



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Joana Gamboias Neves

PLANEAMENTO ROBUSTO PARA
RADIOTERAPIA COM PROTÕES

Dissertação no âmbito do Mestrado em Engenharia Biomédica no Ramo de Imagem e Radiação orientada pela Professora Doutora Brígida da Costa Ferreira e pela Professora Doutora Joana Maria Pina Cabral Matos Dias e apresentada ao Departamento de Física da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra.

julho de 2022

Agradecimentos

Às minhas orientadoras, Professora Doutora Brígida Ferreira e Professora Doutora Joana Matos Dias, o meu mais sincero obrigada pelo acompanhamento incansável que me foi dado na concretização deste projeto. Muito obrigada pelas constantes palavras de incentivo, pelos ensinamentos que me foram transmitindo, por serem uma inspiração e um exemplo de profissionalismo. Ao Professor Doutor Humberto Rocha, obrigada por toda a disponibilidade demonstrada, sugestões e palavras de motivação. Aos três dirijo um sentido agradecimento por todas as incríveis oportunidades que me deram durante a realização desta dissertação, por serem uma presença contínua, e se mostrarem sempre disponíveis para qualquer esclarecimento e ajuda. Foi uma honra fazer este percurso convosco. Levo comigo a certeza de que trabalhei em conjunto com três profissionais de excelência.

Aos amigos que fiz neste percurso, muito obrigada. À Diana, à Filipa e à Joana obrigada por estarem sempre presentes e por se acompanharem de palavras de motivação e carinho. Às Cucas: Marta, Maria e Sofia, obrigada por terem sido, desde o primeiro dia, uma companhia inquestionável. Obrigada pelos conselhos, alegrias e pela tranquilidade que me passaram sempre. Às Pequenas Flores: Alexandre, Carolina, Denis, Maria e Mariana, um muito sentido obrigada por terem sido os amigos de todas as horas, desde os momentos divertidos aos desabafos. Em especial, agradeço à Maria Ana e à Mariana. As minhas palavras de agradecimento, a vocês, nunca vão ser suficientes. Obrigada por terem sido o meu porto de abrigo ao longo destes anos, por me ouvirem vezes sem conta. Obrigada por terem sido companhia e amizade, por todo o apoio e ajuda. Estarei aqui para vos retribuir em dose dupla sempre. Um obrigada não é suficiente para todos vocês.

Às amigas que já me acompanham há vários anos: Marta, Ana e Inês. O meu mais profundo obrigada pela vossa presença assídua, por estarem sempre disponíveis, por se manterem por perto mesmo cada uma tendo os seus desafios.

Aos meus padrinhos, Carolina e André. Obrigada por me acompanharem desde o primeiro dia, sempre com enorme disponibilidade e afeição. Sou imensamente grata por vos ter tido comigo neste percurso.

Ao Diogo, a quem tenho tanto para agradecer. Obrigada pela companhia, carinho e amizade. Obrigada por teres sempre uma palavra de apoio, motivação e tranquilidade. Faltam-me as palavras para te agradecer por toda ajuda que me deste neste percurso.

À minha família. Aos meus avós, tios e primos, por terem sido uma parte essencial deste percurso, por perceberem as minhas ausências nos momentos mais ocupados, e por serem sempre o meu pilar. À prima Joana, um obrigada especial por toda a ajuda na concretização desta dissertação, por todos os conselhos e palavras de incentivo que me foi dando.

Por fim, o meu agradecimento mais especial. Aos meus pais e ao meu irmão. Obrigada por me terem apoiado incondicionalmente, por acreditarem em mim e terem sempre uma palavra de conforto (ou “só” um abraço apertadinho). São o meu maior exemplo. A concretização deste trabalho é, sem dúvida alguma, também graças a vocês. Obrigada!

Abstract

Cancer is a global health problem that affects millions of people every year. Many oncologic patients are subjected to radiotherapy treatments, one of the possible treatment modalities for this disease. Within radiotherapy treatments, in the last decades, there has been an increasing interest in proton radiotherapy.

The physical properties of protons enable dose distributions that are conformal and homogeneous to the target volume, and, simultaneously, deposit less dose in organs at risk. Consequently, there is the potential for an increase in tumor control probability as well as a decrease in the risk of secondary effects that occur by using ionizing radiation. However, as a disadvantage, proton radiotherapy is more sensitive to diverse sources of uncertainties, that can negatively affect the expected clinical outcomes. One of the possibilities to reduce the impact of uncertainties is taking them into consideration explicitly during the treatment planning process, which can be done by applying robust optimization methods. It is also possible that an appropriate choice of irradiation beam directions can influence the quality of the dose distribution. Therefore, robust optimization methods and beam angle optimization have a relevant impact in dose distribution and consequently in the quality of the treatment plan.

The focus of this dissertation is to study robust methods for treatment planning in proton radiotherapy. In the first part of this dissertation, impact of existing uncertainties in photon and proton radiotherapy were compared. The results clearly show that proton radiotherapy treatments are more sensitive to uncertainties than photon treatments.

In the second part, a new robust fluence map optimization is described taking into explicit consideration uncertainties in the planning process. The obtained results lead to the conclusion that the developed approaches calculate clinically admissible treatment plans, that are also robust against uncertainties. Finally, beam angle optimization was applied with two different approaches, showing that it is possible to calculate a set of beam angles different from the ones usually used in the clinical practice with improved outcomes.

Keyword: proton radiotherapy, uncertainties, robust optimization, beam angle optimization, treatment planning

Resumo

O cancro é um problema de saúde que afeta, todos os anos, milhões de doentes em todo o mundo. A maioria dos doentes oncológicos terão de ser sujeitos a radioterapia, uma das possíveis modalidades para o tratamento desta doença. Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento do interesse na radioterapia com feixes de protões.

As propriedades físicas dos protões permitem que as distribuições de dose sejam conformacionais e homogéneas ao volume alvo, e simultaneamente, seja fornecida menos dose aos órgãos de risco. Assim, existe o potencial para um aumento na probabilidade do controlo tumoral e diminuição do risco de efeitos secundários provocados pela utilização de radiação ionizante. Porém, tem como desvantagem o facto de apresentar uma maior sensibilidade a diversas fontes de incerteza, que podem afetar negativamente os resultados clínicos esperados. Uma das possibilidades para reduzir o impacto das incertezas no tratamento é tê-las explicitamente em consideração durante o planeamento, o que pode ser feito aplicando métodos de otimização robusta. Para além disso, as direções de irradiação podem também influenciar a qualidade da distribuição de dose, principalmente na radioterapia com feixes de protões, onde são utilizados menos feixes de radiação. Assim, os métodos de otimização robusta e a otimização angular podem ter um impacto relevante na distribuição de dose produzida e, conseqüentemente, na qualidade do plano de tratamento.

O foco desta dissertação é o estudo de métodos robustos no planeamento de tratamentos de radioterapia com feixes de protões. Na primeira parte da dissertação, foi comparado o impacto das incertezas na radioterapia com feixes de fotões e de protões. Os resultados mostram que o tratamento com feixes de protões apresenta maior sensibilidade às incertezas, do que o tratamento com feixes de fotões.

Na segunda parte da dissertação, procurou-se otimizar o mapa de fluências, criando planos de tratamento robustos ao considerar de forma explícita a incerteza no processo de planeamento. Os resultados obtidos permitem concluir que é possível gerar planos de tratamento clinicamente admissíveis, que ao mesmo tempo são robustos. Por fim, a otimização angular foi aplicada com duas abordagens diferentes, mostrando que os conjuntos de ângulos podem ser diferentes daqueles utilizados na prática clínica, com melhorias nos resultados.

Palavras-chave: radioterapia com prótons, incertezas, otimização angular, otimização robusta, planejamento do tratamento

Conteúdo

| | |
|--|-----|
| Agradecimentos..... | i |
| Abstract | iii |
| Resumo..... | v |
| Conteúdo | vii |
| Lista de Abreviaturas..... | ix |
| Lista de Figuras | xi |
| Lista de Tabelas | xiv |
| Lista de Equações | xv |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1. Contextualização | 1 |
| 1.2. Motivação e objetivos | 1 |
| 1.3. Organização da dissertação..... | 3 |
| 2. Radioterapia | 5 |
| 2.1. Conceitos introdutórios..... | 5 |
| 2.2. Fluxo de trabalho no tratamento de RT | 7 |
| 2.3. Otimização angular..... | 10 |
| 2.4. Otimização das fluências | 11 |
| 3. Radioterapia com feixes de fótons..... | 13 |
| 3.1. Radioterapia de Intensidade Modulada | 13 |
| 3.2. Arcoterapia Volumétrica Modulada | 14 |
| 4. Radioterapia com feixes de prótons..... | 17 |
| 4.1. Características físicas dos prótons..... | 18 |
| 4.2. Interações físicas dos prótons com a matéria | 21 |
| 4.3. Fornecimento do tratamento..... | 22 |
| 4.3.1. <i>Passively Scattered Proton Therapy</i> | 23 |
| 4.3.2. Radioterapia com Prótons de Intensidade Modulada..... | 24 |
| 5. Incertezas na radioterapia com feixes de prótons | 27 |
| 5.1. Otimização robusta..... | 29 |
| 5.1.1. Método do pior cenário..... | 32 |
| 5.1.2. Método probabilístico | 33 |
| 5.2. Otimização angular..... | 34 |
| 5.3. Modelos de <i>Relative Biological Effectiveness</i> | 35 |
| 6. Cancro da próstata | 39 |
| 6.1. Delineação das estruturas de interesse | 41 |

| | |
|--|----|
| 6.2. Doses e toxicidades | 41 |
| 7. Materiais e métodos..... | 43 |
| 7.1. Materiais..... | 43 |
| 7.2. Métodos..... | 45 |
| 7.2.1. Otimização do mapa de fluências..... | 45 |
| 7.2.2. Impacto das incertezas em IMRT e IMPT | 50 |
| 7.2.3. Planeamento robusto para IMPT..... | 52 |
| 7.2.4. Otimização angular | 55 |
| 8. Resultados | 59 |
| 8.1. Impacto das incertezas na RT em IMRT e IMPT | 59 |
| 8.2. Planeamento robusto para IMPT | 63 |
| 8.3. Otimização angular | 74 |
| 9. Discussão | 81 |
| 9.1. Impacto das incertezas em IMRT e IMPT | 81 |
| 9.2. Planeamento robusto para IMPT | 83 |
| 9.3. Otimização angular | 85 |
| 10. Conclusão | 89 |
| Referências | 91 |
| Anexos | 97 |

Lista de Abreviaturas

ADN Ácido desoxirribonucleico

BAO Otimização angular dos feixes

CBCT *Cone Beam Computer Tomography*

COVID-19 *Coronavirus disease 2019*

CTV *Clinical Target Volume*

DVH Histogramas de dose-volume

FMO Otimização do mapa de fluências

GTV *Gross Tumor Volume*

HU Unidades Hounsfield

ICRU Comissão Internacional em Unidades de Radiação e Medidas

IMPT Radioterapia com Protões de Intensidade Modulada

IMRT Radioterapia de Intensidade Modulada

ITV *Internal Target Volume*

LET *Linear Energy Transfer*

LINAC Acelerador linear

MLC Colimador multifolhas

MU Unidades Monitor

NTCP Probabilidade de complicações nos tecidos normais

OAR Órgãos de risco

OMS Organização Mundial de Saúde

PET Tomografia por emissão de positrões

PSPT *Passively Scattered Proton Therapy*

PRV *Planning Organ at Risk Volume*

PTCOG Grupo Cooperativo da Terapia com Partículas

PTV *Planning Target Volume*

RBE *Relative Biological Effectiveness*

RM Ressonância Magnética

RMW *Range Modulator Wheel*

ROS Espécies reativas de oxigénio

RVR *Remaining Volume at Risk*

RT Radioterapia

SI Sistema Internacional

SFO *Single Field Optimized*

SOBP *Spread Out Bragg Peak*

TC Tomografia Computorizada

TCP Probabilidade de controlo tumoral

TPS Sistema de planeamento de tratamento

VMAT Arcoterapia Volumétrica Modulada

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Representação gráfica de curvas TCP (azul) e NTCP (vermelha). Adaptado de [13] | 6 |
| Figura 2. Representação esquemática dos volumes GTV, CTV, ITV e PTV, de acordo com as regras definidas pela ICRU [15]. | 8 |
| Figura 3. Histograma de dose-volume para um caso de cancro da próstata. | 10 |
| Figura 4. Histograma de dose-volume ideal. | 10 |
| Figura 5. Representação esquemática de um colimador multifolhas (com nove pares de folhas) e os mapas de intensidade correspondentes. A sobreposição dos mesmos forma o mapa de intensidades que se apresenta à direita [19]. | 11 |
| Figura 6. Colimador multifolhas [30]. | 14 |
| Figura 7. Evolução do número de doentes tratados com RT com feixes de protões (azul) e iões carbono (laranja), tendo em consideração os resultados do grupo cooperativo da terapia com partículas (PTCOG) [35]. | 17 |
| Figura 8. Comparação entre curvas de dose em profundidade dos feixes de fotões e protões [23]. | 18 |
| Figura 9. Representação do SOBP [40]. | 19 |
| Figura 10. Comparação da distribuição de dose obtida com cinco feixes de fotões (esquerda) e dois feixes de protões (direita). | 20 |
| Figura 11. Representação esquemática das interações dos protões com a matéria. a) interação inelástica de Coulomb; b) deflexão do protão devido à ocorrência de reação nuclear; c) criação de partículas secundárias que resulta da interação nuclear não elástica. Legenda: p – protão, e – eletrão, n – neutrão, γ – raios gama [34]. | 22 |
| Figura 12. Sala de tratamento de RT com feixes de protões onde se pode ver a <i>gantry</i> e a mesa de tratamento [5]. | 23 |
| Figura 13. Representação esquemática dos aparelhos mecânicos presentes no método PSPT [38]. | 24 |
| Figura 14. Técnica de scanning dos feixes, com 2 magnetes (na direção x e y) [38]. | 25 |
| Figura 15. Histogramas de dose-volume para vários cenários possíveis, para o CTV, reto e bexiga, respetivamente. A linha azul-escuro representa o cenário base, sem alterações de alcance ou posicionamento. A azul-claro estão as bandas representando todos os cenários possíveis. A linha vermelha corresponde ao pior cenário [37]. | 31 |

