ou seja, células que mantiveram a capacidade reprodutiva). A Figura 10 ilustra um exemplo de curva de sobrevivência:

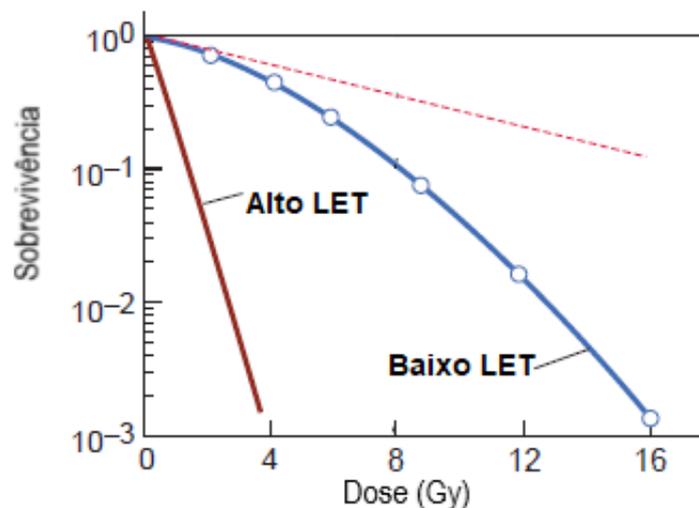


Figura 10: Curvas de sobrevivência para células de mamíferos. (adaptado de Hall, 2012)

A forma das curvas de sobrevivência varia de acordo com o tipo de radiação. Radiações de baixo LET (ionização esparsa) apresentam uma curva de decaimento suave com um leve platô e somente para doses mais altas torna-se praticamente reta. Em contrapartida, as radiações de alto LET possuem uma curva que se assemelha a uma função exponencial da dose, sendo quase uma reta quando plotada num gráfico logaritmo-linear. (Podgorsak, 2005)

2.5.6 Razão terapêutica

A razão entre a resposta do tumor para um nível fixo de dano ao tecido normal é chamada de razão terapêutica ou índice terapêutico. (Hall, 2012) O princípio é geralmente ilustrado num gráfico com duas curvas sigmóides: uma para a probabilidade de controle tumoral (TCP, do inglês tumour control probability) e outra para a probabilidade de complicação do tecido normal (NTCP, do inglês normal tissue complication probability). (Podgorsak, 2005)

A Figura 11 ilustra um exemplo em que cerca de 30% de controle tumoral pode ser alcançado com uma incidência de mais ou menos 5% de dano ao tecido normal.

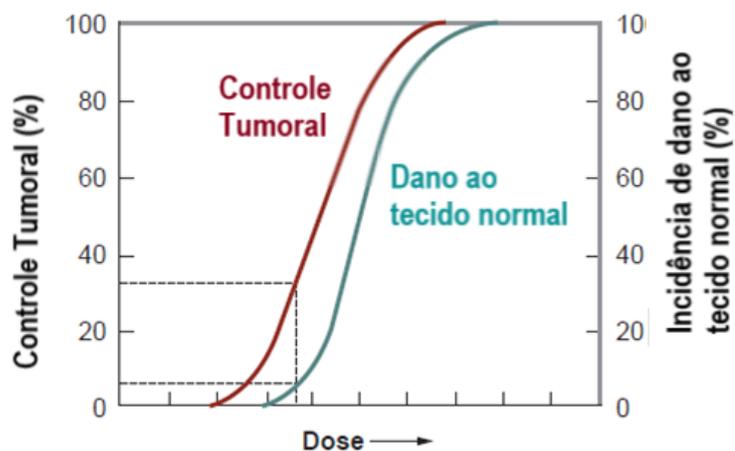


Figura 11: Exemplo hipotético de curvas de TCP e NTCP. (adaptada de Hall, 2012)

O objetivo da radioterapia é entregar uma dose suficiente para destruir as células tumorais ao mesmo tempo em que os tecidos normais recebam uma dose que não cause complicações ou morbidade. O índice terapêutico varia com alguns fatores como taxa de dose, fracionamento da dose aplicada, LET da radiação, presença de drogas radiosensibilizantes, entre outros (Podgorsak, 2005). Dessa forma, o entendimento do conceito de índice terapêutico auxilia para que a melhor escolha do tipo de tratamento seja feita.

2.5.7 Os 5 R's da radiobiologia

O esquema de tratamento radioterápico fracionado foi resultado de experimentos radiobiológicos realizados na França nas décadas de 20 e 30: fracionar a dose de radiação por um período de tempo (semanas, por exemplo) em vez de aplicá-la em uma única sessão resulta numa melhor razão terapêutica, ou seja, melhor controle tumoral para a ocorrência de um determinado nível de toxicidade ao tecido normal.

A teoria do fracionamento se baseia em cinco fatores biológicos. Estes são chamados de 5 R's da radiobiologia: reparo, repopulação, redistribuição, reoxigenação e radiosensibilidade.

As células podem reparar o dano sub-letal causado pela radiação por meio de um complexo processo de reparo. A quantidade do dano reparado depende da capacidade da célula em perceber que houve um dano e ativar, assim, os mecanismos de reparo necessários. Diferente das células normais, as células tumorais possuem mecanismos de reparo suprimidos e por isso o reparo dessas células é ineficiente. Dessa forma, as células normais conseguem se reparar do dano antes da próxima fração de radiação a ser entregue.

A sensibilidade à radiação da célula varia de acordo com o momento do ciclo celular em que se encontra. As fases M e G2 são mais sensíveis enquanto as G1 e S são mais resistentes. Sendo assim, quando entregue uma pequena fração de radiação as células tumorais que estiverem nas fases M e G2 sofrerão morte celular. As células que estavam nas fases mais resistentes sobreviverão e continuarão o ciclo celular. Ao tempo da próxima fração de radiação a ser entregue, as células sobreviventes estarão, dessa forma, na fase mais sensível a radiação e serão aniquiladas. Portanto, a redistribuição das células no ciclo celular aumenta a morte celular durante um tratamento fracionado.

A Figura 12 ilustra o processo de reoxigenação.

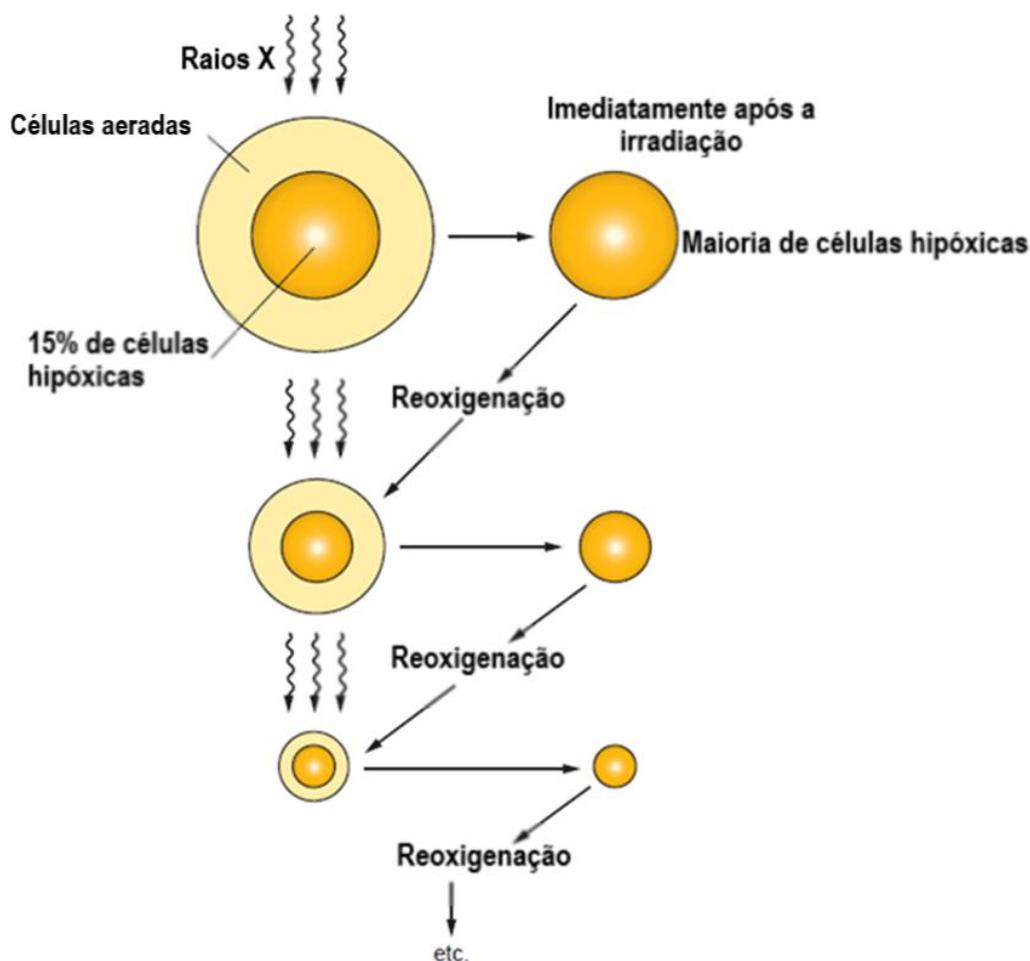


Figura 12: Processo de reoxigenação das células. (adaptada de Hall, 2012)

O tumor é composto de células aeradas (oxigenadas) e hipóxicas. As células aeradas são mais radiosensíveis do que as hipóxicas. Sendo assim, uma mesma dose de radiação entregue em uma fração mata mais células aeradas do que hipóxicas deixando o tumor com predominância destas últimas. No entanto, estas células tendem a se reoxigenar voltando ao padrão anterior à irradiação. Dessa forma, a eficiência no processo de reoxigenação celular durante as frações de um tratamento faz com que a presença de células hipóxicas no tumor não afete a eficácia do tratamento.