| | |
|--|----|
| Figura 16. Comparação de planos de tratamento para um doente com um tumor no cérebro. Na figura A estão as distribuições de dose de um plano IMPT em que não foi aplicada otimização robusta e na figura B as distribuições de dose de um plano IMTP otimizado com otimização robusta, onde são consideradas as incertezas de alcance. As primeiras três imagens de cada linha representam a dose fornecida por cada feixe e a última imagem representa a distribuição de dose total fornecida ao doente [18]. | 31 |
| Figura 17. Sistemas de imobilização de doentes, fixação pé-joelho, utilizado em doentes com PCa [37]. | 40 |
| Figura 18. Delineação dos volumes alvo e órgãos de risco para o cancro da próstata [15]. | 41 |
| Figura 19. Função de pertença de entrada, que corresponde à percentagem de desvio entre a dose planeada e a dose fornecida em determinada iteração e função de pertença de saída, que corresponde à percentagem de mudança do limite de dose para o CTV..... | 48 |
| Figura 20. Diagrama representativo da aplicação do sistema de inferência difuso para a alteração de limites de dose para o CTV. | 49 |
| Figura 21. Esquerda: representação dos clones formados nas direções x,y,z no plano axial e coronal, com desvios de 6 mm (para simplificação da imagem só foram desenhados três dos 14 clones criados e a estrutura original). Direita: representação da estruturas originais e do pseudo-PTV e pseudo-PRV criados a partir da união de todos os clones gerados com desvios de 6 mm, no plano axial e coronal. | 54 |
| Figura 22. DVHs para os 100 cenários simulados quando é considerado o fracionamento, para IMPT e IMRT, respetivamente. | 59 |
| Figura 23. Histogramas que comparam o D_{98} do CTV e PTV nos 100 cenários, sem e com frações, para IMPT e IMRT, respetivamente..... | 60 |
| Figura 24. Histogramas que comparam os parâmetros dosimétricos para cada um dos órgãos de risco nos 100 cenários simulados com Monte Carlo considerando ou não o fracionamento, para IMPT e IMRT. | 61 |
| Figura 25. DVHs obtidos para a simulação por Monte Carlo dos 100 cenários para a estratégia baseada no pseudo-PTV e PRV e na simulação com clones criados com desvios de 6 mm das estruturas originais. | 64 |
| Figura 26. Resultados da avaliação de Monte Carlo para o D_{98} do CTV, considerando os clones criados com desvios de 6 mm e 3 mm relativamente às estruturas originais e os pseudo-PTV correspondentes. | 69 |

| | |
|--|----|
| Figura 27. Resultados da avaliação de Monte Carlo para o D_2 do reto, considerado desvios de 6 mm e 3 mm na criação de clones e pseudo-PTV..... | 71 |
| Figura 28. Resultados da avaliação de Monte Carlo para os órgãos de risco de alguns parâmetros dosimétricos (dose média bexiga, D_2 reto, D_2 fémures), considerado desvios de 6 mm e 3 mm na criação de clones e pseudo-PTV, para o doente 2. | 73 |
| Figura 29. Evolução da diferença da média e desvio padrão para D_{98} , no doente 3, à medida que se executa a simulação..... | 74 |
| Figura 30. Histogramas dos parâmetros dosimétricos resultantes da simulação de Monte Carlo para os 100 cenários para o doente 0, para o plano obtido com otimização angular robusta pelo método do pior cenário (laranja), para o plano obtido com a otimização angular pelo método do arrependimento (cor-de-rosa) e para o plano clínico que utiliza feixes laterais paralelamente opostos (azul)..... | 76 |
| Figura 31. Histogramas que comparam os resultados dosimétricos da avaliação de Monte Carlo, para o doente 0, entre a abordagem do pior cenário (azul) e a abordagem do arrependimento (laranja)..... | 77 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Lista de trabalhos de otimização robusta em IMPT. Adaptado de [6]. | 32 |
| Tabela 2. Ângulos ótimos que resultam da otimização angular em doentes com tumores de próstata [57], [58]..... | 35 |
| Tabela 3. Estadiamento do PCa, de acordo com o sistema TNM (Tumor Nódulo Metástase) [65]. | 39 |
| Tabela 4. Resolução de cada uma das TC dos cinco doentes do estudo. | 43 |
| Tabela 5. Prescrição médica utilizada para os planos de tratamento. Adaptado de [70]. .. | 44 |
| Tabela 6. Média dos parâmetros dosimétricos e respetivo desvio padrão (DP), em Gy(RBE), para os 100 cenários, sem fracionamento e com fracionamento, para IMPT..... | 63 |
| Tabela 7. Média dos parâmetros dosimétricos e respetivo desvio padrão (DP), em Gy, para os 100 cenários, sem fracionamento e com fracionamento, para IMRT. | 63 |
| Tabela 8. Média dos parâmetros dosimétricos e respetivo desvio padrão (DP) da avaliação de Monte Carlo, para os 100 cenários com 34 frações, para os cinco doentes do estudo. | 67 |
| Tabela 9. Média dos parâmetros dosimétricos e respetivo desvio padrão (DP), em Gy(RBE), da avaliação de Monte Carlo, para os 100 cenários com 34 frações, para os vários conjuntos de ângulos obtidos, nos planos obtidos com clones criados com desvios de 6 mm..... | 79 |
| Tabela 10. Média da dose D2 e dose média, para o CTV, e respetivos desvios padrão (DP) da avaliação de Monte Carlo, para os 100 cenários com 34 frações, para os cinco doentes do estudo..... | 97 |

Lista de Equações

| | |
|---|----|
| Equação (1): Modelo linear quadrático da sobrevivência celular | 36 |
| Equação (2): Modelo linear quadrático da sobrevivência celular para fotões | 36 |
| Equação (3): Modelo linear quadrático da sobrevivência celular para protões | 36 |
| Equação (4): RBE descrita pelo modelo linear quadrático | 36 |
| Equação (5): Modelo de RBE máxima variável proposto por Carabe | 37 |
| Equação (6): Modelo de RBE mínima variável proposto por Carabe | 37 |
| Equação (7): Modelo de RBE variável proposto por Wedenberg et al. | 37 |
| Equação (8): Modelo de RBE variável proposto por McNamara et al. | 37 |
| Equação (9): função objetivo utilizada para a otimização do mapa de fluências | 46 |

1. Introdução

1.1. Contextualização

O cancro é, atualmente, um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo [1]. Em 2019, a doença oncológica esteve entre as principais causas de morte em mais de uma centena de países, de acordo com as estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) [2]. Não tendo em consideração o impacto causado pela pandemia provocada pelo *Coronavirus* (COVID-19) no diagnóstico e tratamento da doença, em 2020 foram diagnosticados mais de 19 milhões de doentes oncológicos e registadas aproximadamente 10 milhões de mortes. Como consequência da pandemia, os casos foram detetados em estados mais avançados, provocando um aumento na taxa de mortalidade. Para além disso, fatores como o aumento da população e o seu envelhecimento refletem-se numa maior incidência de novos casos e, também, num aumento da taxa de mortalidade [1].

Uma das modalidades de tratamento do cancro é a radioterapia (RT). Aproximadamente 60% dos doentes oncológicos serão submetidos a RT pelo menos uma vez durante o tratamento, o que, em 2025, irá representar cerca de 2 milhões de doentes tratados com RT, na Europa. Entre 2012 e 2025, estima-se um aumento de 24.4% na necessidade de doentes com cancro da próstata recorrerem a RT. Este é o maior aumento esperado dentro dos vários tipos de tumor [3].

A descoberta dos raios X, no século XIX, foi o primeiro passo a dar origem à RT. Desde então, vários avanços tecnológicos contribuíram para a melhoria das técnicas de imagem para diagnóstico e das metodologias de tratamento. A evolução da RT tem como objetivo produzir distribuições de dose que melhorem a probabilidade de sobrevivência do doente e que contribuam para a sua qualidade de vida, minimizando os danos nos tecidos saudáveis [4].

1.2. Motivação e objetivos

Atualmente, os doentes oncológicos são tratados, na sua maioria, com radioterapia com feixes de fotões. Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente na aplicação

da RT com feixes de prótons. Devido às características físicas dos prótons é possível diminuir consideravelmente a dose nos tecidos saudáveis em comparação com a radioterapia com feixes de fótons, o que, conseqüentemente, reduz o risco de efeitos secundários do tratamento. É assim obtida uma vantagem terapêutica [4].

Sendo a RT com feixes de prótons uma técnica relativamente recente, há ainda várias questões por responder na aplicação desta técnica de tratamento, o que se deve à baixa experiência clínica e às limitações tecnológicas [5]. Dentro destas limitações referem-se diferentes fontes de incerteza que podem ter impacto no resultado do tratamento e que devem ser tidas explicitamente em consideração durante o planeamento do tratamento de radioterapia. Existem algumas fontes de incerteza que são comuns àquelas presentes na RT com feixes de fótons, como as incertezas nas imagens de Tomografia Computorizada (TC), na delimitação dos órgãos de interesse, no posicionamento do doente e nos seus movimentos. No entanto, determinadas incertezas, nomeadamente o alcance dos feixes de prótons e a *Relative Biological Effectiveness* (RBE), são específicas dos tratamentos com prótons. Assim sendo, os métodos utilizados na RT com feixes de fótons para minimizar o impacto das incertezas durante o planeamento do tratamento (como a consideração de margens e a delimitação do *Planning Target Volume* - PTV) podem deixar de ser válidos em RT com feixes de prótons [6]. É, por isso, essencial investigar estratégias alternativas específicas para esta modalidade de tratamento.

Esta dissertação foca-se no estudo de planeamento robusto de tratamentos de RT com feixes de prótons. Tendo em consideração as propriedades dosimétricas dos feixes de prótons, o principal objetivo é desenvolver algoritmos e métodos de otimização robusta. Nestes, são incorporadas, de forma explícita, incertezas associadas às especificidades do tratamento de radioterapia, de modo a minimizar o impacto das mesmas durante a irradiação. Pretende-se ainda estudar as diferenças entre o impacto das incertezas nos tratamentos de radioterapia com feixes de fótons e feixes de prótons. Todos os algoritmos e modelos desenvolvidos serão testados através de um conjunto de casos de cancro da próstata.

Este trabalho encontra-se inserido no projeto UTA-EXPL/FMT/0079/2019 “Planeamento Automático de Tratamentos para Radioterapia com Prótons”, um projeto integrado no programa UTAustin Portugal, que contou com a participação de uma equipa de investigadores do MD Anderson Cancer Center liderados pelo Professor Radhe Mohan.

1.3. Organização da dissertação

Esta dissertação encontra-se organizada em dez capítulos:

- Capítulo 1 - Introdução: no primeiro capítulo é feita uma contextualização do problema e apresentados os objetivos do estudo.
- Capítulo 2 - Radioterapia: introdução de alguns conceitos relacionados com a área da radioterapia.
- Capítulo 3 - Radioterapia com feixes de fótons: contextualização de técnicas de intensidade modulada utilizadas na radioterapia com feixes de fótons.
- Capítulo 4 - Radioterapia com feixes de prótons: apresentação da radioterapia com feixes de prótons e contextualização sobre a mesma.
- Capítulo 5 - Incertezas na radioterapia com feixes de prótons: neste capítulo são apresentadas as várias fontes de incerteza presentes em radioterapia, mais especificamente na radioterapia com feixes de prótons. São também apresentados métodos de otimização, nomeadamente métodos de otimização robusta e otimização angular.
- Capítulo 6 - Cancro da próstata: contextualização sobre as características da patologia presente neste estudo.
- Capítulo 7 - Materiais e métodos: apresentação dos materiais e métodos utilizados, nomeadamente as características dos doentes e como as incertezas podem ser consideradas no planeamento do tratamento.
- Capítulo 8 - Resultados: apresentação dos resultados obtidos.
- Capítulo 9 - Discussão: os resultados apresentados no capítulo 9 são discutidos.
- Capítulo 10 - Conclusão: apresentação das conclusões finais do trabalho e qual o contributo do mesmo para trabalhos futuros.

2. Radioterapia

2.1. Conceitos introdutórios

Para o tratamento do cancro podem ser utilizadas diversas modalidades terapêuticas, nomeadamente cirurgia, quimioterapia, radioterapia, entre outras. A RT é prescrita à maioria dos doentes, podendo o tratamento ser feito exclusivamente com esta modalidade ou em combinação com cirurgia ou quimioterapia [7].

A RT surge como uma forma de tratamento oncológico que utiliza radiação ionizante para lesar as células tumorais [8]. O objetivo é fornecer a dose de radiação prescrita ao tumor, minimizando em simultâneo o risco de efeitos secundários nos órgãos saudáveis [9]. Pode ser realizada com intuito terapêutico ou paliativo, isto é, de modo a aliviar os sintomas dos doentes [7].

Para o fornecimento da RT pode ser utilizada uma fonte externa, tal como um acelerador linear. Alternativamente, pode utilizar-se uma fonte interna, ou seja, a fonte radioativa é colocada dentro do doente, sendo esta técnica designada por braquiterapia [8].

A radiação interage com a matéria através da transferência de energia, o que pode resultar não só na excitação como também na ionização dos átomos ou moléculas, levando a lesões biológicas, que podem ser provocadas pela ação direta e indireta da radiação. Como consequência da ação direta, há lesões em diversas macromoléculas e quebras nas cadeias de ácido desoxirribonucleico (ADN). A ação indireta está correlacionada com a radiólise da água, uma vez que as interações da radiação com as moléculas de água levam à formação de radicais livres [8]. Consequentemente, há formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) levando a stress oxidativo, que provoca dano nas células [10].

A interação da radiação ocorre tanto nas células tumorais como nas células saudáveis [8], sendo que a resposta das células à radiação está dependente de fatores como a sua radiosensibilidade [10]. As células tumorais têm um crescimento rápido e descontrolado, o que as torna mais radiosensíveis quando comparadas com as células

saudáveis, cuja capacidade de reparação é maior [8]. É neste princípio que se baseia a radioterapia.

A prescrição médica de um tratamento de RT está associada a uma probabilidade de controlo tumoral (TCP), que deve ser maximizada, e a uma probabilidade de complicações nos tecidos normais (NTCP), que é necessário ser minimizada [11]. Estas probabilidades dependem, principalmente, da dose total de radiação, do esquema de fracionamento e da radiosensibilidade de cada estrutura irradiada. As curvas da TCP e NTCP têm uma forma sigmoidal [12] e a distância que as separa é designada por janela terapêutica [13]. Neste intervalo, pretende-se determinar a dose de prescrição ótima que permite obter o maior valor possível para a TCP, garantindo, simultaneamente, um risco aceitável de efeitos secundários causados pela radiação [4]. Encontrar esta dose de prescrição ótima é uma tarefa difícil, uma vez que um aumento da dose de prescrição no tumor também resulta num aumento da probabilidade de complicações. Na Figura 1 encontra-se a representação gráfica de curvas TCP e NTCP.

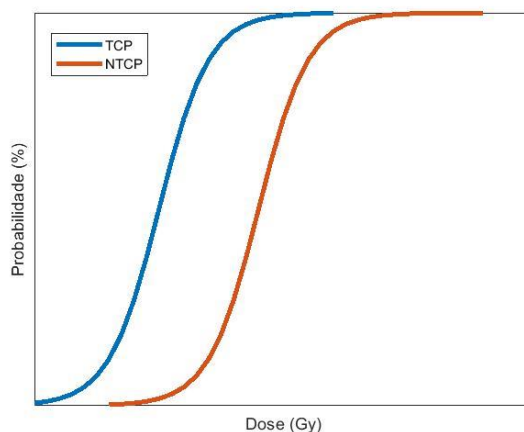


Figura 1. Representação gráfica de curvas TCP (azul) e NTCP (vermelha). Adaptado de [13]

Na prática clínica atual, o tratamento de RT é normalmente fracionado num conjunto de sessões diárias. Isto leva ao fracionamento da dose de prescrição, ou seja, é fornecida uma dose diária, cinco vezes por semana, por exemplo, durante várias semanas até perfazer a dose total prescrita [14]. Assim, é dado tempo entre frações para ocorrer a reparação das células saudáveis [8] e para a reoxigenação das células tumorais, o que as torna mais sensíveis à radiação [13]. A utilização de um esquema de fracionamento exige uma reprodutibilidade no posicionamento do doente na mesa de tratamento em cada dia

de tratamento. Ainda assim, existe sempre incerteza neste posicionamento, entre diferentes sessões [15]. No decorrer do tratamento podem ainda existir variações anatómicas do tumor ou dos órgãos do doente relativamente às documentadas na TC de planeamento. Mesmo durante uma sessão de tratamento, é possível que existam movimentos do doente (alguns involuntários, que derivam, por exemplo, do ato de respirar), e que contribuem para as incertezas inerentes destes tratamentos. Consequentemente, face a estas incertezas que se tentam minimizar, mas que não são possíveis de evitar, o plano inicial de tratamento e a respetiva distribuição de dose pode tornar-se inadequada com o evoluir do tratamento. Tal traduz-se numa perda de qualidade do tratamento de radioterapia, tanto a nível de recorrência da doença como em termos de aumento da probabilidade de provocar danos nos tecidos saudáveis [14].

2.2. Fluxo de trabalho no tratamento de RT

Tendo por base o diagnóstico do doente, o médico pode decidir recorrer à RT como método para o tratamento da doença oncológica. Este diagnóstico é habitualmente apoiado por diferentes modalidades de imagiologia, como a TC, a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de positrões (PET) [15].

Caso a decisão terapêutica consista em recorrer à RT, são adquiridas imagens de TC com o doente imobilizado na posição que deverá ser reproduzida em todas as sessões do tratamento. É com base nesta TC, designada por TC de planeamento (e que difere da TC de diagnóstico), que são delineados os volumes de interesse, isto é, todos os órgãos de risco e volumes alvo [7], [15]. A partir da TC de planeamento é também construído o modelo digital do doente, que discretiza todas as estruturas de interesse em vóxeis, estruturas tridimensionais (cubos) [16].

São definidos, essencialmente, quatro volumes alvo. O volume grosso tumoral (*Gross Tumor Volume* - GTV) refere-se ao volume macroscópico do tumor. A este volume é adicionada uma margem, que corresponde à extensão microscópica da doença, formando o volume alvo clínico (*Clinical Target Volume* - CTV). De modo a considerar incertezas relacionadas com os movimentos internos ou alterações na forma do tumor é adicionada uma margem ao CTV, dando origem ao volume alvo interno (*Internal Target Volume* - ITV).

O volume alvo de planeamento (*Planning Target Volume* - PTV) tem em consideração as incertezas associadas ao posicionamento do doente e às variações anatómicas, sendo formado pela adição de margens ao CTV. Adicionalmente, são também definidos e delineados os órgãos de risco (*Organs at Risk* - OAR), que também podem ser irradiados. A estes pode também ser adicionada uma margem, formando o volume de planeamento dos órgãos de risco (*Planning Organ at Risk Volume* - PRV). O tecido normal circundante, ou seja, o restante volume em risco (*Remaining Volume at Risk* - RVR) é definido como o volume que se encontra na imagem, mas não pertence a nenhum dos volumes previamente identificados [15]. Na Figura 2 estão esquematizados estes volumes tumorais, de acordo com as definições do relatório 78 da Comissão Internacional em Unidades de Radiação e Medidas (ICRU).

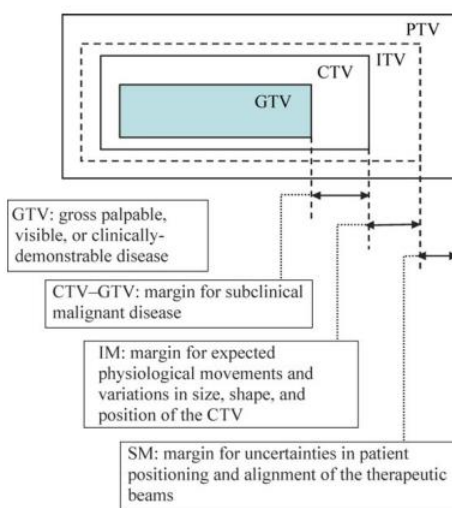


Figura 2. Representação esquemática dos volumes GTV, CTV, ITV e PTV, de acordo com as regras definidas pela ICRU [15].

Utilizando as imagens da TC de planeamento, é feito um plano de tratamento num sistema de planeamento de tratamento (TPS). Este plano define todas as características dos feixes de radiação entre as quais as direções de incidência dos feixes, as suas intensidades, sendo com base neste plano calculada a distribuição de dose no doente. A distribuição de dose é um mapa tridimensional da dose que é fornecida ao doente. Na fase de otimização do planeamento, o plano de tratamento é sucessivamente melhorado até se conseguirem atingir os objetivos definidos pela prescrição médica, ou seja, garantir que a

dose de prescrição é fornecida ao(s) volume(s) alvo tentando que a dose de tolerância nos órgãos de risco não seja ultrapassada. As doses de prescrição e tolerância para o tumor e órgãos de risco, respetivamente, são o resultado de uma decisão médica [15].

O planeamento do tratamento em RT de Intensidade Modulada é um processo iterativo, de tentativa e erro [9], que é concluído quando se atinge um plano clinicamente aceitável [15]. Este, pode ser um processo demorado [17]. Nestas iterações são definidos pelo planeador diferentes objetivos e/ou restrições, sendo que para cada um é, habitualmente, necessário definir um conjunto de parâmetros, como pesos ou limites de dose superiores e inferiores. Estes parâmetros, que estão relacionados com a dose de prescrição para o tumor e as doses de tolerância para os órgãos de risco [15], [12], definem um modelo matemático de otimização que é depois utilizado para cálculo das fluências (processo conhecido por otimização inversa). O objetivo é, habitualmente, minimizar o valor de uma função objetivo, tal que o seu valor ótimo, isto é, o valor mínimo da função, corresponde matematicamente ao melhor plano de tratamento [12], [18].

A avaliação da qualidade do plano é realizada com base numa análise visual da distribuição de dose tridimensional [15], na análise dos parâmetros dosimétricos para cada estrutura de interesse [19] e na análise dos histogramas de dose-volume (DVH) [5], cujo exemplo se apresenta na Figura 3. O DVH é uma representação gráfica da dose em função do volume, onde, para cada estrutura, se obtêm as percentagens de volume cumulativo que recebem determinada dose de radiação [20]. Numa situação ideal, o DVH seria idêntico ao representado na Figura 4, ou seja, 100% da dose de prescrição seria fornecida ao volume alvo, sem que fosse fornecida dose aos OAR [21].

Em planos de radioterapia de intensidade modulada, o planeamento do tratamento e a definição dos objetivos e restrições é feito por físicos médicos ou dosimetristas. A aprovação e seleção do plano que será utilizado para tratamento é, por fim, realizada pelo radioncologista [15].

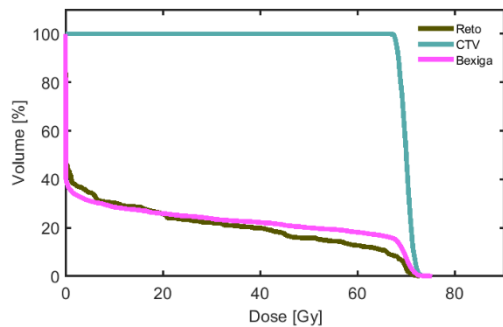


Figura 3. Histograma de dose-volume para um caso de cancro da próstata.

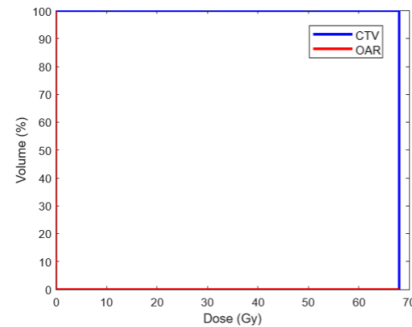


Figura 4. Histograma de dose-volume ideal.

2.3. Otimização angular

No planeamento do tratamento, a decisão do número de feixes e das suas direções de incidência é, de modo geral, feita manualmente pelo planeador [22], [23]. Como não é possível ao planeador testar todas as combinações possíveis de feixes, este processo pode terminar com um conjunto de incidências sub-ótimas [23]. Habitualmente, esta decisão acaba por ser tomada tendo por base a experiência e a prática do planeador [22], [23].

Os tratamentos de radioterapia podem ser coplanares ou não coplanares [24]. A maioria dos planos de tratamento são feitos utilizando conjuntos de feixes equidistantes e coplanares, o que significa que as direções de ângulos escolhidas se encontram no plano de rotação do acelerador linear com a mesa de tratamento fixa a zero graus [19]. Ainda assim, há estudos que mostram que para alguns tumores pode ser benéfico utilizar direções de incidência de feixes não coplanares, isto é, considerando a possibilidade de a mesa de tratamento também rodar [24].

A escolha das direções dos feixes pode influenciar significativamente a qualidade da distribuição de dose, e, conseqüentemente os resultados do tratamento [22], especialmente quando é utilizado um pequeno número de feixes. Posto isto, o desenvolvimento de métodos computacionais para a otimização angular dos feixes (*Beam Angle Optimization* - BAO) é de extrema importância, sobretudo na RT com feixes de prótons [23], em que são utilizados poucos feixes [22], [23], isto é, duas a três direções de irradiação coplanares ou não-coplanares [23].

Deste modo, para encontrar os melhores ângulos para o tratamento podem ser utilizados algoritmos de otimização matemática. Nestes, pretende-se minimizar o valor de

uma determinada função objetivo, o que pode ser feito por um processo iterativo, sem requerer a intervenção do planejador [22].

Também existem técnicas de tratamento de RT em que não é necessário definir as direções dos feixes, uma vez que a irradiação é feita de forma contínua, utilizando arcos (como acontece, por exemplo, com os tratamentos de arcoterapia, que serão referidos na secção 3.2). No entanto, mesmo nesses casos, a otimização angular pode ainda continuar a ser utilizada, nomeadamente para definir os pontos âncora na trajetória dos arcos não coplanares [25], [26].

2.4. Otimização das fluências

A otimização do mapa de fluências (*Fluence Map Optimization - FMO*) é especialmente importante em tratamentos com radioterapia de intensidade modulada, que irão ser abordados nas secções 3.1 e 4.3. Neste caso, esta otimização tem como objetivo o cálculo do mapa de fluências de cada feixe, isto é, a intensidade de cada *bixel*, tal como ilustrado na Figura 5 [23]. Os *bixeis* correspondem à divisão de cada feixe em pequenos elementos. A intensidade de cada um deles, ou seja, a sua fluência, é otimizada ao longo deste processo [11].

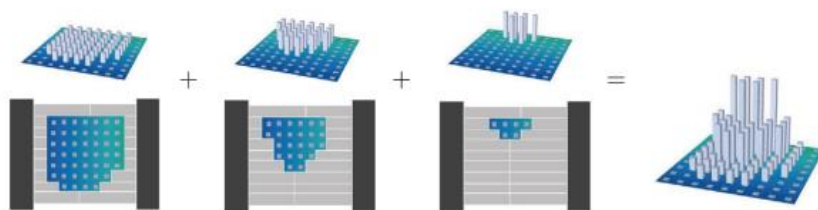


Figura 5. Representação esquemática de um colimador multifolhas (com nove pares de folhas) e os mapas de intensidade correspondentes. A sobreposição dos mesmos forma o mapa de intensidades que se apresenta à direita [19].

Para a otimização do mapa de fluências podem ser utilizados algoritmos de programação linear, programação não linear ou modelos multiobjetivo [27]. Geralmente, as funções objetivo utilizadas para a FMO são guiadas por medidas que avaliam quão

longe os parâmetros dosimétricos do plano estão dos definidos pela prescrição médica. Estas funções objetivo são construídas tendo em conta alguns parâmetros, como pesos associados a cada estrutura de interesse ou limites de dose superiores e inferiores. Alternativamente, pode também recorrer-se a medidas associadas à probabilidade de controlo tumoral [19].

Na maior parte dos casos, as funções objetivo utilizadas para a FMO não apresentam nenhum significado clínico. O seu valor é utilizado apenas para guiar o processo de otimização na procura de um bom plano de tratamento, não sendo, portanto, um método válido para a avaliação clínica do plano [19].

3. Radioterapia com feixes de fótons

A necessidade de melhorar a qualidade dos tratamentos oncológicos impulsionou vários desenvolvimentos na área da radioterapia [28], dos quais se destacam a introdução dos aceleradores lineares e dos colimadores multifolhas (MLC), que permitiram uma mudança na prática da RT. Para além disso, desenvolveram-se novas modalidades imagiológicas, nomeadamente a PET e a RM, que complementam as informações obtidas com a TC e, conseqüentemente, permitem uma melhor localização anatómica da doença e dos órgãos críticos [11].

Uma das técnicas de RT mais comum que utiliza feixes de fótons ou, mais raramente, feixes de eletrões é conhecida como RT conformal. Nesta técnica, o objetivo é fornecer uma dose homogénea ao volume tumoral [29]. Para minimizar a deposição de dose nos tecidos normais são utilizados vários feixes de intensidade uniforme e com a forma do volume alvo [11], [29]. No entanto, esta técnica de tratamento apresenta limitações. Por ser difícil, ou mesmo impossível, obter uma distribuição de dose que minimize a dose nos tecidos saudáveis, a dose de prescrição ao alvo é limitada e, por consequência, limita-se também a probabilidade de controlo tumoral [11]. Posto isto, foram propostas novas técnicas de tratamento, nomeadamente a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a radioterapia de arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) e a radioterapia com partículas carregadas, que serão descritas nas secções seguintes.

3.1. Radioterapia de Intensidade Modulada

A radioterapia de intensidade modulada (*Intensity Modulated Radiotherapy* - IMRT) é uma técnica de radioterapia que é baseada na utilização de feixes de intensidade modulada com direções fixas. Com esta técnica, é possível obter distribuições de dose com elevados gradientes de dose nas bordas do PTV, mesmo que este tenha formas irregulares, o que permite aumentar a dose de prescrição do volume tumoral e, simultaneamente, diminuir a dose nos OAR. Para fornecer este tipo de tratamento, cada feixe é constituído por um conjunto de pequenos segmentos, designados por *beamlets*. Para se obterem distribuições de dose favoráveis para o tratamento, a intensidade ou o

peso de cada *beamlet* é individualmente otimizada. Cada *beamlet* é produzido utilizando o colimador multifolhas, ilustrado na Figura 6, incorporado nos aceleradores lineares. As folhas do MLC movem-se de forma independente com o objetivo de produzir os vários segmentos definidos durante o planeamento [9], [28]. A soma da dose fornecida por todos os segmentos produz os mapas de fluências moduladas [19].

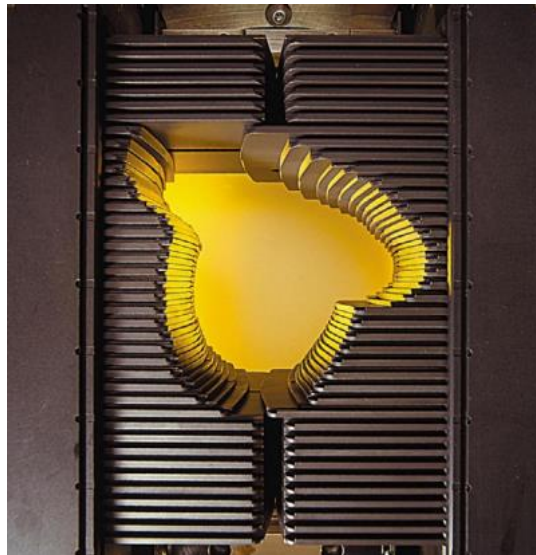


Figura 6. Colimador multifolhas [30].