A repopulação do tecido é uma resposta ao decréscimo do número de células. A velocidade da repopulação varia para cada tipo de tecido.

Além dos quatro primeiros fatores biológicos citados anteriormente, existe uma sensibilidade intrínseca de cada tipo de célula. Esta sensibilidade é chamada de radiosensibilidade ou radioresistência.

3. ESTADO DA ARTE

Estima-se que para o biênio 2018-2019, no Brasil, ocorram cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. Analisando o perfil epidemiológico, observa-se que os cânceres de próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres serão os mais frequentes. (INCA, 2017)

Em 2002, Umberto Veronesi e colaboradores (VERONESI *et al.*, 2002) publicaram um estudo randomizado, prospectivo, com 20 anos de seguimento que foi considerado um marco no protocolo de tratamento do câncer de mama. Este estudo demonstrou que a radioterapia associada à cirurgia conservadora foi equivalente à mastectomia, tratamento cirúrgico padrão até então. A partir desse momento, a abordagem com radioterapia associada à cirurgia conservadora tem sido usada em um número crescente de pacientes.

Uma meta análise conduzida pelo grupo EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), envolvendo 10801 mulheres, revelou que a radioterapia associada à cirurgia conservadora para câncer de mama em estágio inicial pode reduzir as taxas de recidiva de doença e morte pelo câncer (Darby *et al.*, 2011). O estudo relatou que, de maneira geral, a radioterapia reduziu o risco de qualquer tipo de recorrência da doença (seja locoregional ou à distância) em 10 anos de 35,0% para 19,3% e reduziu também o risco de morte por câncer de mama em 15 anos de 25,2% para 21,5%.

Uma vez que as opções terapêuticas estão mais efetivas, o número de sobreviventes ao câncer de mama aumenta, assim como o tempo de sobrevida livre de recorrência da doença. Estes sobreviventes, portanto, estão sujeitos a maiores riscos de sofrer com as toxicidades associadas ao tratamento recebido (Zagar, Cardinale e Marks, 2016). De acordo com uma meta-análise do EBCTCG (Abe *et al.*, 2005), a mortalidade cardíaca foi 27% maior em pacientes tratados com cirurgia mais radioterapia em comparação aos pacientes que trataram apenas com cirurgia.

Segundo Darby e colaboradores (Darby *et al.*, 2005), o espectro de doenças do coração radioinduzidas inclui doença coronariana, doença pericárdica (pericardite

aguda, pericardite tardia, derrame pericárdico e pericardite constrictiva), insuficiência cardíaca congestiva, doença valvular cardíaca, cardiomiopatia e arritmias.

Darby e colaboradores (Darby *et al.*, 2013) realizaram um estudo de caso populacional dos principais eventos cardíacos (isto é, infarto do miocárdio, revascularização coronária ou morte por isquemia do coração) em 2168 mulheres submetidas à radioterapia da mama. Os resultados mostraram que a taxa de ocorrência de eventos coronários cresceu linearmente com a dose média do coração em 7,4% a cada 1 Gy. O aumento foi proporcional a dose média do coração e iniciou-se dentro dos primeiros 5 anos após a exposição persistindo por pelo menos os vinte anos seguintes. Foi também avaliado no estudo o aumento da taxa de ocorrência de eventos coronários em pacientes com riscos cardíacos pré-existentes ao tratamento radioterápico. Os resultados mostraram que o aumento foi similar para pacientes com ou sem riscos cardíacos. Sendo assim, o estudo concluiu que para os pacientes com risco cardíaco, a taxa absoluta de ocorrência de eventos cardíacos foi maior.

Um exemplo clínico sugerido no estudo de Gagliardi e colaboradores (Gagliardi *et al.*, 1996) foi que se 5% do volume do coração receber a dose de 40 Gy o risco de mortalidade cardíaca supera 2% (Aznar *et al.*, 2011).

Mesmo com a crescente evolução tecnológica das técnicas de tratamento radioterápico para câncer de mama, é evidente que a radioterapia pode causar efeitos secundários aos tecidos normais que estão inevitavelmente dentro do campo de radiação, principalmente ao coração devido à sua posição anatômica em relação à mama. Schubert e colaboradores (Schubert *et al.*, 2011) mostraram a diferença existente entre as doses recebidas pelo coração de pacientes submetidos à radioterapia da mama: 1 a 2 Gy para pacientes com câncer de mama direita, enquanto que para pacientes com câncer de mama esquerda as doses são maiores e mais variáveis (dose média de 10 Gy). Como consequência tem sido relatado que a radioterapia pode contribuir para o aumento da mortalidade devido a doenças cardiovasculares (ocorrendo ao longo de 10 anos após a irradiação) em pacientes que trataram a mama esquerda em comparação aos que trataram a mama direita (Rygiel, 2017).

A ocorrência das mortes por doenças cardiovasculares reportadas em estudos se deve principalmente aos grandes volumes cardíacos irradiados e às altas doses do coração. Um estudo de Taylor e colaboradores (Taylor *et al.*, 2007) demonstrou que, para a maioria das técnicas de tratamento radioterápico, as maiores doses de radiação são recebidas pela parte anterior do coração e pela artéria coronária descendente anterior esquerda, uma região comum de ocorrência de aterosclerose causando infarto do miocárdio. Correa e colaboradores (Correa *et al.*, 2007) também encontraram resultados que corroboram o impacto da radioterapia no desenvolvimento de doenças coronárias em pacientes com câncer de mama esquerda: após a realização de teste de stress cardíacos nos pacientes, a maioria das anormalidades encontradas localizava-se na parte anterior do coração e na artéria descendente anterior esquerda.

O estudo (Schultz-Hector e Trott, 2007) também demonstrou que as artérias são mais sensíveis à radiação e que a região suprida pela artéria coronária descendente anterior esquerda é uma das áreas típicas de surgimento de isquemia do coração.

Lind e colaboradores (Lind *et al.*, 2003), em um estudo prospectivo no qual os pacientes com câncer de mama esquerda realizaram uma tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) do coração pré-irradiação e uma série de SPECTs pós-irradiação, relataram que, para tratamentos radioterápicos utilizando a técnica de campos tangentes, houve mudanças na perfusão cardíaca em curto prazo (6 meses). Estas mudanças estavam relacionadas à porcentagem de volume do ventrículo esquerdo que recebeu dose maior que 25 Gy.

Dessa forma, diversos estudos dosimétricos (Almeida, De *et al.*, 2012; Jagsi *et al.*, 2010) também demonstraram a importância da avaliação separada da dose em estruturas individuais do coração e principalmente na artéria descendente anterior esquerda. Esta avaliação pode, inclusive, auxiliar na escolha de estratégia de radioterapia (Zhu *et al.*, 2018).

Um estudo de Aznar e colaboradores (Aznar *et al.*, 2011) analisou a dose recebida pelo coração e pela artéria descendente anterior esquerda em 24 pacientes submetidos à radioterapia da mama esquerda. Do total de pacientes, 9

apresentaram um volume de coração irradiado abaixo dos limites de dose estabelecidos clinicamente (20 Gy em 10% e 40 Gy em 5% do volume do coração) ao passo que a artéria descendente anterior esquerda recebia doses altas. Dessa forma, o estudo concluiu que a avaliação da dose em apenas uma das estruturas contornadas pelo trabalho pode levar a irradiação excessiva do coração e, portanto, aumentar o risco de complicações cardíacas.

Zhang e colaboradores (Zhang *et al.*, 2015) também realizaram um estudo no qual diversas estruturas do coração foram delineadas para avaliação. Eles compararam as doses recebidas pelo coração e suas respectivas subestruturas para três técnicas de planejamento de radioterapia: tridimensional conformacional (3D-CRT), radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e radioterapia de intensidade modulada simples (s-IMRT). Utilizando imagens de tomografia computadorizada com contraste e de tomografia por emissão de pósitrons, as seguintes estruturas individuais do coração foram delineadas: artéria descendente anterior esquerda, ventrículos esquerdo e direito, átrios esquerdo e direito. As técnicas de IMRT apresentaram melhor cobertura de dose no alvo e melhor uniformidade da dose em comparação à técnica 3D-CRT. Além disso, as técnicas de IMRT reduziram o valor da dose máxima no coração e no ventrículo esquerdo. No entanto, não reduziram o volume de coração e ventrículo esquerdo recebendo altas doses.

Além do tipo de técnica utilizada no planejamento do tratamento radioterápico influenciar na dose recebida pelo coração e subestruturas, existem diferenças individuais entre cada paciente que alteram as doses. Wollschläger e colaboradores (Wollschläger *et al.*, 2016) avaliaram as doses recebidas pelo coração e subestruturas funcionais (válvula aorta, válvula pulmonar, miocárdio anterior esquerdo, miocárdio anterior direito e nó atrioventricular) de 769 pacientes. Eles segregaram os pacientes em sub-grupos de acordo com algumas características: idade, índice de massa corporal, localização do tumor na mama (quadrante medial ou lateral), entre outras. Na análise do grupo geral, as estruturas que apresentaram maior impacto na dose quando se irradia a mama esquerda foram: miocárdio anterior esquerdo, válvula pulmonar e nó atrioventricular. Já analisando os sub-grupos, notou-se que mulheres mais jovens, com maior IMC e com um tumor localizado em um quadrante medial tiveram uma dose cardíaca média maior.