Dependendo da configuração do acelerador linear, os tratamentos de IMRT podem ser fornecidos utilizando duas técnicas: a dinâmica ou a estática. Na primeira, durante a irradiação ininterrupta do feixe, o MLC tem um movimento contínuo [28], [30]. No modo estático, também denominado por *step and shoot*, enquanto as folhas do MLC se estão a mover para a forma do novo segmento, o feixe de radiação é desligado. O feixe é novamente ligado, para que a dose seja fornecida ao doente, depois de verificada a nova posição das folhas do MLC. O processo é repetido até todas as direções de irradiação terem sido fornecidas como planeado [11].

3.2. Arcoterapia Volumétrica Modulada

A arcoterapia volumétrica modulada (*Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT*) surge em 2007 com o intuito de fornecer tratamentos mais rápidos do que os de IMRT e

de igual ou melhor qualidade. Nesta técnica, são utilizados aceleradores lineares, que fornecem radiação de forma contínua durante a rotação da *gantry*. Deste modo, a dose é fornecida em arcos, sendo que, durante o tratamento, o feixe está continuamente ligado. Geralmente, são utilizados um ou dois arcos para tratar o tumor, mas casos mais complicados podem exigir um aumento no número de arcos [28], [31].

Posto isto, enquanto a *gantry* roda com o feixe ligado, há variação de alguns parâmetros entre os quais a velocidade de rotação da *gantry*, a taxa de dose e a posição das folhas do MLC [28], [31]. O tempo de irradiação, o número de arcos necessários e o ângulo da *gantry* entre os pontos de controlo são alguns dos parâmetros que influenciam a otimização dos planos de VMAT [32].

A VMAT, considerada uma técnica de IMRT, é muito eficiente [20], já que o tempo de tratamento é significativamente menor. Desta forma, há uma redução da dose integral fornecida ao doente, devido ao menor número de unidades monitor do tratamento [28], o que contribui para a redução dos tumores radioinduzidos [33]. Para além disso, o número de doentes que podem ser tratados diariamente é maior [31]. Alguns estudos mostram o potencial da VMAT no tratamento de alguns tumores, como por exemplo em tumores da próstata, pulmões [32] e cabeça e pescoço [31].

4. Radioterapia com feixes de prótons

Em 1946 foi, pela primeira vez, proposta a utilização de feixes de prótons no tratamento do cancro. Em 1954 foi tratado o primeiro doente com RT com feixes de prótons [34] e, ao longo dos anos, tem-se verificado um crescimento no número de doentes tratados com esta modalidade [35], como representado na Figura 7. As propriedades físicas dos prótons fazem com que estes apresentem vantagens muito interessantes no tratamento oncológico, quando comparados com a RT com feixes de fótons [34]. As distribuições de dose são clinicamente mais favoráveis, havendo uma redução da dose integral para o doente, o que se deve às características de deposição de energia destas partículas [36].

A evolução da RT com prótons tem sido um processo lento, não só devido às dificuldades técnicas, mas também pelo custo elevado e falta de evidências clínicas relativas ao seu custo-benefício [34]. Atualmente, o método mais comum de RT com feixes de prótons é a terapia de prótons de intensidade modulada (*Intensity Modulated Proton Therapy - IMPT*) [37], introduzido por Lomax em 1999 [22], uma vez que é clínica e dosimetricamente mais vantajosa quando comparada com o método *Passively Scattered Proton Therapy (PSPT)* [37].

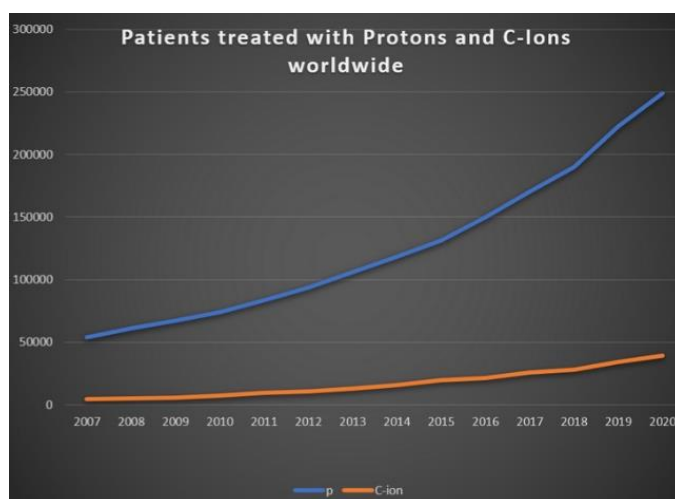


Figura 7. Evolução do número de doentes tratados com RT com feixes de prótons (azul) e íons carbono (laranja), tendo em consideração os resultados do grupo cooperativo da terapia com partículas (PTCOG) [35].

4.1. Características físicas dos prótons

As vantagens dosimétricas obtidas nos tratamentos com feixes de prótons advêm das suas propriedades físicas únicas. Ao penetrarem na matéria, os prótons perdem velocidade lentamente, mas, com o aumento da profundidade, a sua taxa de transferência de energia aumenta, parando de forma abrupta, no ponto onde a deposição de energia é máxima, produzindo o chamado pico de Bragg (Figura 8). Após o pico de Bragg, a dose depositada é pouco significativa [23]. Este comportamento é distinto do que se verifica com feixes de fótons, cuja dose fornecida aumenta inicialmente com a profundidade, chamada região de *build-up*, seguida do ponto de dose máxima após o qual a dose depositada vai decaindo exponencialmente com a profundidade (Figura 8) [5].

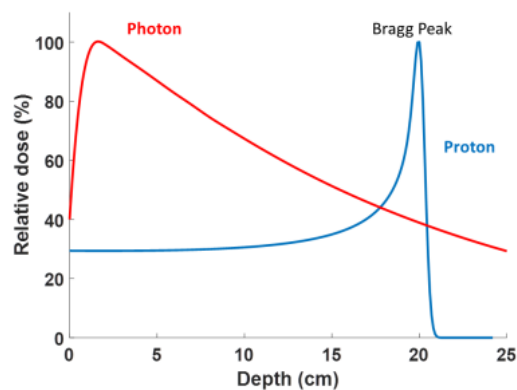


Figura 8. Comparação entre curvas de dose em profundidade dos feixes de fótons e prótons [23].

O alcance do feixe de prótons, ou seja, a profundidade do pico de Bragg, depende da energia inicial do feixe. Na prática clínica, para irradiar um alvo de dimensão finita com uma distribuição de dose homogênea, são posicionados vários picos de Bragg dentro do volume alvo através da seleção da energia do feixe, criando o *Spread Out Bragg Peak* (SOBP) [5], como ilustrado na Figura 9. Com esta modulação em energia do feixe, aliada às características da curva de rendimento em profundidade, nomeadamente as suas propriedades de deposição de energia (alcance finito e pico de Bragg), obtém-se uma excelente conformidade de dose no volume alvo, minimizando a dose nos tecidos saudáveis. A energia depositada no doente, ou seja, a dose integral, é substancialmente menor quando comparada com a depositada na RT com feixes de fótons [38]. Assim,

diminui o “banho de dose”, o que contribui para a poupança do sistema imunitário e, conseqüentemente, reduz o risco de linfopenia [22] e de tumores radioinduzidos [39]. Posto isto, diminui a probabilidade de efeitos secundários [34], [37], possibilitando um escalamento da dose de prescrição e, por consequência, o aumento da probabilidade de controlo tumoral e da probabilidade de sobrevivência [38].

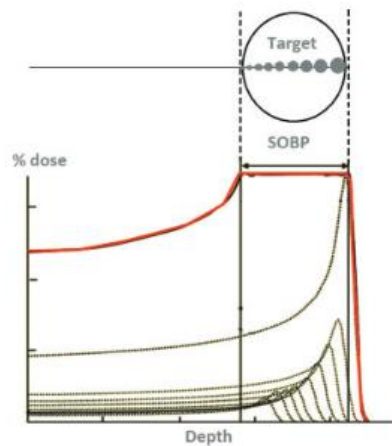


Figura 9. Representação do SOBP [40].

Na Figura 10 são comparadas as distribuições de dose obtidas com RT com feixes de fótons e com feixe de prótons para um caso de cancro da próstata. Na RT com feixes de prótons há menos dose a ser fornecida à bexiga e ao reto, e uma maior conformidade de dose ao volume alvo, comparativamente com a RT com feixes de fótons, onde é visível a maior deposição de dose fora do CTV. As propriedades dos prótons possibilitam que sejam utilizados menos ângulos em IMPT, em comparação com IMRT [37]. Como referido anteriormente, os fótons perdem a energia de forma exponencial, havendo uma grande deposição de energia no início do seu percurso [5]. Assim, para que seja fornecida dose suficiente a um volume tumoral em profundidade, sem que sejam lesionados os tecidos saudáveis que se encontram no caminho do feixe, são utilizados mais feixes de radiação. A soma de dose de cada um dos feixes permitirá que seja fornecida a dose de prescrição ao volume alvo minimizando a dose nos tecidos normais.

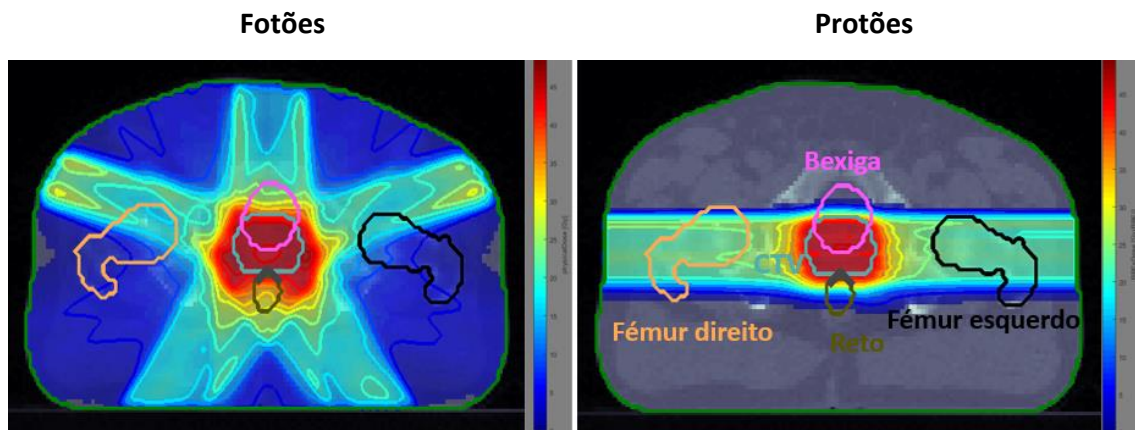


Figura 10. Comparação da distribuição de dose obtida com cinco feixes de fotões (esquerda) e dois feixes de protões (direita).

Quando comparados com os fotões, os protões têm uma maior transferência linear de energia (*Linear Energy Transfer* – LET) [37]. A taxa de perda de energia, denominada por *stopping power*, é definida pela média da energia dissipada por unidade de distância percorrida [34], enquanto a LET é a energia média depositada no meio, por unidade de comprimento [keV/ μm] [8]. Assim, a LET descreve a densidade de ionizações no percurso da partícula incidente. Quanto maior for essa densidade de ionização, maior será a probabilidade de causar danos duplos na cadeia do ADN que dificilmente serão reparados [37]. A diminuição da velocidade dos protões leva a um aumento da LET. Como a velocidade dos protões diminui em função da profundidade, este processo contribui para uma deposição localizada da dose [5].

A RBE corresponde à razão entre a dose física de uma radiação de referência e a dose física dos protões que produz o mesmo efeito biológico [23]. Este parâmetro possibilita a comparação dos efeitos biológicos obtidos com diferentes tipos de feixes de radiação [8]. Baseado em ensaios experimentais, assume-se habitualmente que o valor da RBE dos protões é 1.1, ou seja, a terapia com protões tem uma efetividade biológica 10% superior à dos feixes de fotões. A RBE aumenta com a LET, até um valor máximo, ponto a partir do qual ocorre *overkill* [37], [41]. No entanto, não é consensual a utilização deste valor constante, uma vez que a RBE não depende unicamente da LET. Alguns estudos mostram que o seu valor varia ao longo do percurso do feixe de protões [42], [43].

A energia absorvida por unidade de massa de material irradiado para qualquer radiação ionizante é definida como dose absorvida, cuja unidade do Sistema Internacional

(SI) é o Gray (Gy) [8]. Na RT com feixes de prótons, a dose de prescrição é o produto da dose absorvida física com a RBE, adquirindo a unidade Gy(RBE), como recomendado pela ICRU [23].

4.2. Interações físicas dos prótons com a matéria

Os prótons podem interagir com a matéria através de interações de Coulomb com os elétrons, interações de Coulomb com o núcleo e reações nucleares. Para além disso, pode ocorrer efeito de Bremsstrahlung, que é pouco significativo na RT, devido às energias utilizadas na prática clínica [34].

O efeito de Bremsstrahlung ocorre quando um elétron passa próximo de um átomo e é atraído pela carga positiva do núcleo, o que faz com ocorra uma deflexão da trajetória do elétron, que perde velocidade. Este processo leva à emissão de um fóton [44].

Os prótons perdem maioritariamente a sua energia cinética nas interações inelásticas de Coulomb com os elétrons atômicos. Geralmente, a trajetória dos prótons não apresenta desvios significativos relativamente à sua direção inicial, uma vez que a massa dos elétrons é muito inferior à dos prótons [34]. Neste processo, são produzidos elétrons secundários, que, ao longo da curta distância que percorrem, depositam a sua energia e provocam ionizações [5].

No caso de interações de Coulomb com o núcleo, quando o próton passa a distâncias não muito pequenas deste núcleo [5], ocorre deflexão do próton relativamente à sua trajetória original, sem perda de energia [34]. Apesar de cada deflexão ser pequena, a sucessão de múltiplas deflexões leva ao aumento da dispersão lateral dos prótons, processo designado por “*multiple Coulomb scattering*” [5].

As reações nucleares ocorrem com menos probabilidade do que as interações de Coulomb. A sua probabilidade de ocorrência aumenta com determinados fatores, como o aumento da energia dos prótons incidentes ou o aumento do número atômico do alvo. As reações nucleares, divididas em elásticas e não elásticas, ocorrem quando o próton passa próximo do núcleo (Figura 11). Nestas reações o próton pode sofrer uma grande deflexão, sendo grande parte da sua energia transferida para o núcleo. Nas reações elásticas há conservação de energia cinética, enquanto que nas reações não elásticas é absorvida

energia pelo núcleo, o que pode desencadear processos secundários, tais como a emissão de raios gama [5], neutrões, prótões, entre outros [34].

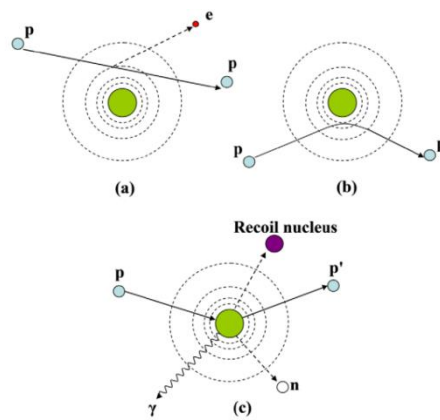


Figura 11. Representação esquemática das interações dos prótões com a matéria. a) interação inelástica de Coulomb; b) deflexão do prótão devido à ocorrência de reação nuclear; c) criação de partículas secundárias que resulta da interação nuclear não elástica. Legenda: p – prótão, e – eletrão, n – neutrão, γ – raios gama [34].

4.3. Fornecimento do tratamento

As unidades de tratamento de RT com feixes de prótões necessitam de um sistema constituído por vários componentes, que funcionam de forma interligada. Assim, os componentes principais destas instalações de tratamento são o acelerador, o sistema transportador de feixe e o sistema de fornecimento de tratamento [15].

A Figura 12 mostra uma sala de tratamento de RT de feixes de prótões onde se pode visualizar a mesa de tratamento e a *gantry*. Para a realização do tratamento, o doente é posicionado e imobilizado na mesa de tratamento. Um braço mecânico, *gantry*, que roda em torno de um eixo central [15], permite que o feixe seja dirigido para o doente. A mesa de tratamento também pode rodar permitindo, conjuntamente com a rotação da *gantry* a irradiação do tumor através de quase todas as direções, exceto aquelas onde possa ocorrer colisão entre a mesa de tratamento e a *gantry* [5].

Os feixes monoenergéticos de prótões são produzidos em ciclotrões ou sincrotrões, e podem ser acelerados entre os 70 e 250 MeV [5], [15]. As energias são escolhidas de acordo com a profundidade necessária para o tratamento [37]. Os feixes que

entram no *nozzle*, ou cabeça de tratamento, parte integrante do sistema de fornecimento do tratamento, são muito estreitos [15], pelo que é necessário que estes sejam alargados para se adequarem à dimensão do volume alvo. Para tal, podem ser utilizadas diferentes técnicas, nomeadamente o método de dispersão passivo ou *passively-scattered proton therapy* (PSPT) e o método de varrimento ativo ou *active scanning beam* que é utilizado para fornecer IMPT [5].

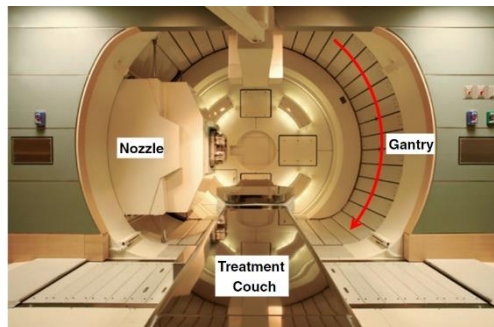


Figura 12. Sala de tratamento de RT com feixes de prótons onde se pode ver a *gantry* e a mesa de tratamento [5].

4.3.1. *Passively Scattered Proton Therapy*

Nesta metodologia, o feixe estreito é disperso, lateral e longitudinalmente, por meios eletromecânicos [5]. Deste modo, são utilizados vários componentes no caminho do feixe. Para produzir o SOBP, isto é, para dispersar o feixe em profundidade, são utilizadas rodas moduladoras de alcance (*Range Modulator Wheels – RMW*). Os *scatterers* são utilizados com o objetivo de alargar o feixe lateralmente, para se adaptar ao volume alvo. Posteriormente, é utilizado um colimador para que o feixe seja modulado à forma do tumor. O alcance do feixe de prótons é também modulado em profundidade com compensadores [38]. Na Figura 13 representa-se esquematicamente o conjunto destes aparelhos.

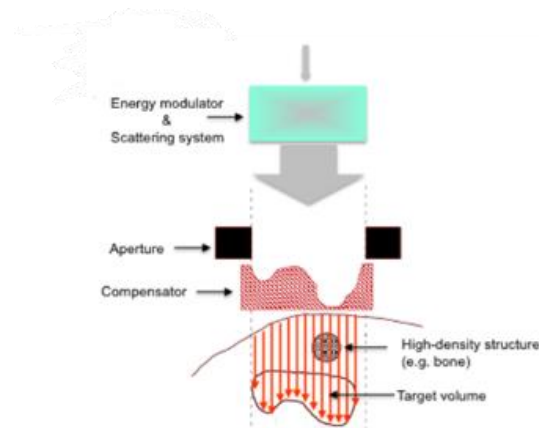


Figura 13. Representação esquemática dos aparelhos mecânicos presentes no método PSPT [38].

4.3.2. Radioterapia com Protões de Intensidade Modulada

Os planos em IMPT podem ser conseguidos de várias formas, nomeadamente *Single Field Optimized* (SFO) e 3D-IMPT [17], [22].

O SFO refere-se à otimização individual de cada um dos feixes. Assim, é produzida uma distribuição de dose uniforme no volume alvo, para cada direção. Após a otimização individual dos feixes, as distribuições de dose de cada direção são somadas de modo a satisfazer os requisitos da prescrição médica, ou seja, uma distribuição de dose uniforme no alvo e a minimização da dose para os restantes tecidos [22], [45]. No entanto, este método de planeamento tem algumas desvantagens, tal como uma maior sensibilidade aos movimentos do doente durante o tratamento e entre diferentes frações do tratamento [22].

O 3D-IMPT apresenta vantagens relativamente ao SFO, pelo que é o método para o cálculo das intensidades dos feixes mais predominante [22]. Cada feixe é fornecido por um conjunto de pequenos feixes, os *scanning pencil beams*, cuja zona terminal do feixe é designada por *spot*, responsável pela deposição da maior fração de dose no tumor [45]. Neste método, as intensidades de todos os feixes são otimizadas em simultâneo, de modo que os seus *spots* levem à produção de uma distribuição de dose total no volume tumoral uniforme [36]. Como desvantagem, esta modalidade apresenta uma grande sensibilidade a incertezas do alcance dos feixes de protões, o que pode causar pontos quentes e frios [45].

A direção de cada feixe é escolhida cuidadosamente [22], sendo que tanto as posições como as intensidades da matriz de *spots* são determinadas pelo algoritmo de otimização incluído no TPS [5].

A dose é fornecida utilizando uma técnica de varrimento magnético do *pencil beam* combinada com a modulação em energia do feixe [40]. A irradiação do alvo é feita por camadas, isto é, a cada camada de tumor corresponde uma determinada energia. Quando se completa o varrimento lateral da camada, ou seja, o fornecimento de dose nessa camada do tumor, a energia do feixe é alterada para se irradiar a camada seguinte (Figura 14) [36]. Um parâmetro importante que deve ser considerado, pois pode afetar a qualidade da distribuição de dose fornecida, é o tempo de mudança de energia entre camadas. Este tempo varia de acordo com o sistema de fornecimento e acelerador utilizado. Quanto maior for este tempo, maior será a duração de tratamento e maior a probabilidade de o doente se mover [38].

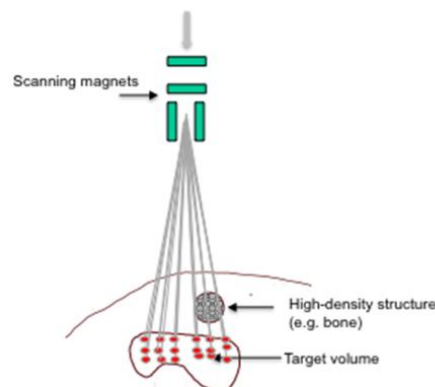


Figura 14. Técnica de scanning dos feixes, com 2 magnetes (na direção x e y) [38].

A eliminação dos elementos mecânicos utilizados em PSPT é uma das maiores vantagens da IMPT, resultando também numa diminuição do custo da mesma. Para além disso, devido à maior flexibilidade, a qualidade das distribuições de dose é superior àquelas possíveis por outras técnicas, tais como IMRT e PSPT [5]. Contudo, há uma maior sensibilidade às incertezas, pelo que pode haver uma degradação na distribuição de dose planeada [22].

5. Incertezas na radioterapia com feixes de prótons

Qualquer fonte de incerteza em radioterapia leva a uma perda na qualidade do tratamento. Na RT com feixes de prótons, o impacto destas é mais sentido devido às características físicas dos feixes [40]. As incertezas podem ser provocadas por erros sistemáticos, que ocorrem durante todo o tratamento, ou aleatórios, que variam entre diferentes frações do tratamento [6]. A localização precisa do pico de Bragg e o respetivo alcance finito dos feixes de prótons são das maiores vantagens da RT com feixes de prótons, mas também a principal causa da sua maior sensibilidade às incertezas [18], [40].

O plano de tratamento é feito tendo por base a TC de planeamento, onde são delineados os volumes de interesse. A delimitação destes volumes introduz incertezas neste processo, uma vez que é possível que médicos diferentes realizem delimitações diferentes [46], [47]. Por outro lado, devido aos movimentos dos órgãos e às alterações que podem ter lugar durante o tratamento (como o emagrecimento do doente, por exemplo), esta imagem representa apenas uma das possíveis geometrias do doente em cada dia de tratamento [18], [40]. Para além disso, os artefactos presentes na imagem podem influenciar o cálculo da profundidade do pico de Bragg, assim como a conversão das unidades Hounsfield (HU) para *proton stopping power* [6].

Durante cada fração, para além de ocorrerem movimentos internos dos órgãos pode haver um desvio do doente na mesa de tratamento, relativamente à posição adotada na TC de planeamento. O alcance dos feixes de prótons está dependente da densidade eletrónica dos tecidos atravessados, motivo pelo qual é afetado pelos movimentos dos órgãos [40]. Assim, durante o fornecimento do tratamento pode haver alterações no alcance do feixe e na localização do pico de Bragg, comparativamente com o que foi planeado [6]. Posto isto, a RT com feixes de prótons apresenta uma grande sensibilidade a variações no posicionamento do doente assim como a variações na sua anatomia. Consequentemente, não só pode existir uma maior dificuldade em irradiar adequadamente o volume tumoral, como também pode existir uma sobredosagem dos tecidos saudáveis [5].

A RBE representa também uma das incertezas presentes na RT com feixes de prótons. Na prática clínica, é habitualmente assumido um valor constante para a RBE, igual a 1.1, valor que resulta de vários ensaios experimentais [18]. No entanto, o valor da RBE

depende de vários fatores, tais como a energia dos prótons, a dose por fração, a LET, os tipos de célula e tecidos, entre outros [5]. Assim, idealmente, a variação do valor da RBE deveria ser descrita em função destes parâmetros [18]. Como consequência da utilização de um valor constante durante o planeamento, pode haver um comprometimento do potencial terapêutico com a deposição de uma dose menor no alvo e uma dose alta indesejada nos órgãos de risco relativamente à dose planeada [5].

O conjunto das várias incertezas apresentadas tem uma grande influência no resultado do tratamento [5]. Deste modo, devem ser tomadas medidas para minimizar o efeito das incertezas no tratamento do doente. Em RT com feixes de prótons, a escolha das direções do feixe tem um grande impacto na qualidade da distribuição de dose, pelo que devem ser escolhidas direções que evitem estruturas com densidades muito heterogéneas e que sofram grandes variações anatómicas. Um aumento do número de feixes pode também ser uma estratégia para diminuir o efeito das incertezas no tratamento [36]. A RT por imagem guiada e técnicas de imobilização contribuem também para diminuir estes erros [18]. O correto posicionamento do doente em RT é um passo essencial. Em RT com feixes de prótons esse posicionamento é ainda mais crítico, devido à elevada precisão das distribuições de dose obtidas com estes feixes [37]. Para avaliar com precisão o correto posicionamento do doente assim como as variações anatómicas, pode ser realizada uma *Cone Beam Computer Tomography* (CBCT), nas várias sessões do tratamento [36]. Durante o tratamento, o doente deve estar imobilizado, para que os seus movimentos sejam minimizados. Para tal podem ser utilizados sistemas de imobilização, que auxiliam o posicionamento do doente. A imobilização do doente garante que este se encontra numa posição reproduzível e consistente nas várias sessões de tratamento [37]. Contudo, apesar dos novos desenvolvimentos, pequenas incertezas vão sempre existir na RT. Estas incertezas devem, assim, ser consideradas explicitamente durante o planeamento para garantir a correta deposição de dose no volume alvo e minimização de dose nos tecidos saudáveis [5]. Uma das maneiras de incluir de forma explícita esta incerteza é recorrendo a métodos de otimização robusta do planeamento de tratamento.

5.1. Otimização robusta

Na RT com feixes de fótons, para se ter em consideração o efeito das incertezas, é adicionada uma margem ao CTV. Assim, é definido um novo volume tumoral, o PTV, e assume-se que desde que o CTV se mova dentro dos limites destas margens então este recebe a dose de prescrição. Este método não se mostra totalmente adequado para ser utilizado na terapia com prótons, pois, tendo em consideração o comportamento dos prótons, as variações anatómicas provocam uma degradação na distribuição de dose [6], [45]. Ainda assim, a ideia do PTV pode ser implementada, tendo em consideração margens laterais e também em profundidade, para acautelar as incertezas do alcance do feixe. No entanto, para considerar as margens em profundidade, é necessário que estas sejam individualmente definidas para cada direção dos feixes, o que nem sempre é possível. Alternativamente, para o conceito de PTV ser aplicado na RT com feixes de prótons podem ser consideradas as habituais margens laterais e o algoritmo de cálculo das intensidades dos feixes deverá posteriormente considerar as incertezas de alcance para cada direção de feixes [15].

Posto isto, foram desenvolvidos novos métodos para lidar com as incertezas na RT com feixes de prótons. Os métodos de otimização robusta incorporam diretamente as incertezas na otimização do plano de tratamento [17], [40]. Os planos robustos devem garantir que a dose prescrita é fornecida ao CTV, independentemente da situação que se vier a concretizar, tendo em conta as incertezas existentes. Para além disso, as restrições de dose definidas para os tecidos saudáveis também devem ser satisfeitas, independentemente da situação que efetivamente venha a ocorrer [6].

A otimização robusta considera, de forma explícita, a incerteza que pode ser representada de diferentes formas. Uma das maneiras mais comuns de representar a incerteza é através de um conjunto de cenários, que tentam refletir um conjunto representativo de situações que possam vir a ocorrer tendo em consideração as diferentes fontes de incerteza existentes, nomeadamente de alcance dos feixes de prótons e posicionamento do doente. Os vários cenários são simultaneamente tidos em consideração durante a otimização, segundo determinado critério [36]. Para as incertezas de alcance são considerados, para além do cenário base, isto é, sem incerteza, cenários com *overshoot* e com *undershoot*, de modo que os prótons penetrem mais ou menos

longe no doente, respetivamente. Os desvios de posicionamento são considerados nas várias direções x , y e z [18].

Na literatura são referidas, sobretudo, duas metodologias para guiar o planeamento robusto, sendo elas a estocástica, ou probabilística, e a do pior cenário ou *minimax* [17], [18], [40]. No método probabilístico, são considerados todos os cenários e geralmente a função objetivo considera a otimização de um determinado valor esperado, sendo dado um maior peso aos cenários mais prováveis e um peso menor àqueles que são considerados pouco prováveis de ocorrer. O objetivo é conseguir planos de tratamento que se adequem a todos os cenários. No método do pior cenário, o objetivo é determinar o melhor plano de tratamento para o cenário mais desfavorável considerado [18]. Uma das alternativas é, por exemplo, fazer uma avaliação ao nível do vóxel. Para o tumor, apenas se considera o vóxel que apresenta a dose mais baixa e, para cada órgão de risco, o vóxel com a dose mais alta [40]. A estas alternativas correspondem diferentes modelos de otimização lineares ou não lineares [48]. Assim, a diferença dos vários métodos de otimização robusta reside sobretudo na função objetivo otimizada [17].