Portanto, é notória a importância da avaliação, e conseqüente limitação, dos efeitos cardiotóxicos gerados pela radioterapia. Cada vez mais se tornam necessários estudos que priorizem a análise da dose das estruturas individuais do coração além de somente o coração como um todo. Somada a essa avaliação das estruturas individuais, a determinação dos benefícios oferecidos por cada tipo de técnica de planejamento de radioterapia melhora progressivamente a escolha pela melhor opção terapêutica ao paciente.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Seleção de pacientes e aquisição de imagens

As imagens de tomografia de 18 pacientes com indicação de radioterapia em mama esquerda sem inclusão das cadeias de drenagem foram adquiridas em um tomógrafo *multislice* de 64 canais (modelo VCT LightSpeed, GE Medical Systems) sincronizado ao eletrocardiograma após injeção de meio de contraste iodado. Sendo assim, duas séries de imagens foram obtidas: 1) tomografia, sem contraste, com espessura de corte de 2,5 mm para o planejamento da radioterapia, e 2) angiotomografia do coração trigada com contraste e espessura de corte de 0,625 mm.

Para a realização das duas séries de imagens, as pacientes foram imobilizadas usando uma rampa de mama (modelo OXSGP01, Oxigen) com o braço esquerdo levantado e o direito posicionado ao longo do corpo.

4.2 Delineamento de estruturas

Todas as imagens foram exportadas para o sistema de planejamento Eclipse (versão 11.0, Varian Medical Systems Inc.) para a realização do delineamento das estruturas alvos e dos órgãos de risco e planejamento do tratamento radioterápico. No sistema de planejamento, as duas séries de imagens foram, então, fundidas de modo que as subestruturas do coração delineadas com base na imagem contrastada fossem visualizadas também na imagem de planejamento.

O delineamento do coração e do CTV da mama (Jabbour *et al.*, 2013) foi realizado por um radio-oncologista com base nas recomendações do RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) a fim de que os contornos fossem padronizados.

Os limites anatômicos do CTV da mama segundo o RTOG (White *et al.*, 2011) estão especificados na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1: Limites anatômicos para delineamento do CTV da mama conforme o RTOG.

Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Referência clínica radiológica + inserção do segundo arco costal	Referência clínica radiológica + término do tecido mamário aparente	Pele	Limite anterior dos músculos peitorais	Referência clínica radiológica + linha axilar média excluindo o músculo grande dorsal	Junção do esterno com o arco costal

As seguintes subestruturas do coração foram delineadas por um cardiologista: tronco pulmonar (TP), ventrículos direito e esquerdo (VE e VE), átrios direito e esquerdo (AD e AE), artéria descendente anterior esquerda (ADA), artéria coronária direita, artéria circunflexa e aorta. A Figura 13 ilustra a reconstrução 3D de uma paciente deitada na posição de tratamento radioterápico e de suas respectivas subestruturas do coração delineadas.

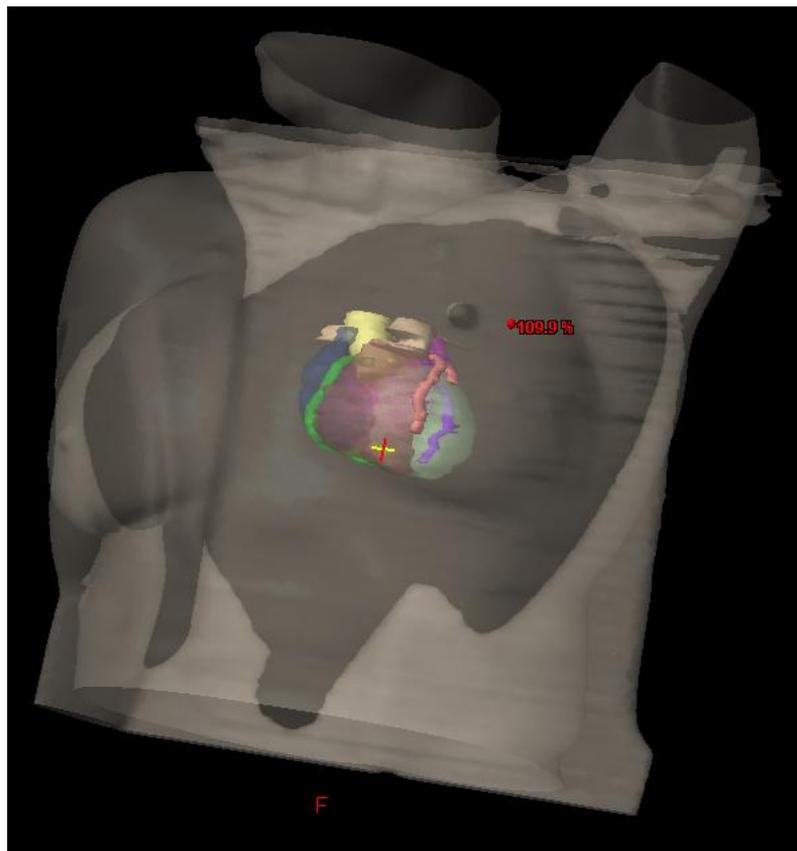


Figura 13: Reconstrução 3D das subestruturas do coração delineadas

4.3 Planejamento do tratamento

Para cada paciente, realizaram-se 2 planos de tratamento, no sistema de planejamento computadorizado Eclipse, com as técnicas forward-IMRT e 3D-CRT. Foi utilizada a energia de fótons de 6 MV e o tratamento realizado num acelerador linear da Varian, modelo Clinac CX. Para o cálculo da distribuição de dose, foi utilizado o algoritmo AAA (do inglês *Analytical Anisotropic Algorithm*).

A dose prescrita foi de 50 Gy entregue em 25 frações de 2 Gy. Os planos foram normalizados de modo que 95% do volume do PTV recebesse 95% do valor da dose prescrita. Os limites de dose dos OARs (pulmão e coração) foram sempre respeitados segundo as recomendações do Quantec (do inglês *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) para coração (Gagliardi *et al.*, 2010) e para pulmão (Gagliardi *et al.*, 2010), (Marks *et al.*, 2015) e/ou RTOG (do inglês *Radiation Therapy Oncology Group*) (Arbor, Freedman e Arthur, 2013).

4.4 Parâmetros de dose-volume

Analisando-se o histograma dose-volume, o volume V_x (V_2 , V_5 , V_{10} , V_{20} e V_{30}) de cada subestrutura do coração e do coração para determinada dose foram determinados, onde V é o volume percentual da estrutura recebendo dose maior ou igual a x em Gy. Foram calculados as médias e respectivos desvios padrões de cada parâmetro V_x .

As doses médias (D_{med}) e doses máximas (D_{2cc} ou D_1) também foram determinadas a partir do histograma dose-volume, assim como os respectivos valores de média e desvio padrão. A dose máxima foi definida como a dose recebida por 2 cm^3 da estrutura analisada, D_{2cc} . Para a avaliação da dose máxima de subestruturas muito pequenas (volume total da subestrutura $< 15\text{ cm}^3$), utilizou-se o parâmetro D_1 (dose recebida por 1% do volume total da subestrutura) como dose máxima

4.5 Análise estatística

A estatística é uma ciência que usa a análise dos dados para testar as hipóteses estatísticas, verificar a força da evidência clínica e, assim, se existem associações entre grupos ou a veracidade de fenômenos de interesse (Rodrigues, Lima e Barbosa, 2017). Podem ser usados testes paramétricos ou não paramétricos a depender do tipo da distribuição dos dados analisados.

Neste estudo foi utilizado um teste não paramétrico: o teste de Wilcoxon.

4.5.1 Testes Não Paramétricos

Os testes não paramétricos são caracterizados pela distribuição de probabilidade da estatística do teste, a qual não depende da distribuição de

probabilidade da variável aleatória populacional. Estes testes também são chamados de teste de distribuição livre, pela não necessidade de se fazer hipóteses sobre a distribuição de probabilidade da variável de onde proveio o conjunto de dados. Estes métodos podem ser aplicados a dados exatos ou não, como também a dados qualitativos, mas que possam ser distinguíveis pela ordenação da amostra. (CONOVER, 1999)

4.5.1.1 Teste de Wilcoxon para amostras pareadas

O teste de Wilcoxon para amostras pareadas é alternativa ao teste t-student para o mesmo tipo de amostra quando a suposição de normalidade não é comprovada. Este teste utiliza informações sobre o sentido e valor das diferenças dentro de cada par. (CONOVER, 1999) (WILCOXON, 1946)

Para aplicação do teste definiu-se:

- X_i - a dose média recebida pelo paciente usando a técnica FiF;
- Y_i - a dose média recebida pelo paciente usando a técnica 3D;
- $D_i = Y_i - X_i$, para $i = 1, 2, \dots, n$, diferença relativa a determinado par.

Os D_i 's são a diferença entre valores medidos em cada unidade observacional que, em nosso caso, são os valores das variáveis respostas anteriormente citadas.