Pode também ser introduzida uma metodologia que tem em consideração todos os cenários gerados, denominada por metodologia do arrependimento. O objetivo é minimizar o máximo arrependimento entre todos os cenários. Uma das possibilidades para implementar esta metodologia é, considerando Cao et al. [22], assumir-se que, para uma determinada iteração, a cada um dos cenários considerados no planeamento do tratamento corresponde um valor da função objetivo. O arrependimento é definido como a diferença entre este valor para um cenário em determinada iteração e o valor ótimo para esse mesmo cenário. Ou seja, suponha-se que no processo do planeamento são considerados seis cenários diferentes. Para cada um destes cenários, em cada iteração há um valor de arrependimento, definido pela diferença entre o valor do cenário nessa iteração e o valor ótimo para esse cenário obtido até então. Assim, em cada iteração existem seis valores de arrependimento e o objetivo é minimizar o valor máximo do arrependimento entre todos estes cenários.

A robustez do plano, ou seja, a sua resiliência face às várias incertezas deve ser avaliada. Para tal, o DVH é uma ferramenta importante. Para cada estrutura, é feito o DVH que deve conter os resultados de cada cenário. Assim, o DVH é composto por bandas, como ilustrado na Figura 15. A largura das bandas representa as possíveis distribuições de

dose que resultam destes cenários, pelo que a uma largura maior está associada uma menor robustez e vice-versa [36].

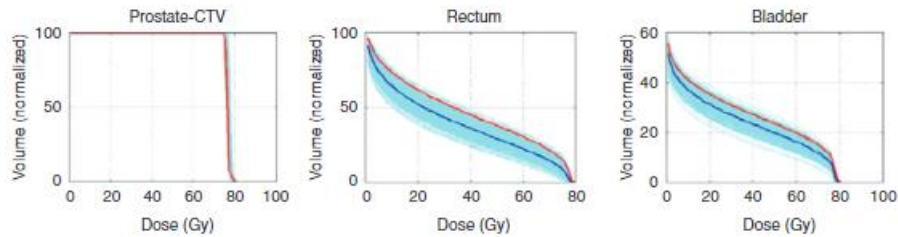


Figura 15. Histogramas de dose-volume para vários cenários possíveis, para o CTV, reto e bexiga, respetivamente. A linha azul-escuro representa o cenário base, sem alterações de alcance ou posicionamento. A azul-claro estão as bandas representando todos os cenários possíveis. A linha vermelha corresponde ao pior cenário [37].

Na Figura 16 estão presentes distribuições de dose para planos IMPT com três feixes, otimizados com e sem otimização robusta. Os planos de tratamento são apresentados para um doente com cancro no cérebro, e verifica-se que, na situação em que não houve otimização robusta é depositada mais dose fora do volume alvo, comparativamente com os planos com otimização robusta.

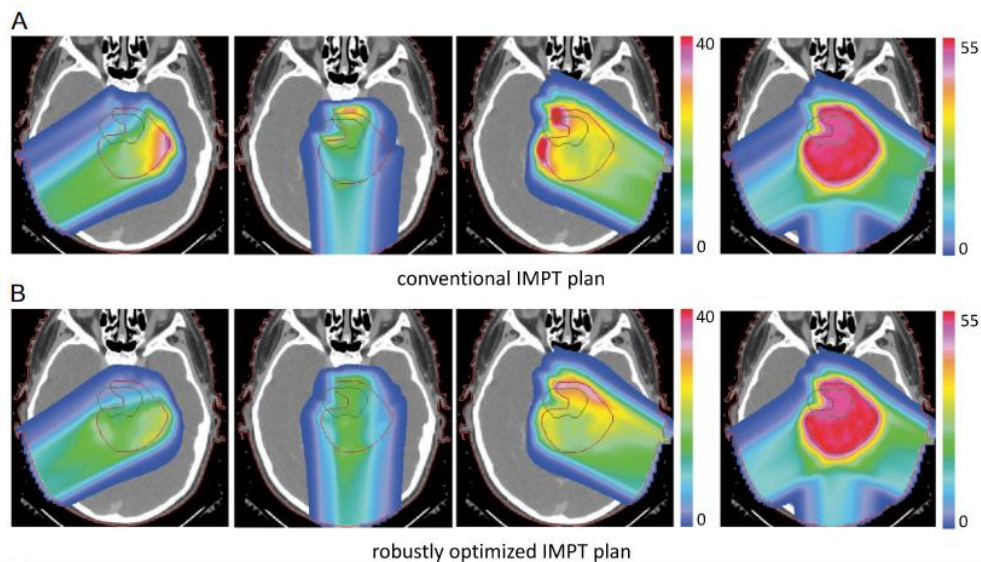


Figura 16. Comparação de planos de tratamento para um doente com um tumor no cérebro. Na figura A estão as distribuições de dose de um plano IMPT em que não foi aplicada otimização robusta e na figura B as distribuições de dose de um plano IMPT otimizado com otimização robusta, onde são consideradas as incertezas de alcance. As primeiras três imagens de cada linha representam a dose fornecida por cada feixe e a última imagem representa a distribuição de dose total fornecida ao doente [18].

Na Tabela 1 encontra-se a lista de trabalhos de otimização robusta em IMPT realizados para doentes com cancro da próstata, onde são incluídas as incertezas de posicionamento do doente e de alcance dos feixes de prótons para estes doentes [48]–[52]. Para além destes, foram realizados vários estudos que implementam algoritmos de otimização robusta para outros tipos de tumor, nomeadamente estudos em doentes com cancro do pulmão, cabeça e pescoço, e cordomas [6].

Tabela 1. Lista de trabalhos de otimização robusta em IMPT. Adaptado de [6].

| Estudo | Incertezas | Otimização |
|-----------------------|--------------------------|----------------|
| Fredkisson et al [48] | Alcance e posicionamento | Pior cenário |
| Liu et al [45] | Alcance e posicionamento | Pior cenário |
| Fredkisson et al [53] | Posicionamento | Pior cenário |
| Fredkisson et al [52] | Posicionamento | Pior cenário |
| Zaghian et al [49] | Alcance e posicionamento | Pior cenário |
| Wahl et al [51] | Alcance e posicionamento | Probabilística |
| Wahl et al [50] | Alcance e posicionamento | Probabilística |

5.1.1. Método do pior cenário

Ao longo do tempo foram propostos vários algoritmos para calcular planos robustos com base no método do pior cenário. Fredriksson e Bokrantz avaliaram três destes métodos: o *composite worst case* [48], *objectivewise worst case* [54] e *voxelwise worst case* [55], [56], incluindo apenas erros de posicionamento, considerados como desvios em relação ao isocentro. Cada um destes métodos apresenta as suas vantagens e desvantagens e, apesar dos diferentes comportamentos apresentados pelos três métodos, nenhum apresenta planos que se manifestem superiores aos restantes [53].

O método proposto por Fredriksson et al. otimiza a função objetivo para o pior cenário possível dentro de um determinado intervalo de variações que podem ocorrer, para erros de posicionamento e de alcance. Os resultados mostram que, para os vários casos estudados, nomeadamente doentes com cancro da próstata, são criados planos mais robustos em comparação com os planos obtidos com a criação de margens para

formar o PTV, que resultam numa maior cobertura de dose para o alvo e minimização de dose para os tecidos saudáveis [48]. No entanto, considerar cenários muito improváveis pode comprometer a qualidade global do tratamento, e o cenário de pior caso é, habitualmente, um cenário pouco provável.

Liu et al. e Zaghian et al. reportam estudos de otimização robusta, com base no método do pior cenário, que comparam com o método convencional da adição de margens ao CTV. Nos doentes com cancro da próstata são escolhidos dois ângulos paralelamente opostos, isto é, 90° e 270° e a mesa de tratamento fixa em 0° . São criados seis cenários com incertezas no posicionamento, nas direções $\pm x$, $\pm y$ e $\pm z$, e dois cenários com incertezas no alcance. Em ambos os trabalhos são consideradas variações no alcance de $\pm 3.5\%$ e no posicionamento de $\pm 5\text{mm}$. Os resultados mostram que os planos IMPT criados tendo por base o método do pior cenário resultam numa maior poupança dos OAR, comparativamente ao método baseado na definição do PTV [45], [49]. No entanto, o estudo de Liu et al. apresenta uma importante limitação. Cada cenário é afetado apenas por uma incerteza, igual para as várias frações. No entanto, na prática clínica, os tratamentos são simultaneamente afetados por incertezas de posicionamento do doente e de alcance dos feixes de prótons, que geralmente são diferentes nas várias sessões de tratamento [45].

5.1.2. Método probabilístico

No método probabilístico, as incertezas são interpretadas como variáveis aleatórias que seguem determinada distribuição de probabilidade. Wahl et al. realizaram estudos de otimização robusta, considerando algoritmos probabilísticos para tumores de pulmão, próstata, cabeça e pescoço, entre outros. Nestes estudos considera-se um valor expectável e um valor de $\text{co}(\text{variância})$ que são calculados através de formulações matemáticas que seguem uma distribuição Gaussiana. Em duas publicações destes autores ([50], [51]) são incluídos doentes com cancro da próstata e consideradas incertezas sistemáticas e aleatórias, tanto para o posicionamento como para o alcance. Assim, os erros de posicionamento aleatórios são de $\pm 2\text{mm}$ e os sistemáticos de $\pm 1\text{mm}$. As incertezas de alcance sistemáticas são de $\pm 3.5\%$. Nestes estudos também é considerado o fracionamento da dose de radiação, assumindo-se que os erros sistemáticos ocorrem em

todas as frações [51]. Os modelos de otimização utilizados são semelhantes nos dois estudos e, para a avaliação dos efeitos de fracionamento, foram simulados 100 cenários com 30 frações, recorrendo-se à simulação de Monte Carlo. Este trabalho conclui que o fracionamento tem impacto no plano do tratamento. Para além disso, considerar o fracionamento na otimização probabilística aumentou a probabilidade de controlo tumoral e reduziu a dose nos OAR, em comparação com métodos que não consideram fracionamento [50].

5.2. Otimização angular

Há dois fatores principais que distinguem a otimização angular em IMRT e IMPT. O número de direções utilizadas na RT com feixes de prótons é, habitualmente, menor. Esta redução decorre das propriedades físicas dos prótons, e respetivo comportamento de deposição de energia já descrito. Desta forma, o espaço de procura de soluções é menor, o que até poderá ser vantajoso para alguns algoritmos de otimização, nomeadamente em termos do tempo computacional necessário para o cálculo de soluções. Por outro lado, no planeamento em IMPT existe um grau de liberdade adicional, o da energia [57]. As particularidades dos tratamentos de IMPT faz com que possa não ser possível utilizar, de forma direta, as mesmas metodologias de otimização que são habitualmente usadas em IMRT.

A otimização angular pode desempenhar um papel de extrema relevância em IMPT, uma vez que as distribuições de dose são mais sensíveis a incertezas e, por isso, a escolha dos ângulos deve também considerar a necessidade de se calcularem planos robustos. A literatura é ainda escassa no que diz respeito à otimização angular de feixes em IMPT, sendo apresentados resultados para cancro da próstata e cabeça e pescoço [22].

Cao et al. apresentam trabalhos de otimização angular para tratamentos IMPT em doentes com cancro da próstata, propondo um algoritmo de otimização robusta. Nestes trabalhos, são considerados vários cenários com incertezas de posicionamento do doente ($\pm 5\text{mm}$) e alcance do feixe de prótons ($\pm 3.5\%$). Ambos os estudos incluem, para além da consideração de dois feixes laterais paralelamente opostos, uma otimização angular com três feixes e quatro feixes [57], [58]. Todos os conjuntos de feixes testados foram coplanares. No primeiro estudo, as direções de feixes otimizadas permitiram obter uma

menor dose no reto e cabeças do fémur, com um ligeiro aumento na dose média na bexiga, quando comparado com a utilização de dois feixes laterais [57]. No segundo estudo, foi obtida uma diminuição de dose tanto no reto como na bexiga para o conjunto de ângulos otimizados [58]. De modo geral, os resultados revelaram que a melhor direção de feixes é específica para cada doente [57], [58], como se pode verificar da análise da Tabela 2. Para além disso, verificou-se que, recorrendo a estes algoritmos, diminui a necessidade de ser realizado o trabalho manual, de tentativa e erro pelo planeador, na escolha das direções dos feixes [57].

Tabela 2. Ângulos ótimos que resultam da otimização angular em doentes com tumores de próstata [57], [58].

| | Doente 1 | Doente 2 | Doente 3 |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Cao et al [57] | (60°, 270°) | (90°, 310°) | (50°, 270°) |
| Cao et al [58] | (90°, 310°) | (40°, 290°) | (40°, 230°) |

5.3. Modelos de *Relative Biological Effectiveness*

De um modo geral, na prática clínica de RT com feixes de prótons assume-se que a RBE tem um valor constante de 1.1 [18]. No entanto, alguns estudos científicos mostram que o valor da RBE não é constante ao longo de todo o percurso do feixe [42], [43]. A análise de Paganetti a mais de 70 publicações para analisar o valor da RBE, conclui que, para frações de 2Gy, os estudos celulares preveem um valor de aproximadamente 1.15 no centro do SOBP. No entanto, este valor sofre um aumento para 1.35 na borda distal e 1.70 após o pico de Bragg. Estes valores resultam de uma média feita para várias linhas celulares, pelo que poderá ser pouco representativo [59].

Na literatura são reportados diferentes modelos para estimar o valor da RBE baseados no modelo linear quadrático, nomeadamente o modelo de McNamara, Carabe e Wedenberg [42], [60], [61]. Estes, dependem da LET, de α/β (os valores α e β são parâmetros que caracterizam a radiosensibilidade de um tipo celular ou tecidual [42]) e da dose física fornecida com prótons. De um modo geral, a RBE aumenta com a LET, é

inversamente proporcional à diminuição da razão α/β e à dose. Para além destes modelos, é reportado um modelo que prevê as quebras duplas da cadeia de ADN induzidas pela radiação e as correlaciona com a razão α/β . Este modelo é designado por *repair-misrepair fixation* (RMF) e depende de α , β , da energia, da dose física e do tipo de partícula [62].