Posteriormente devem-se ordenar os valores absolutos das diferenças $|D_i|$ e atribuir posto 1 ao menor valor, posto 2 ao segundo menor e assim por diante até o maior valor que recebe o valor n desprezando os pares com $|D_i| = 0$, e neste caso a amostra terá um tamanho $m < n$. Existe a possibilidade de ocorrer empates entre os valores das diferenças. Nestas ocasiões associa-se aos $|D_i|$ empatados a média aritmética dos postos que eles teriam se não fossem empatados. Após este procedimento, os postos recebem o sinal da diferença a qual foi atribuído de forma que, se o sinal de D_i for negativo o seu respectivo posto será negativo, caso contrário o posto será positivo. Os postos de sinal positivo, em caso de não haver

diferenças nulas, são S_1, S_2, \dots, S_n e os postos de sinal negativo R_1, R_2, \dots, R_n ambos em ordem crescente, tal que $R_1 < R_2 < \dots < R_n$ e $S_1 < S_2 < \dots < S_n$. Para este teste são feitas as seguintes suposições:

- as D_i 's são mutuamente independentes;
- a escala de medida das D_i 's é no mínimo intervalar;
- cada D_i é uma variável aleatória contínua, tal que $P(D_i = 0) = 0$.

As hipóteses do teste deste estudo são:

- Hipótese nula (H_0): o tratamento FiF deposita a mesma dose que o tratamento 3D.
- Hipótese alternativa (H_a): o tratamento FiF deposita dose média menor que o tratamento 3D.

Caso a hipótese nula for verdadeira, é de se esperar que o número de postos positivos (S_i 's) seja próximo do número de postos negativos (R_i 's). Baseado nisto, a estatística do teste de Wilcoxon é definida como:

$$\sum_1^n S_i$$

se $D_i \neq 0, \forall i$

Logo a regra de decisão para o teste de Wilcoxon é rejeitar H_0 quando o p-valor é menor que o nível de significância (Bauer, 1972), que no caso deste estudo é fixado em 0,05, caso contrário não é rejeitada a hipótese nula.

4.5.1.2 Teste de Wilcoxon para amostras independentes

Para a comparação de amostras independentes, também foi utilizado o teste Wilcoxon como alternativa ao teste t-student já que a suposição de normalidade da amostra não é comprovada. (CONOVER, 1999) (WILCOXON, 1946)

Os dados consistem em uma amostra de N indivíduos que é dividida em duas amostras onde X_2, \dots, X_n é a amostra de doses recebidas pelos n indivíduos do grupo 1 e Y_2, \dots, Y_m é a amostra de doses recebidas pelos m indivíduos do grupo 2 de forma que $N = n + m$ que no nosso caso $N = 18$. Para aplicação do teste colocou-se todas as observações da amostra em ordem crescente. Denotou-se de $R(X_i)$ o valor do rank assinalado para a i -ésima observação do grupo 1 e $R(Y_j)$ o valor assinalado para a j -ésima observação do grupo 2. $m < n$. Existe a possibilidade de ocorrer empates entre os valores das diferenças. Nestas ocasiões, associa-se aos R 's empatados, a média aritmética dos postos que eles teriam se não fossem empatados.

As suposições que são admitidas para aplicação do teste são a independência entre os grupos e a independência entre as observações dentro de cada grupo.

As hipóteses do teste nesse caso são:

- Hipótese nula (H_0): a dose recebida pelo grupo 1 é a mesma dose recebida pelo grupo 2 com a utilização da técnica FiF.
- Hipótese alternativa (H_a): a dose recebida pelo grupo 1 é menor do que a dose recebida pelo grupo 2 com a utilização da técnica FiF.

A estatística do teste no caso onde há pouco ou nenhum empate é definida como:

$$T = \sum_{i=1}^n R(X_i)$$

Sendo que a regra de decisão é rejeitar H_0 se T for menor que seu $\alpha = 0,05$.

4.5.2 Resultados estatísticos

De maneira geral, buscou-se estudar a diferença entre dose recebida por cada paciente durante o tratamento, de forma que foi executado o teste Wilcoxon. Para realizar os testes foi utilizado o programa computacional R (R Core Team, 2018).

Usando o parâmetro dose média do coração como exemplo para ilustrar o raciocínio utilizado para análise dos resultados estatísticos: aplicou-se o teste wilcoxon para amostras pareadas buscando verificar se a dose do tratamento com técnica FiF é maior do que a do tratamento com 3D. Desta forma, tem-se que a hipótese nula deste teste é que o tratamento FiF deposita a mesma dose média no coração que o tratamento 3D, contra o tratamento FiF deposita dose média no coração menor que o tratamento 3D. Dessa forma, um p-valor menor que 0,05, resultará na rejeição da hipótese nula e, portanto, que o tratamento FiF deposita menor dose média no coração que o tratamento 3D.

Para todos os outros parâmetros (V5, V10, V20, entre outros) do coração e das subestruturas foi realizado o mesmo teste com as mesmas hipóteses.

Para o caso de quando a amostra total de pacientes é dividida em 2 grupos, o mesmo raciocínio foi utilizado para análise dos resultados, porém, aplicou-se o teste wilcoxon para amostras independentes. Neste caso, a hipótese nula é que a dose recebida pelo grupo 1 é a mesma dose recebida pelo grupo 2 com a utilização da técnica FiF.

4.6 Comitê de Ética

O estudo em questão foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe, com o objetivo de cumprir o disposto na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O código do CAAE (certificado de apresentação de apreciação ética) é 68727517.0.0000.5546 com o número de parecer: 2.203.869.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores médios (μ) e respectivos desvios padrões (σ) dos volumes percentuais para diversas doses de cada subestrutura do coração delineada são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Valores médios dos volumes percentuais para diversas doses de cada subestrutura do coração delineada

	Field-in-field		3D		p-valor
	μ	$\pm \sigma$	μ	$\pm \sigma$	
Atrio Direito					
V2 (%)	0,2	0,6	1,7	3,0	0,012
Atrio Esquerdo					
V2 (%)	3,7	7,0	17	11	<0,001
Aorta (%)					
V2 (%)	2,0	8,6	24	16	<0,001
Artéria Coronária Direita					
V2 (%)	1,7	6,6	19	17	<0,001
Artéria Circunflexa					
V2 (%)	18	28	73	27	<0,001
Arteria Descendente Anterior Esquerda					
V5 (%)	63	21	68	19	0,002
V10 (%)	53	23	55	23	<0,001
V20 (%)	50	23	51	23	0,009
V30 (%)	47	22	48	23	0,012
Dmed (Gy)	24,0	9,6	25	10	0,002
D1 (Gy)	44	12	45	11	0,002
Tronco Pulmonar					
V2 (%)	14	17	47	18	<0,001
V5 (%)	0,8	1,9	0,8	1,9	0,264
Ventrículo Direito					
V2 (%)	42	16	82	15	<0,001

V5 (%)	15	10	18,8	8,8	<0,001
V10 (%)	8,0	5,8	9,5	6,0	0,001
V20 (%)	5,7	4,5	6,6	5,1	0,002
V30 (%)	4,4	3,9	5,0	4,5	0,004
Ventrículo Esquerdo					
V5 (%)	25	13	31	12	0,002
V10 (%)	16,0	8,6	17,4	8,7	0,002
V20 (%)	12,8	6,7	14,0	7,7	0,002
V30 (%)	10,8	6,1	12,0	7,0	0,002

Abreviação: V2 = volume percentual recebendo 2 Gy ou mais; V5 = volume percentual recebendo 2 Gy ou mais; e assim por diante.

Os valores médios dos volumes percentuais (μ) para diversas doses do coração e as doses média e máxima do volume total são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Valores médios dos volumes percentuais para diversas doses do coração e a dose média do volume total

	Field-in-field		3D		p-valor
	μ	$\pm \sigma$	μ	$\pm \sigma$	
V5 (%)	13,3	8,0	16,0	6,2	<0,001
V10 (%)	8,2	4,0	8,8	4,0	0,002
V20 (%)	6,1	2,9	7,0	3,7	0,001
V25 (%)	5,5	2,7	6,2	3,1	<0,001
V30 (%)	5,0	2,5	5,6	2,9	0,002
Dmédia (Gy)	4,5	1,7	5,5	1,6	<0,001
D2cc (Gy)	44	11	44	10	0,001

Este estudo avaliou diversos parâmetros de dose do coração e de suas respectivas subestruturas para duas técnicas de tratamento radioterápico. Como resultado da alta qualidade de imagem da angiotomografia realizada nas pacientes, foi possível delinear cada subestrutura do coração de maneira altamente precisa e um estudo dosimétrico detalhado foi apresentado demonstrando, assim, a importância da análise individual das subestruturas do coração.

Levando em consideração o limite de dose recomendado pelo Quantec para a irradiação do volume total do coração, $V_{25} \leq 10\%$, foi encontrado sempre um valor de V_{25} menor que 10% para as duas técnicas analisadas: FiF e 3D. Os valores de dose média e os de V_{25} foram maiores para a técnica 3D, assim como todos os outros parâmetros de dose-volume do coração (V_5 , V_{10} , V_{20} e V_{30}). Ercan e colaboradores (Ercan *et al.*, 2010) mostraram que os V_{10} , V_{20} , e V_{30} do coração foram inferiores com planos de FiF. Os valores de D_{med} e V_{25} para o coração foram, respectivamente, $(4,5 \pm 1,7)\text{Gy}$ e $(5,5 \pm 2,7)\%$ para a técnica FiF. Para a 3D, os valores foram $(5,5 \pm 1,6)\text{Gy}$ e $(6,2 \pm 3,1)\%$, respectivamente. Houve uma redução percentual de 18% na D_{med} para a técnica FiF em comparação à 3D. Já para o V_{25} , a redução foi de 11%. As duas técnicas de tratamento são, de maneira geral, parecidas uma vez que consistem na utilização de campos tangentes. No entanto, o processo de planejamento da técnica FiF permite uma melhor homogeneização da distribuição de dose dentro do volume irradiado acarretando menor concentração de pontos quentes, isto é, pontos de doses altas. Dessa forma, os resultados obtidos no estudo condizem com o esperado de que os valores de V_x e principalmente de doses médias sejam inferiores para a técnica FiF em relação a 3D. Diversos estudos demonstraram um benefício dosimétrico da técnica FiF em comparação à 3D para o tratamento do câncer de mama (Herrick, Neill e Rosser, 2008), (Baycan *et al.*, 2012), (Selvaraj *et al.*, 2007).