O modelo linear quadrático (LQ), apresentado na equação (1), é muitas vezes utilizado em radiobiologia [59], com o objetivo de descrever a sobrevivência celular (S), em função de determinados fatores, mais especificamente, dos valores α e β e da dose (D) [42].

$$S = e^{(-\alpha D - \beta D^2)} \quad (1)$$

Assim, para fótons e prótons obtêm-se as equações (2) e (3), respetivamente:

$$S_x = e^{(-\alpha_x D - \beta_x D^2)} \quad (2)$$

$$S_p = e^{(-\alpha_p D - \beta_p D^2)} \quad (3)$$

De acordo com a definição, $RBE = \frac{D_x}{D_p}$, onde D_x é a dose física da radiação de referência, neste caso fótons, e D_p a dose física dos prótons. É assim obtida a equação (4) [63]:

$$RBE \left(D_p, \frac{\alpha_p}{\alpha_x}, \frac{\beta_p}{\beta_x}, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right) = \frac{D_x}{D_p} = \frac{\sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 + 4 \frac{\alpha_p}{\alpha_x} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x D_p + 4 \frac{\beta_p}{\beta_x} D_p^2} - \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x}{2D_p} \quad (4)$$

O modelo de Carabe é construído tendo por base dois valores, RBE_{\max} e RBE_{\min} [61], [64]. Uma vez que se prevê o aumento da RBE com a diminuição da dose, a RBE_{\max} corresponde a valores em que a dose se aproxima dos 0 Gy e a RBE_{\min} é associada a valores de dose elevada. Para obter os valores dos parâmetros das equações para calcular a RBE_{\max} e a RBE_{\min} foram utilizados dados da linha celular V79 e estudada a relação entre os valores RBE e LET. No entanto, foi necessário assumir alguns pressupostos devido à falta de informação sobre determinados parâmetros. Posto isto, através de regressões lineares foram obtidas as equações (5) e (6) [61].

$$RBE_{max} \left(LET, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right) = 0.843 + 0.154 \frac{2.686}{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x} LET \quad (5)$$

$$RBE_{min} \left(LET, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right) = 1.09 + 0.006 \frac{2.686}{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x} LET \quad (6)$$

O modelo de Wedenberg et al. estuda a relação entre os parâmetros α e β com a LET [42]. Na literatura mostra-se que, até um determinado valor, há um aumento de $\frac{\alpha_p}{\alpha_x}$ com o aumento da LET. Por outro lado, verifica-se a existência de uma fraca relação entre a LET e $\frac{\beta_p}{\beta_x}$. Assim, neste modelo assume-se que existe uma relação linear entre a LET (L) e a razão $\frac{\alpha_p}{\alpha_x}$, em que a inclinação desta reta depende do tipo de célula. Para além disso, considera-se $\frac{\beta_p}{\beta_x} = 1$. O valor q presente no modelo é uma constante que depende do tipo celular, mas é independente das características do feixe. Com base nestas relações e na equação (4) é então obtido um modelo para estimar o valor da RBE, equação (7). De acordo com este modelo, a RBE aumenta com a LET, estando dependente do tipo de célula [42].

$$RBE \left(D_p, L, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right) = -\frac{1}{2D_p} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x + \frac{1}{D_p} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 + \left(q \times L \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right) D_p + D_p^2} \quad (7)$$

Por fim, o modelo de McNamara foi construído tendo por base a análise de publicações feita por Paganetti [59]. Ao contrário do modelo de Wedenberg et al., McNamara reconhece uma relação entre a LET e os parâmetros α e β . Posto isto, a equação (8) apresenta o modelo proposto, onde LET_d representa a dose média em LET [60].

$$RBE \left(D_p, LET_d, \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right) = \frac{1}{2D_p} \left(\sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 + 4 \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x \frac{\alpha[LET_d]}{\alpha_x} D_p + 4 \frac{\beta[LET_d]}{\beta_x} D_p^2} - \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right) \quad (8)$$

Com base no modelo proposto por McNamara, foi simulado um plano de tratamento para um doente com cancro da próstata. Para este doente assumiu-se que, o valor de $\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_x$ para a próstata foi igual 1.5 Gy e para os restantes órgãos de risco igual a 3.1

Gy. Os planos foram realizados com dois feixes laterais paralelo-opostos para uma dose de prescrição 35 Gy. Os valores de RBE obtidos pelo modelo foram de aproximadamente 1.2 no alvo e 1.3 nas regiões próximas do alvo [60].

Öden et al. compararam planos de RT com feixes de fótons com planos com feixes de prótons para tumores da próstata [63]. Os planos de prótons foram avaliados não só com a RBE igual a 1.1, mas também segundo os três modelos de RBE apresentados (Carabe, McNamara, Wedenberg). A validação dos modelos foi feita recorrendo a uma grande variedade de doses clínicas, LET e razões α/β . Cada vóxel é associado a um valor de LET_d , calculado através de algoritmos de Monte Carlo, e de α/β , tendo em consideração o tipo celular em questão. Para o tumor da próstata foram realizados testes com $\alpha/\beta = 1.5, 3$ e 5 Gy, enquanto para os tecidos saudáveis foi utilizado o valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy. Neste estudo, os valores obtidos para o volume alvo encontram-se entre os 1.15 e 1.25, para frações de 2 Gy(RBE), o que representa um aumento de 5 a 15% na dose biológica, comparativamente aos cálculos em que se considera a RBE igual a 1.1 [63].

Em resumo, os modelos de RBE variável preveem valores de RBE diferentes da constante utilizada na prática clínica para casos de doentes com cancro da próstata. Como consequência, as doses biológicas fornecidas aos doentes podem ser mais altas do que o planeado, não só para o volume alvo como também para os OAR. Os parâmetros α e β mostram-se extremamente relevantes para a previsão do valor da RBE, sendo incorporados em todos os modelos apresentados. No entanto, a validação de um modelo é uma tarefa difícil devido ao grande número de variáveis do qual depende o valor da RBE e os modelos devem ser suportados, para cada linha celular, por estudos baseados em grandes conjuntos de dados obtidos *in vitro*. Idealmente, estes modelos devem também ser validados *in vivo*. A combinação de um modelo biológico que forneça valores precisos da RBE com metodologias de otimização dos planos de tratamento, como, por exemplo, a escolha das direções de incidência, pode levar a um aumento da janela terapêutica [63].

6. Cancro da próstata

O cancro da próstata (PCa) representa a segunda doença oncológica mais frequente em homens, o que, em 2020, se traduziu em cerca de 1.4 milhões de doentes diagnosticados. As condições genéticas e o aumento da idade apresentam-se como os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença [65].

Na Tabela 3 estão identificadas as classificações clínicas (estadiamento) do PCa.

Tabela 3. Estadiamento do PCa, de acordo com o sistema TNM (Tumor Nódulo Metástase) [65].

| T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only) | |
|--|---|
| TX | Primary tumour cannot be assessed |
| T0 | No evidence of primary tumour |
| T1 | Clinically inapparent tumour that is not palpable |
| T1a | Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected |
| T1b | Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected |
| T1c | Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA]) |
| T2 | Tumour that is palpable and confined within the prostate |
| T2a | Tumour involves one half of one lobe or less |
| T2b | Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes |
| T2c | Tumour involves both lobes |
| T3 | Tumour extends through the prostatic capsule |
| T3a | Extracapsular extension (unilateral or bilateral) |
| T3b | Tumour invades seminal vesicle(s) |
| T4 | Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall |
| N - Regional (pelvic) Lymph Nodes¹ | |
| NX | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 | No regional lymph node metastasis |
| N1 | Regional lymph node metastasis |
| M - Distant Metastasis² | |
| M0 | No distant metastasis |
| M1 | Distant metastasis |
| M1a | Non-regional lymph node(s) |
| M1b | Bone(s) |
| M1c | Other site(s) |

Para o tratamento do PCa podem ser utilizados os habituais métodos de tratamento de doenças tumorais, isto é, RT externa ou braquiterapia, remoção cirúrgica da glândula prostática (prostatectomia radical) e quimioterapia. Para além destes, pode recorrer-se à privação primária de androgénio (ADT) para o tratamento do PCa, uma terapia hormonal [65]. Na RT externa, para além da RT conformal, podem ser utilizadas técnicas que atingem distribuições de dose mais conformacionais ao volume alvo, tais como IMRT, VMAT ou IMPT [66].

As propriedades dos feixes de prótons possibilitam doses de radiação altas para tumores da próstata e, simultaneamente, a deposição de doses mais baixas nos órgãos de risco, comparativamente à RT com feixes de fótons [66]. Consequentemente, o risco de desenvolver toxicidades relacionadas com o trato gastrointestinal (GI), geniturinário (GU) ou disfunções sexuais é menor. Para além disso, diminui também o risco de desenvolvimento de cancro radioinduzidos, uma vez que a dose integral é menor com RT com feixes de prótons [67].

Em radioterapia de tumores de próstata são habitualmente adotados alguns procedimentos com o objetivo de minimizar os movimentos do volume alvo. Os doentes devem realizar o tratamento com a bexiga cheia e o reto vazio. Para além disso, podem ser utilizados balões retais, não só para imobilizar a próstata, mas também para diminuir a dose na parede do reto e contribuir para a diminuição do risco de efeitos secundários [67]. Geralmente, também são utilizados diferentes sistemas de imobilização que permitem auxiliar na fixação dos pés e joelhos (Figura 17), o que contribui para que as cabeças dos fémures sejam corretamente posicionadas ao longo das várias sessões [37].

Dada a precisão das técnicas de radioterapia, como por exemplo IMRT, VMAT ou IMPT, é necessário adquirir imagens do doente deitado na mesa de tratamento antes da irradiação para verificar o correto posicionamento do doente e do volume alvo [37]. Dentro das várias técnicas de radioterapia de imagem guiada a mais popular é baseada na aquisição de uma CBCT [66]. Outra técnica comumente utilizada consiste na implementação de marcadores fiduciais no volume alvo, para monitorizar a posição diária deste [67].



Figura 17. Sistemas de imobilização de doentes, fixação pé-joelho, utilizado em doentes com PCa [37].

6.1. Delineação das estruturas de interesse

A delimitação do volume alvo continua a ser um desafio, devido às limitações da qualidade das imagens, contribuindo para variações na segmentação realizada por diferentes especialistas. No caso do cancro da próstata, toda a glândula prostática é definida como alvo a tratar. Dependendo do estadió da doença, por exemplo, em doentes em que tumor invade tecidos para além da glândula prostática, pode ser necessário incluir as vesículas seminais e os nodos linfáticos no PTV [68].

A delimitação e definição dos órgãos de risco são essenciais para avaliar o impacto de potenciais toxicidades. Nos casos de doentes com tumores de próstata, os órgãos de risco mais importantes são o reto, a bexiga e as cabeças do fémur [15], [68]. A Figura 18 mostra um exemplo de delimitação destes órgãos, assim como do volume alvo.

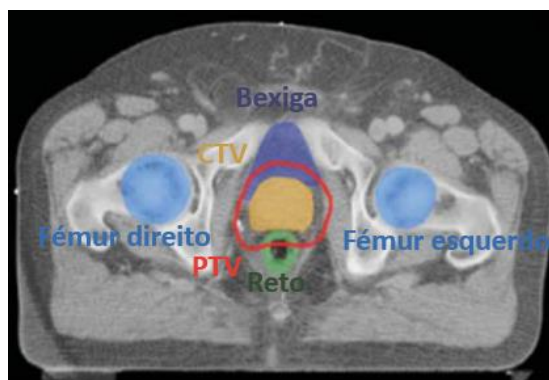


Figura 18. Delineação dos volumes alvo e órgãos de risco para o cancro da próstata [15].

6.2. Doses e toxicidades

A prescrição de dose ao volume alvo depende, em parte, da técnica de tratamento adotada [67]. Na RT com feixes de protões obtém-se, geralmente, uma dose menor na bexiga e no reto, quando comparada com outras técnicas como IMRT. Contudo, a dose fornecida à cabeça dos fémures é, geralmente, maior [69], o que se deve à configuração de feixes frequentemente utilizados na clínica. Na RT com feixes de protões em doentes com PCa, para evitar que os feixes passem por estruturas que sofrem variações anatómicas diárias, como a bexiga e o reto, são habitualmente utilizados dois feixes laterais paralelamente opostos [22].

O trabalho realizado por Santos et al. compara as toxicidades agudas e tardias nos sistemas GI e GU em doentes tratados com IMRT e IMPT, após prostatectomia. A dose de prescrição para o CTV, que inclui o leito prostático, variou entre 66 e 70.2 Gy (Gy(RBE) para IMPT) fornecidas em frações de 1.8-2 Gy. Apesar de não se verificarem diferenças significativas nas toxicidades GI e GU reportadas em IMRT e IMPT, a dose fornecida à bexiga e ao reto em doentes tratados com protões foi menor. No entanto, como esperado, a dose na cabeça dos fémures foi superior. Assim, IMPT poderá aumentar o risco de fraturas na anca. No entanto, o risco de ocorrerem segundas malignidades é menor, o que se deve à diminuição de dose integral. Para avaliar se as diferenças dosimétricas obtidas entre estas duas técnicas de RT resultam em diferenças a nível dos efeitos secundários a longo prazo é necessário não só investigação nesta área como também um seguimento clínico dos casos [70].

Os estudos realizados tanto para IMPT como PSPT mostram que a dose de prescrição para doentes com PCa tratados com RT adjuvante, se encontra entre os 66.6-70.2 Gy(RBE) [70]–[73].

7. Materiais e métodos

7.1. Materiais

Este trabalho centrou-se no tratamento de doentes com cancro da próstata com IMPT. Para os testes computacionais, foi considerado um conjunto de casos de doentes com PCa no estadio T2, isto é, em que o tumor se encontrava apenas na glândula prostática (Tabela 3), pós-cirurgia. Foram utilizadas imagens de TC de cinco doentes, com as estruturas de interesse previamente delineadas. Estas estruturas incluem o CTV e o PTV, o reto, a bexiga e os fémures direito e esquerdo. A resolução das imagens de TC para cada um dos doentes encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4. Resolução de cada uma das TC dos cinco doentes do estudo.

| | Doente 0 | Doente 1 | Doente 2 | Doente 3 | Doente 4 |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| X (mm) | 3 | 0.98 | 0.98 | 0.97 | 1.27 |
| Y (mm) | 3 | 0.98 | 0.98 | 0.97 | 1.27 |
| Z (mm) | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

Na Tabela 5 estão esquematizadas as restrições que um plano de tratamento deve satisfazer para que seja considerado clinicamente admissível, tendo por base Santos et al. [70].

Com a implementação clínica em IMPT, foi proposto pelo ICRU 78 a utilização de valores robustos para a dose máxima e dose mínima, como D_{98} para representar a dose quase mínima e o D_2 para a dose quase máxima. Estes parâmetros, sendo menos sensíveis ao sistema de planeamento utilizado e à resolução da matriz de dose, são mais representativos do valor de dose máxima e mínima fornecidos aos doentes [15] não havendo a possibilidade de virem a ser definidos por um único vóxel de uma dada estrutura de interesse. Assim, por exemplo:

- $D_2 \leq 72.8$ Gy significa que a dose quase máxima deverá ser inferior a 72.8 Gy, ou seja, a dose que irradia 2% do volume da estrutura;

- $D_{98} \geq 68$ Gy significa que a dose quase mínima deverá ser pelo menos 68 Gy, isto é, a dose que irradia 98% do volume da estrutura.
- $D_{média} \leq 50$ Gy significa que a dose média na estrutura não deve exceder os 50 Gy.
- $D_{máx} \leq 82$ Gy significa que nenhum vóxel da estrutura deve receber mais de 82Gy [15].

Relativamente ao reto, apesar do objetivo ser atingir $D_2 \leq 70$ Gy, consideraram-se admissíveis valores de 72.1 Gy, pela localização do reto relativamente ao CTV (muitas vezes existe sobreposição entre estas duas estruturas, o que faz com que o volume do reto que se encontra sobreposto com o CTV possa receber mais do que os 70 Gy).