De acordo com o esperado, todos os parâmetros de dose-volume da subestrutura ADA apresentaram valores próximos quando são comparadas as duas técnicas. Porém, os valores para a técnica FiF foram sempre inferiores aos da técnica 3D. Da mesma forma que o coração e a ADA, a subestrutura ventrículo esquerdo apresentou resultados de dose volume (V_5 , V_{10} , V_{20} e V_{30}) mais baixos para a técnica FiF em comparação a 3D também.

Para as duas técnicas de tratamento, de acordo com a Tabela 2, as subestruturas que apresentaram a irradiação de maiores doses foram os ventrículos esquerdo e direito e a ADA. Isso se deve a posição anatômica dessas subestruturas em relação à parede torácica e à região de irradiação do campo de tratamento. Essas subestruturas estão localizadas, na maioria das vezes, dentro do campo de tratamento ou muito próximas ao limite dos campos tangentes, conforme representa

a Figura 14. De maneira similar, Taylor e colaboradores (Taylor *et al.*, 2007) realizou um estudo no qual diversas técnicas de tratamento foram avaliadas e evidenciou que a região da ADA e da porção anterior do coração receberam as maiores doses. Segundo o autor, a frequência da ocorrência de aterosclerose numa população geral é de 40-50%. Dessa maneira, a ADA, que é a região mais propensa a ocorrência da aterosclerose, consiste na região que mais recebe doses durante o tratamento.

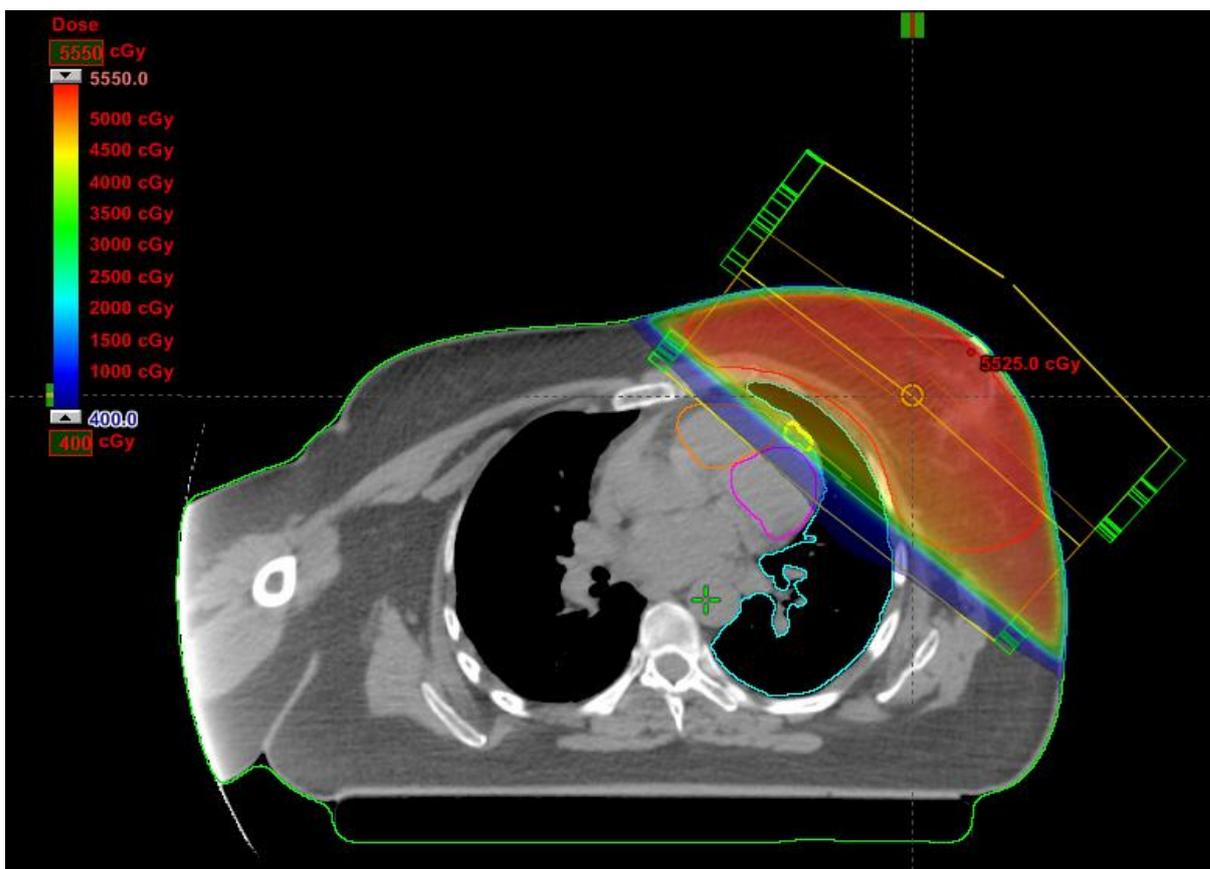


Figura 14: Ilustração da posição anatômica das subestruturas ADA (contorno amarelo), ventrículos direito (contorno laranja) e esquerdo (contorno rosa) em relação à parede torácica e à região de irradiação do campo de tratamento. A região de preenchimento colorido corresponde à distribuição de dose de acordo com a escala de cores presente na figura.

Analisando os valores de dose média, observou-se que enquanto a dose média para o coração foi de $(4,7 \pm 1,7)$ Gy, a dose média da ADA foi de $(24,0 \pm 9,6)$ Gy para a técnica FiF. Já para a técnica 3D, a dose média do coração foi $(5,5 \pm 1,6)$ Gy e a dose média da ADA foi de (25 ± 10) Gy. Os valores mais altos de dose média do coração e da ADA foram 7,4 Gy e 39,4 Gy, respectivamente, para a técnica 3D. E

para a técnica FiF, foi de 9,1 Gy e 36,2 Gy para o coração e ADA, respectivamente. Nota-se que a dose média recebida pela ADA é muito mais alta que a dose média recebida pelo coração. Dessa forma, pode-se afirmar que a dose média do coração não é um parâmetro representativo da dose média da ADA. Estes resultados concordam com os resultados do trabalho (Almeida, De *et al.*, 2012) e por isso, sugere-se que o delineamento e avaliação da dose recebida pela ADA sejam incluídos, juntamente com o coração, como parte do processo de planejamento do tratamento.

No estudo de Aznar e colaboradores (Aznar *et al.*, 2011) considerou-se que a ADA recebe doses altas quando mais do que 10% do seu contorno recebe 20 Gy ou mais. Comparando os valores de V20 obtidos no presente estudo com a citação do trabalho anterior, nota-se que a estrutura ADA recebeu altas doses de radiação uma vez que a média dos valores de V20 de todas as pacientes foi próxima a 50%: V20 = (50 ± 23)% e V20 = (51 ± 23)%, para as técnicas FiF e 3D respectivamente. Vale ressaltar que em todos os planos, os valores dos limites de dose do coração foram respeitados segundo as recomendações internacionais (Quantec e RTOG). No entanto, mesmo assim foi possível observar a irradiação da ADA por altas doses, ficando, assim, evidente a importância da verificação da dose da ADA como ferramenta para avaliação da dose cardíaca durante um planejamento.

Wollschläger e colaboradores (Wollschläger *et al.*, 2016) avaliaram as doses recebidas pelo coração para planejamentos com campos tangentes em um estudo e perceberam que grande parte das pacientes geralmente recebe doses extremas próximas às doses de prescrição. No trabalho, Wollschläger encontrou que 66% das pacientes analisadas possuíam dose máxima (D2cc) de pelo menos 40 Gy. Também foi observado que, em média, 8% do volume total do coração foi exposto a pelo menos 10 Gy. Os resultados de Wollschläger foram similares aos encontrados neste estudo. Os valores médios de D2cc para o coração foram (44 ± 11)Gy e (44 ± 10)Gy para as técnicas FiF e 3D, respectivamente, sendo que 83% das pacientes apresentaram dose máxima acima de 40 Gy para FiF e 77% para 3D. Os valores de volume percentual do coração que recebeu 10 Gy (V10) encontrados para ambas as técnicas também foram similares: (8,2 ± 4,0)% e (8,8 ± 4,0)%, para FiF e 3D

respectivamente. A ADA também possui valores altos de dose máxima D1: (44 ± 12)Gy e (45 ± 11)Gy para as técnicas FiF e 3D, respectivamente.

Para o coração e para todas as subestruturas dele (artéria coronária direita, artéria circunflexa, tronco pulmonar, ventrículos direito e esquerdo, átrios direito e esquerdo, artéria descendente anterior esquerda e aorta), foi realizada a análise estatística para a comparação entre as doses das técnicas FiF e 3D. Conforme a Tabela 2 e a Tabela 3 mostram, todos os valores de p encontrados, com exceção do parâmetro V5 do tronco pulmonar, foram menores que 0,05, que foi o nível de significância estabelecido. Portanto, nota-se que a dose depositada usando a técnica FiF é, de fato, menor que a dose depositada pela técnica 3D, uma vez que, os valores de p mostraram que existe diferença significativa.

Devido a grandes variações na anatomia individual de cada paciente, foi observado um amplo intervalo de valores para os valores médios de Vx e de dose média justificando, dessa forma, os altos valores de desvio padrão encontrados. A Figura 15 e a Figura 16 mostram o DVH do coração e da subestrutura ADA de todas as pacientes (cada linha representa a distribuição de dose de uma paciente) para a técnica FiF. Nos gráficos, fica evidente a grande variação na distribuição da dose de cada estrutura, confirmando, assim, a influência da posição anatômica da estrutura no valor da dose recebida por ela. No DVH do coração, foi dado um zoom em uma determinada região do gráfico onde é possível perceber que para um mesmo valor de dose, 20 Gy (ou 2000 cGy), existem diversos diferentes valores de volume que receberam essa mesma dose. Na Figura 16 para a subestrutura ADA também é possível perceber isso.

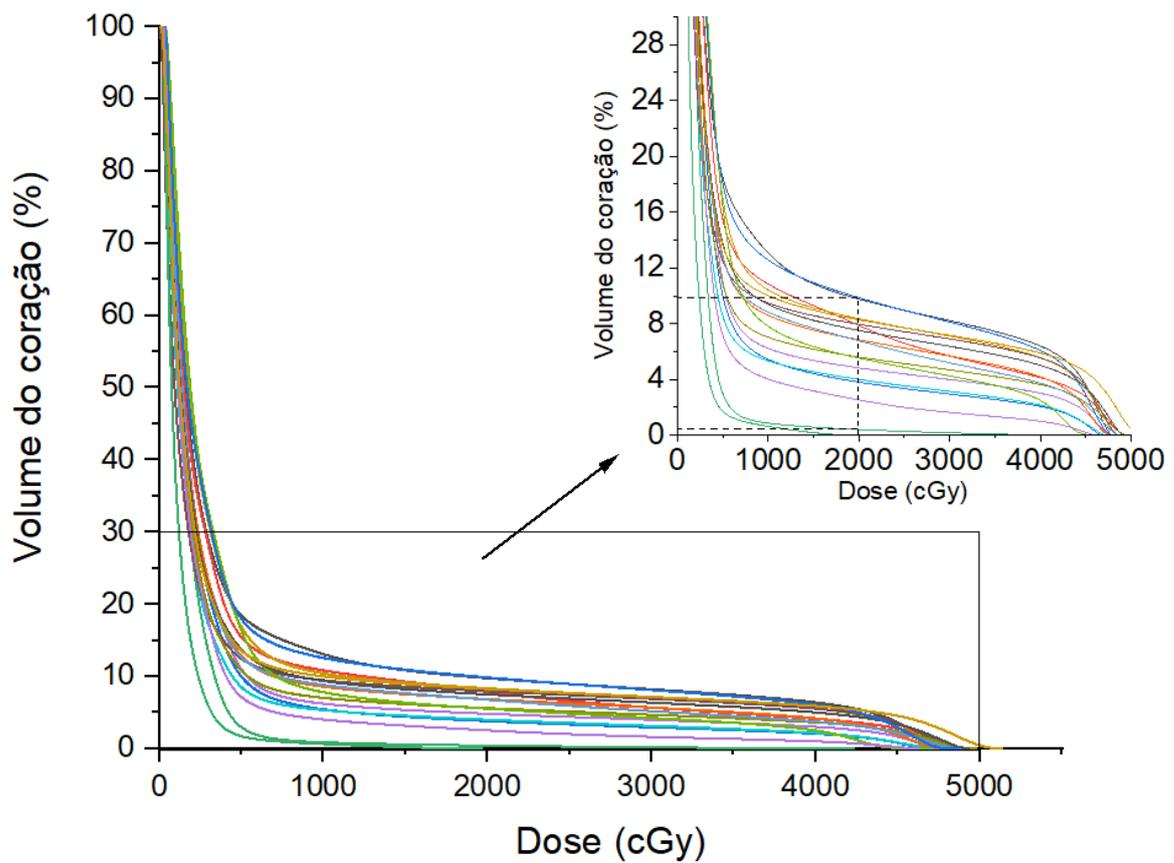


Figura 15: DVH da estrutura coração de todas as pacientes para a técnica FiF.

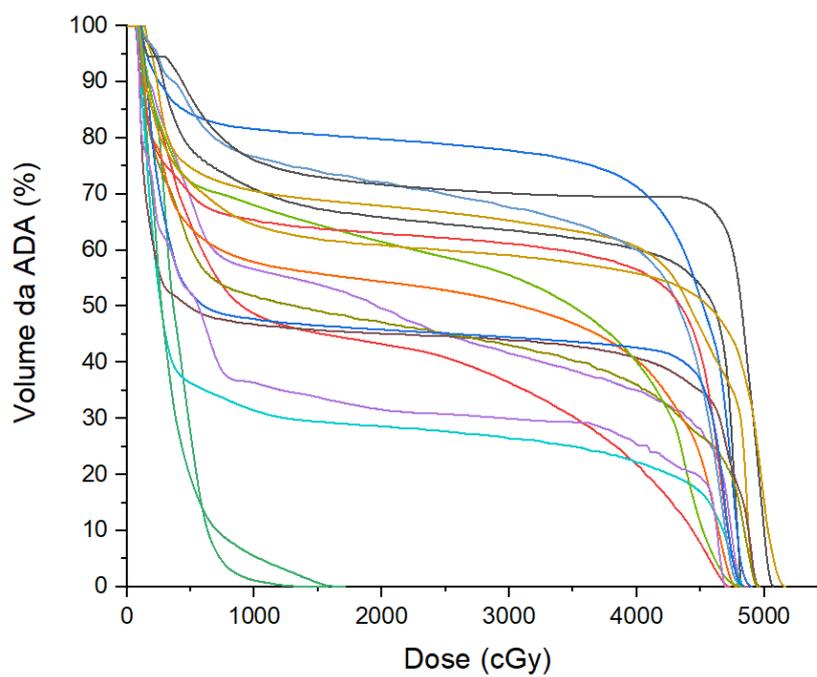


Figura 16: DVH da subestrutura ADA de todas as pacientes para a técnica FiF.

As diferenças anatômicas individuais de cada paciente, portanto, parecem influenciar na dose recebida por cada subestrutura do coração bem como por ele como um todo. Sendo assim, foram criados subgrupos dentro das 18 pacientes avaliadas a fim de que as diferenças fossem melhor analisadas.

A idade mediana das pacientes foi 58,5 anos, variando de 41 a 80 anos. A Tabela 4 resume os valores médios de alguns parâmetros, para a técnica FiF, quando as pacientes são divididas em 2 subgrupos: grupo 1 com idade ≤ 60 anos e grupo 2 com idade > 60 anos. Nota-se que os valores de dose média e de V20 diminuem à medida que a idade aumenta. Sendo assim, os dados indicam que mulheres mais jovens recebem, em média, doses cardíacas mais altas de radiação durante o tratamento. No entanto, as diferenças encontradas entre os grupos não apresentaram valor significativo estatisticamente (p-valor $>$ que 0,05). Possivelmente, o pequeno número de pacientes que compõe cada grupo e o amplo intervalo na idade das pacientes (41 a 80 anos) contribuíram para não haver significância estatística nos resultados. Apesar disso, os resultados encontrados estão em consistência com a análise realizada por Wollschläger *et al.* (2016). Esta indicação encontrada chama a atenção para o fato de que, com tratamentos mais eficazes, cada vez mais as pacientes tratadas com câncer de mama possuem maiores períodos de sobrevida livre de recorrência da doença, estando, assim, mais sujeitas a sofrerem as toxicidades cardíacas tardias relacionadas ao tratamento. Portanto, deve-se ter maior cautela durante o planejamento e, principalmente, avaliação das doses recebidas pelo coração e subestruturas deste grupo de pacientes.

Outro fator avaliado foi o volume total do PTV, que está, na maioria das vezes, diretamente relacionado ao tamanho da mama da paciente. De uma maneira simplificada, pode-se dizer que o PTV engloba todo o parênquima mamário e, portanto, quanto maior o volume da mama, maior será o volume do PTV. A Tabela 5 mostra os valores médios de certos parâmetros para a técnica FiF quando as pacientes são divididas em relação ao volume do PTV tratado: grupo 3 com volume do PTV $\leq 1000 \text{ cm}^3$ e o grupo 4 com volume do PTV $> 1000 \text{ cm}^3$. A mediana do volume do PTV foi $992,4 \text{ cm}^3$, variando entre $577,6$ e $1637,2 \text{ cm}^3$.

Tabela 4: Valores médios de V20 e Dmed para 2 subgrupos de pacientes em relação à idade.

		Grupo 1: Idade ≤ 60 anos		Grupo 2: Idade > 60 anos		p-valor
		μ	± σ	μ	± σ	
ADA	V20 (%)	57	23	41	21	0,635
Coração	V20 (%)	6,3	2,6	5,9	3,5	0,993
	Dmed (Gy)	4,3	1,2	4,7	2,3	0,851

Tabela 5: Valores médios de V20 e Dmed para 2 subgrupos de pacientes em relação ao volume do PTV (cm³)

		Grupo 1: Volume do PTV ≤ 1000 cm³		Grupo 2: Volume do PTV > 1000 cm³		p-valor
		μ	± σ	μ	± σ	
ADA	V20 (%)	55	15	44	29	0,969
Coração	V20 (%)	7,7	1,7	4,5	3,0	0,517
	Dmed (Gy)	4,9	0,8	4,1	2,3	0,317

A Figura 17 ilustra o gráfico DVH da distribuição da dose no coração da técnica FiF para as pacientes separadas nos dois grupos acima. Confirmando o valor médio encontrado na Tabela 5, nota-se uma tendência em que as pacientes que pertencem ao grupo 4 com maior volume de PTV recebem menores doses em comparação ao outro grupo. Isto se deve, provavelmente, devido ao tipo de distribuição de dose que é gerada quando são usados campos tangentes. Neste tipo de conformação de campos, a dose se deposita principalmente nos primeiros centímetros de tecido e à medida que a profundidade aumenta essa deposição de dose diminui, fazendo com que a região mais central da distribuição da dose (geralmente onde está localizada a maior parte do coração) fique mais fria, ou seja, com doses menores. Sendo assim, para um mesmo valor de cobertura de PTV, ou seja, para uma mesma cobertura de 95% do volume do PTV recebendo 95% do valor da dose prescrita, as pacientes que

possuem mamas menos volumosas (volume do PTV menor) podem ser consideradas como um grupo de maior risco à irradiação do coração por doses altas. A Figura 18 mostra a diferença entre as distribuições de dose de uma paciente do grupo 3 e do grupo 4. Percebe-se que para a paciente do grupo 4 existe uma região maior de dose mais baixa.

A comparação dos grupos em relação ao volume do PTV não gerou resultados estatisticamente significativos. Mais uma vez, o número pequeno de pacientes envolvidas no estudo pode ter contribuído para tal resultado. Futuramente, uma análise em relação ao volume do PTV com um grupo maior pode gerar um resultado significativo.

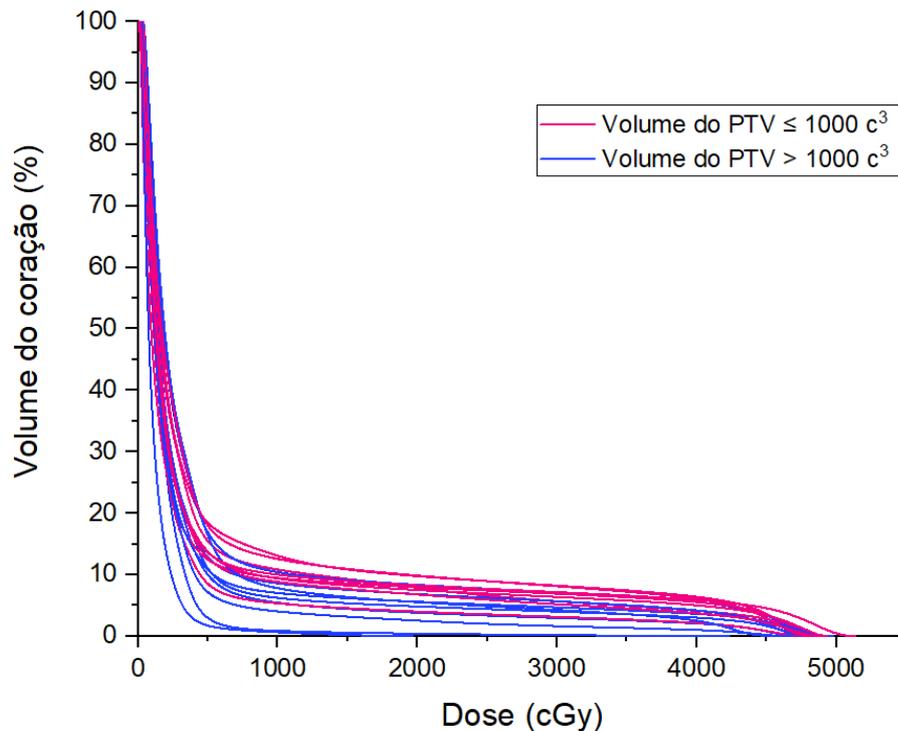


Figura 17: Gráfico DVH da distribuição da dose no coração da técnica FiF para as pacientes separadas nos dois grupos.

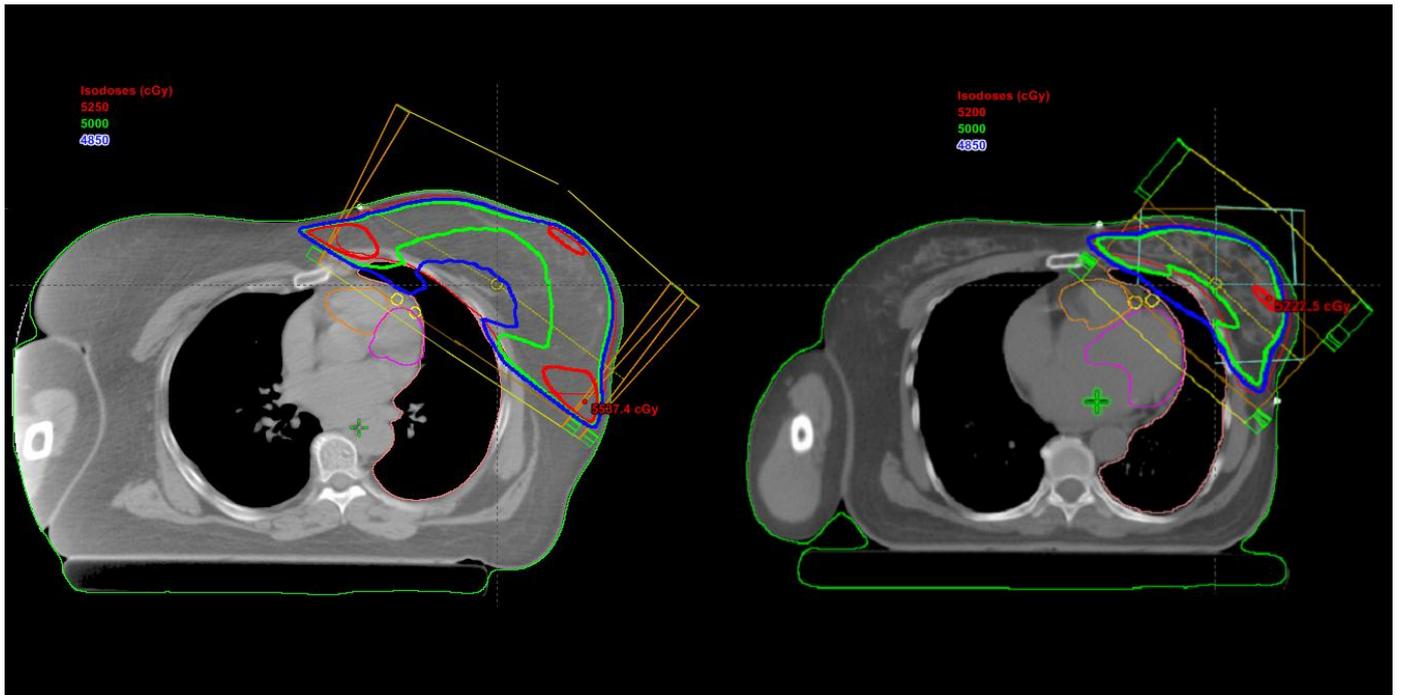


Figura 18: Comparação diferença entre as distribuições de dose de uma paciente do grupo 3 e do grupo 4. As subestruturas ADA (contorno amarelo), ventrículos direito (contorno laranja) e esquerdo (contorno rosa) estão delimitadas por linhas finas e as linhas grossas representam a região englobada pela dose correspondente à escala de cores presente na figura.

6. CONCLUSÃO

A avaliação das doses recebidas pelo coração e suas subestruturas foi possível devido à alta qualidade do exame realizado nas pacientes do estudo. Sendo assim, a angiotomografia se mostra um exame seguro e eficaz no auxílio para o delineamento preciso de cada subestrutura durante o processo de planejamento do tratamento.

O estudo demonstrou benefícios em relação à distribuição de dose da técnica FiF quando comparada à 3D para o tratamento radioterápico de pacientes com câncer de mama esquerda. Praticamente todas as estruturas analisadas no estudo (coração, ventrículos direito e esquerdo, átrios direito e esquerdo, artéria descendente anterior esquerda, artéria coronária direita, artéria circunflexa e aorta) sofreram menor irradiação com a técnica FiF em relação à 3D, sendo todos os p-valores significativos. A técnica FiF proporciona melhor homogeneidade na distribuição da dose e, conseqüente, redução da dose recebida pelo coração e todas subestruturas. Todas essas vantagens contribuem potencialmente para diminuir as toxicidades cardíacas tardias relacionadas ao tratamento.

De todas as subestruturas analisadas, a ADA e os ventrículos direito e esquerdo apresentaram os maiores valores de dose recebida, tanto para a técnica FiF quanto para a técnica 3D. Sugerindo, assim, a necessidade de uma avaliação individual de cada paciente com atenção à proximidade dessas estruturas ao campo de radiação/tratamento.

O valor médio de Dmed da ADA apresentou-se muito maior que o valor médio de Dmed do coração. Portanto, percebe-se que Dmed do coração não é um parâmetro representativo da Dmed da ADA. Desse modo, os resultados encontrados sugerem que a avaliação de um plano de tratamento radioterápico usando apenas os parâmetros Dmed e V25 do coração, que são os mais comumente usados atualmente, pode precisar de aprimoramento, incluindo a avaliação da distribuição de dose em subestruturas, principalmente na ADA. Esses resultados são preliminares e espera-se que sejam confirmados após publicação de estudos prospectivos com longos tempos de seguimento sobre os riscos de doenças cardíacas associadas à irradiação das subestruturas do coração.

A avaliação das doses individuais recebidas por cada paciente, assim como os altos valores de desvios padrões encontrados, demonstraram que a grande variação interpessoal das pacientes influencia na dose recebida pelo coração e por cada subestrutura. Sendo assim, os primeiros resultados de comparação entre grupos indicam que pode haver um grupo de maior risco de irradiação cardíaca para os tratamentos com técnicas que usam campos tangentes: pacientes mais jovens e com volumes menores de PTV. Contudo, a pequena amostra de pacientes possíveis neste intervalo de tempo de desenvolvimento do trabalho não foi suficiente para obter dados estatisticamente relevantes, demandando estudos futuros com maior número de pacientes para confirmar este indicativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, O. *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2087–2106, 2005.

ALMEIDA, C. E. DE; FOURNIER-BIDOZ, N.; MASSABEAU, C.; MAZAL, A.; CANARY, P. C.; KUROKI, I. R.; CAMPANA, F.; FOURQUET, A.; KIROVA, Y. M. Potential benefits of using cardiac gated images to reduce the dose to the left anterior descending coronary during radiotherapy of left breast and internal mammary nodes. **Cancer/Radiotherapie**, v. 16, n. 1, p. 44–51, 2012.

ARBOR, A.; FREEDMAN, G. M.; ARTHUR, D. W. A Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation with Hypofractionation Plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost For Early-Stage Breast Cancer. **Radiation Therapy Oncology Group RTOG 1005**, p. 1–86, 2013.

AZNAR, M.; KORREMAN, S. S.; PEDERSEN, A. N.; PERSSON, G. F.; JOSIPOVIC, M.; SPECHT, L. Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. **British Journal of Radiology**, v. 84, n. 1004, p. 743–746, 2011.

BAUER, D. F. Constructing confidence sets using rank statistics. **Journal of the American Statistical Association**, v. 67, n. 339, p. 687–690, 1972.

BAYCAN, D.; KARACETIN, D.; BALKANAY, A. Y.; BARUT, Y. Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: A dosimetric comparison. **Japanese Journal of Radiology**, v. 30, n. 10, p. 819–823, 2012.

CONOVER, W. J. **Practical nonparametric statistics**. 3rd. ed. [s.l: s.n.].

CORREA, C. R.; LITT, H. I.; HWANG, W. T.; FERRARI, V. A.; SOLIN, L. J.; HARRIS, E. E. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided

radiation treatment for early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 21, p. 3031–3037, 2007.

DARBY, S. *et al.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. **The Lancet**, v. 378, n. 9804, p. 1707–1716, 2011.

DARBY, S. C. *et al.* Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 11, p. 987–998, 2013.

DARBY, S. C.; MCGALE, P.; TAYLOR, C. W.; PETO, R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: Prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. **Lancet Oncology**, v. 6, n. 8, p. 557–565, 2005.

ERCAN, T.; İĞDEM, Ş.; ALÇO, G.; ZENGİN, F.; ATILLA, S.; DİNÇER, M.; OKKAN, S. Dosimetric comparison of field in field intensity-modulated radiotherapy technique with conformal radiotherapy techniques in breast cancer. **Japanese Journal of Radiology**, v. 28, n. 4, p. 283–289, 2010.

GAGLIARDI, G.; CONSTINE, L. S.; MOISEENKO, V.; CORREA, C.; PIERCE, L.; ALLEN, A. M.; MARKS, L. B. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart. **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 76, n. 3, p. 77–85, 2010.

GAGLIARDI, G.; LAX, I.; OTTOLENGHI, A.; RUTQVIST, L. E. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer—application of the relative seriality model. **The British Journal of Radiology**, v. 69, n. 825, p. 839–846, 1996.

GIANFALDONI, S.; GIANFALDONI, R.; WOLLINA, U.; LOTTI, J.; TCHERNEV, G.; LOTTI, T. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 521, 2017.

HALL, E. J. **Radiobiology for the Radiologist**. 7th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. v. 224

HERRICK, J. S.; NEILL, C. J.; ROSSER, P. F. A comprehensive clinical 3-dimensional dosimetric analysis of forward planned IMRT and conventional wedge planned techniques for intact breast radiotherapy. **Medical Dosimetry**, v. 33, n. 1, p. 62–70, 2008.

ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62). 2007.

ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50). 1993.

INCA. O câncer e seus fatores de risco. 1996.

INCA. Curso de Atualização para Técnicos. [s.d.].

____. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. p. 128, 2017.

JABBOUR, S. K. *et al.* Upper Abdominal Normal Organ Contouring Guidelines RTOG Consensus Panel. **Medical image analysis**, 2013.

JAGSI, R.; MORAN, J.; MARSH, R.; MASI, K.; GRIFFITH, K. A.; PIERCE, L. J. Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 78, n. 5, p. 1594–1603, 2010.

KHAN, F. M. **The Physics of Radiation Therapy**. 5th. ed. Philadelphia: [s.n.].

LIND, P. A.; PAGNANELLI, R.; MARKS, L. B.; BORGES-NETO, S.; HU, C.; ZHOU, S. M.; LIGHT, K.; HARDENBERGH, P. H. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 55, n. 4, p. 914–920, 2003.

MARKS, L. B. *et al.* Radiation Dose–Volume Effects in the Lung. **International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics**, v. 76, n. 3, p. S20–S27, 2015.

MITIN, T. Radiation therapy techniques in cancer treatment. 2018.

PODGORSAK, E. B. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. **Medical Physics**, v. 33, n. 6, 2005.

R CORE TEAM, . **R: A language and environment for statistical computing** Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing, , 2018. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>

RODRIGUES, C. F. DE S.; LIMA, F. J. C. DE; BARBOSA, F. T. Importance of using basic statistics adequately in clinical research. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 67, n. 6, p. 619–625, 2017.

ROMEIJN, H. E.; AHUJA, R. K.; DEMPSEY, J. F.; KUMAR, A. A Column Generation Approach to Radiation Therapy Treatment Planning Using Aperture Modulation. **SIAM Journal on Optimization**, v. 15, n. 3, p. 838–862, 2005.

RYGIEL, K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: An overview. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 13, n. 2, p. 186, 2017.

SCHUBERT, L. K.; GONDI, V.; SENGBUSCH, E.; WESTERLY, D. C.; SOISSON, E. T.; PALIWAL, B. R.; MACKIE, T. R.; MEHTA, M. P.; PATEL, R. R.; TOMÉ, W. A.; CANNON, G. M. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tophoterapy. **Radiotherapy and Oncology**, v. 100, n. 2, p. 241–246, 2011.

SCHULTZ-HECTOR, S.; TROTT, K. R. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 67, n. 1, p. 10–18, 2007.

SELVARAJ, R. N.; BERIWAL, S.; POURARIAN, R. J.; LALONDE, R. J.; CHEN, A.; MEHTA, K.; BRUNNER, G.; WAGNER, K. A.; YUE, N. J.; HUQ, S. M.; HERON, D. E. Clinical Implementation of Tangential Field Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Using Sliding Window Technique and Dosimetric Comparison with 3D Conformal Therapy (3DCRT) in Breast Cancer. **Medical Dosimetry**, v. 32, n. 4, p. 299–304, 2007.

TAYLOR, C. W.; NISBET, A.; MCGALE, P.; DARBY, S. C. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s-1990s. **International Journal of Radiation**

Oncology Biology Physics, v. 69, n. 5, p. 1484–1495, 2007.

VERONESI, U.; CASCINELLI, N.; MARIANI, L.; SACCOZZI, R.; LUINI, A.; AGUILAR, M.; MARUBINI, E. Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery With Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1227–1232, 2002.

VUJOŠEVIĆ, B.; BOKOROV, B. Radiotherapy: Past and present. **Archive of Oncology**, v. 18, n. 4, p. 140–142, 2010.

WATANABE, É. Y. Comparação da técnica de radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT) em relação à técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para tumores de próstata e cabeça e pescoço. p. 131, 2015.

WHITE, J.; TAI, A.; ARTHUR, D.; BUCHHOLZ, T. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions. ... **Radiation Therapy Planning**, p. 1–71, 2011.

WILCOXON, F. Individual Comparisons of Grouped Data by Ranking Methods. **Journal of Economic Entomology**, v. 39, n. 2, 1946.

WOLLSCHLÄGER, D.; KARLE, H.; STOCKINGER, M.; BARTKOWIAK, D.; BÜHRDEL, S.; MERZENICH, H.; WIEGEL, T.; BLETTNER, M.; SCHMIDBERGER, H. Radiation dose distribution in functional heart regions from tangential breast cancer radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, v. 119, n. 1, p. 65–70, 2016.

XAVIER, A. MARIA; GAIDANO, E.; MORO, J. T.; HEILBRON, P. F. Princípios Básicos de Segurança e Proteção Radiológica. **Comissão Nacional de Energia Nuclear**, 2014.

ZAGAR, T. M.; CARDINALE, D. M.; MARKS, L. B. Breast cancer therapy-associated cardiovascular disease. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 13, n. 3, p. 172–184, 2016.

ZHANG, L.; MEI, X.; CHEN, X.; HU, W.; HU, S.; ZHANG, Y.; SHAO, Z.; GUO, X.; TUAN, J.; YU, X. Estimating cardiac substructures exposure from diverse radiotherapy techniques in treating left-sided breast cancer. **Medicine (United States)**, v. 94, n. 18, p. 1–7, 2015.

ZHU, Q.; KIROVA, Y. M.; CAO, L.; ARSENE-HENRY, A.; CHEN, J. Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast cancer: A question-based review with current literatures. **Cancer Treatment Reviews**, v. 68, p. 9–15, 2018.