Neste trabalho, e nos tratamentos de RT com feixes de prótons, considerou-se o valor da RBE constante e igual a 1.1.

Tabela 5. Prescrição médica utilizada para os planos de tratamento. Adaptado de [70].

| CTV | Reto | Bexiga | Fémures | Tecido normal circundante |
|---------------------|------------------|------------------------|------------------|---------------------------|
| $D_{98} \geq 68$ Gy | | | | |
| | | $D_{média} \leq 50$ Gy | | |
| $D_2 \leq 72.8$ Gy | $D_2 \leq 70$ Gy | | $D_2 \leq 45$ Gy | |
| | | $D_{máx} \leq 76$ Gy | | $D_{máx} \leq 82$ Gy |

O sistema de planeamento utilizado para o desenvolvimento deste trabalho foi o matRad, um sistema *open-source*, desenvolvido em Matlab, que disponibiliza a maior parte das funcionalidades existentes nos sistemas de planeamento clínico para investigação académica. Permite o planeamento de tratamentos de radioterapia de intensidade modulada utilizando feixes de fótons, prótons e carbono [74]. Todo o trabalho desenvolvido, nomeadamente os novos modelos e algoritmos considerados, foram programados em Matlab, na versão 2018b, e incorporados no matRad.

Todos os testes computacionais foram executados num computador Intel 873 Xeon Silver 4116, 2.1 gigahertz, num processador 12-core, 128 gigabyte 874 RAM.

7.2. Métodos

7.2.1. Otimização do mapa de fluências

Em radioterapia, o processo de planeamento do tratamento é feito manualmente pelo planeador, o que se pode tornar num processo demorado e dependente da experiência do mesmo. Deste modo, um dos focos deste estudo foi encontrar planos de tratamento (soluções) que sejam clinicamente admissíveis, ou seja, que cumpram em simultâneo a dose prescrita para o volume tumoral e as doses de tolerância para os órgãos de risco, sem que seja necessário o ajuste manual dos pesos e limites de dose no sistema de planeamento de tratamento. Assim, para a otimização do mapa de fluências para IMPT, foi implementado um algoritmo iterativo baseado em sistemas de inferência difusos, que automatiza a escolha dos parâmetros necessários. Este algoritmo foi anteriormente aplicado em IMRT, apresentando resultados satisfatórios [75].

Os planos de RT de intensidade modulada, como é o caso de IMPT, são guiados por uma função objetivo no processo de otimização. Esta função objetivo pretende auxiliar a procura do melhor plano de tratamento, sendo que o seu valor não apresenta nenhum significado clínico. Neste trabalho, a função objetivo utilizada é baseada numa função objetivo apresentada anteriormente [75], onde se considera uma penalização quadrática, em cada vóxel que recebe uma dose superior e/ou inferior ao limite considerado na prescrição médica.

A função objetivo utilizada neste trabalho está descrita na equação (9), onde N representa o número de beamlets e D_{ij} a contribuição de dose que um determinado *beamlet* j tem no vóxel i . A dose total fornecida ao vóxel i resulta da contribuição de todos os *beamlets* j , ou seja, pode ser descrita pelo somatório $\sum_{j=1}^N D_{ij}w_j$, em que w_j é o peso (intensidade) do *beamlet* j (variáveis cujo valor se pretende otimizar). O limite inferior e superior de dose, para cada estrutura e do conjunto de todas as estruturas de interesse (E), é definido por I_e e S_e , respetivamente. Os pesos associados a cada uma das estruturas de interesse são representados por λ_e [75].

$$\min f = \sum_{e \in E} \sum_{i \in e} \left[\lambda_e (I_e - \sum_{j=1}^N D_{ij} w_j)_+^2 + \lambda_e (\sum_{j=1}^N D_{ij} w_j - S_e)_+^2 \right] \quad (9)$$

sujeito a, $w_j \geq 0, j = 1, \dots, N$

Para cada órgão de risco foi considerado um desvio de sobredosagem, ou seja, só foram considerados limites de dose superiores que não podem ser ultrapassados, e para o CTV foram considerados desvios de sobre e subdosagem. O objetivo é encontrar pesos e limites de dose superiores e inferiores que conduzam a procura por uma solução por forma a que a prescrição médica seja respeitada. Deste modo, considere-se, por exemplo, o reto, e imagine-se que o limite superior considerado no modelo de otimização é de 68Gy (este limite não tem de ser coincidente com o definido na prescrição médica, pois pode ser útil que seja diferente, nomeadamente mais exigente, para guiar a procura por uma solução em que esta estrutura seja mais poupada). Caso a dose fornecida a algum(ns) vóxel(is) do reto, em determinada iteração, seja superior a $S_e = 68 \text{ Gy(RBE)}$, a função objetivo será penalizada, indicando ao algoritmo que deve procurar uma solução que baixe a dose para todos os vóxeis deste volume. De igual forma, para o CTV, imagine-se que o limite inferior que está a ser considerado é 70 Gy(RBE). Então, se este valor mínimo não estiver a ser respeitado para algum vóxel, a função objetivo será penalizada, indicando ao algoritmo que deve procurar uma solução que suba a dose para todos os vóxeis deste volume.

Os limites inferiores e superiores de dose para cada estrutura são automaticamente ajustados pelo algoritmo, de acordo com o sistema de inferência difuso, até que se atinja um plano que cumpra com todas as doses de prescrição e de tolerância. Este sistema de inferência difuso tenta representar um conjunto de regras simples que, de alguma forma, seguem o processo iterativo e manual realizado pelos planeadores. Assim, para cada estrutura de interesse [75]:

- Se o desvio entre a dose de prescrição (tolerância) e a dose fornecida for pequeno, então os respetivos parâmetros são pouco alterados.
- Se o desvio entre a dose de prescrição (tolerância) e a dose fornecida é médio, então os respetivos parâmetros são medianamente alterados.
- Se o desvio entre a dose de prescrição (tolerância) e a dose fornecida for muito grande, então os respetivos parâmetros são muito alterados.

Na lógica difusa, cada um dos conceitos “pequeno”, “médio”, “grande”, pode ser representado através de uma função de pertinência. Nesta lógica, um determinado elemento não pertence apenas a um determinado grupo, ou seja, não é baseada numa lógica binária de “pertence” ou “não pertence”. Na verdade, um determinado parâmetro de entrada, que neste caso corresponde ao desvio entre a dose de prescrição (tolerância) considerado e a dose fornecida, pode pertencer em simultâneo, mas com diferentes graus de pertinência, a diferentes funções de pertinência que representam estes conceitos. Depois de avaliado o grau de pertinência a cada um dos conceitos, cada uma das regras acima enunciada é ativada com um nível de pertinência diferente. O resultado da ativação de todas as regras é um único valor. Este processo é denominado por *defuzzification*, tendo sido implementado pelo cálculo do valor do centroide. Assim, depois de avaliado o grau de pertinência a cada uma das funções e o grau em que cada regra é ativada, a área debaixo de cada uma das curvas é agrupada e calculado o valor do centroide dessa região [75]. Neste trabalho foram utilizadas funções de pertinência trapezoidais e triangulares, e criado um sistema de inferência difuso para cada uma das estruturas, tendo por base os objetivos de cada uma. Na Figura 19 apresenta-se um exemplo representativo desta lógica, onde se encontram as funções de pertinência utilizada nas regras, para a alteração dos limites de dose, obtidas para o CTV. Como se pode observar na imagem, existem alguns valores para a percentagem de desvio e de mudança que pertencem apenas a um dado conceito (para a função de pertinência de entrada, o intervalo [8.2%, 100%], por exemplo, apenas apresenta valores maiores do que zero para a função de pertinência com o conceito “grande”). No entanto, existem outros valores que pertencem simultaneamente a mais do que um conceito. Por exemplo, uma percentagem de desvio de 6% pertence simultaneamente aos conceitos “médio” e “grande”, o que significa que os valores das respetivas funções de pertinência são maiores do que zero.

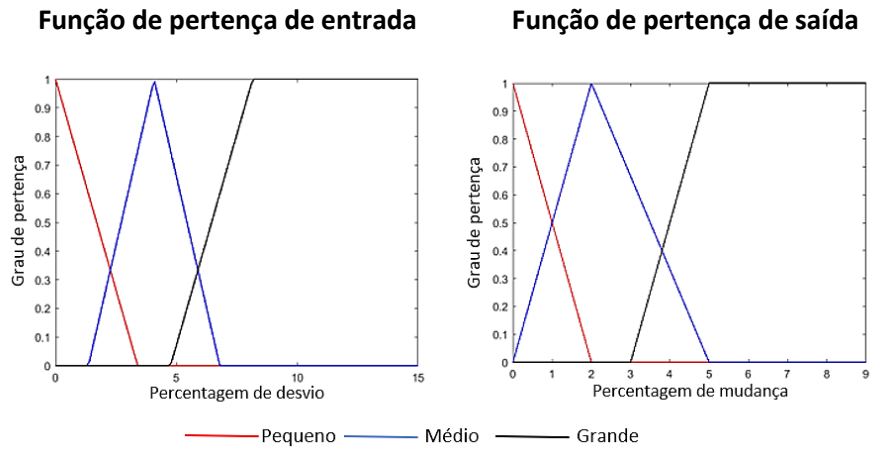


Figura 19. Função de pertença de entrada, que corresponde à percentagem de desvio entre a dose planeada e a dose fornecida em determinada iteração e função de pertença de saída, que corresponde à percentagem de mudança do limite de dose para o CTV.

A Figura 20 exemplifica a aplicação das regras que constituem o sistema de inferência difuso, para um desvio no parâmetro de entrada de 6%, que pertence simultaneamente às funções de entrada com os conceitos “médio” e “grande”.

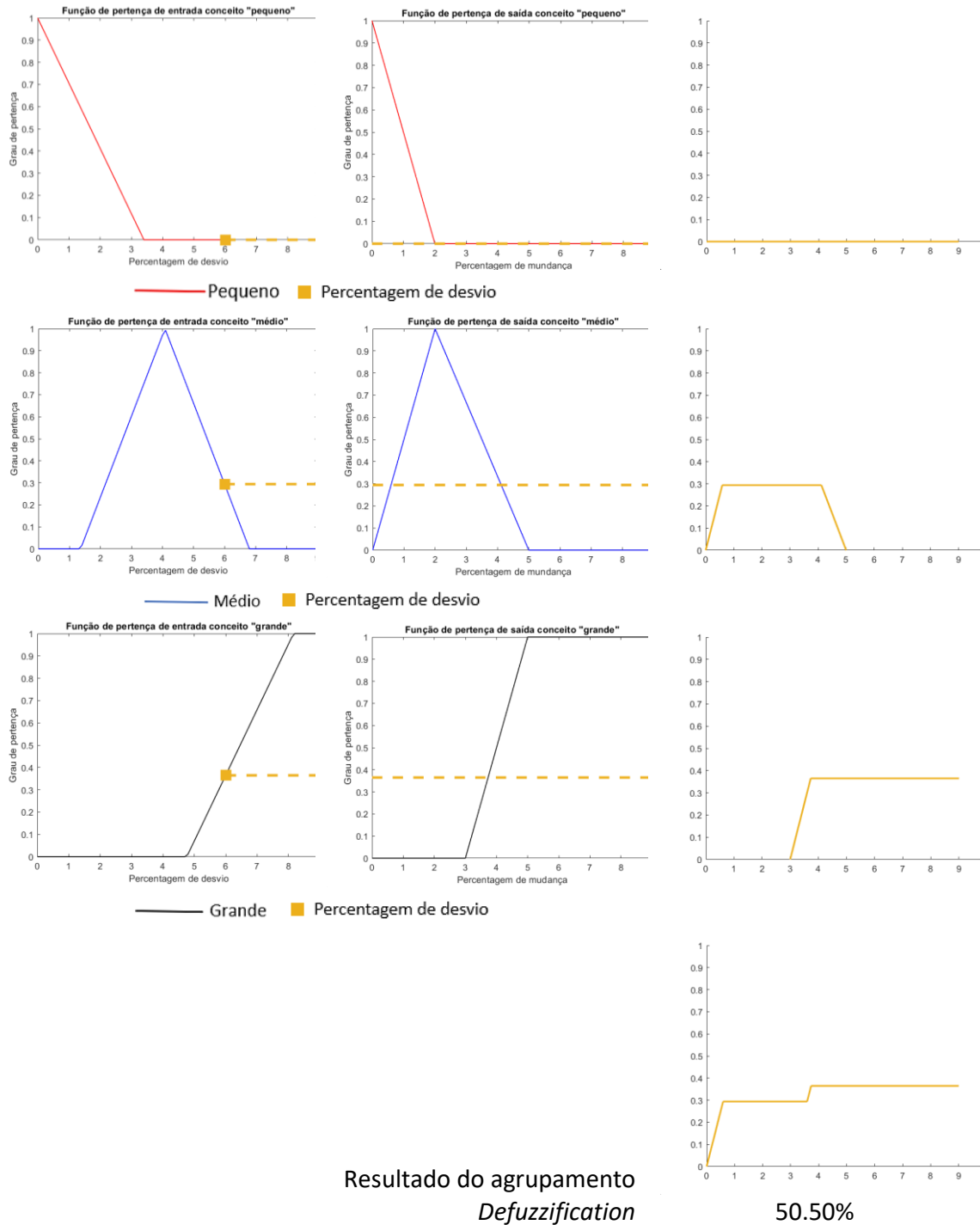


Figura 20. Diagrama representativo da aplicação do sistema de inferência difuso para a alteração de limites de dose para o CTV.

Na versão original do algoritmo, após os objetivos da prescrição médica terem sido atingidos, existe uma segunda fase, onde se pretende melhorar o plano de tratamento para além do que é estritamente considerado na prescrição médica. Assim, é-se mais

exigente com as estruturas de interesse, diminuindo o valor de dose que se considera admissível para os OARs, ou aumentando o valor para o volume alvo a tratar, até não ser mais possível encontrar planos que respeitem estes novos limites. O algoritmo original não foi testado num contexto em que se tenha considerado, de forma explícita, a incerteza uma vez que foi aplicado a tratamentos de IMRT em que se assume que a definição do PTV é suficiente para acautelar os possíveis impactos destas incertezas [75].

Para aplicação a IMPT, e tendo em conta que o objetivo principal passa por estudar o impacto das incertezas e a utilidade de se desenvolverem abordagens robustas, optou-se por terminar o algoritmo quando todas as estruturas de interesse atingirem os objetivos da prescrição clínica, ou seja, sem se executar a segunda fase. Na realidade, não é possível prever qual o impacto, em termos de incerteza, de se considerarem limites mais exigentes para as estruturas de interesse. A exigência adicional, nomeadamente em termos dos OARs, pode vir a impactar negativamente a robustez a nível do CTV, pois pode ser mais difícil garantir que é adequadamente irradiado nos vários cenários possíveis. Por outro lado, se a fluência for otimizada obrigando a que a irradiação seja ainda mais direcionada para o CTV em diferentes cenários, tal pode ter o efeito contrário de redução da variação de dose no CTV. Assim, e sendo este um primeiro trabalho que irá testar duas novas abordagens robustas, entendeu-se melhor não proceder ainda a esta fase de melhoramento, sendo o estudo dos seus impactos um trabalho a desenvolver no futuro.

7.2.2. Impacto das incertezas em IMRT e IMPT

Na RT existem várias fontes de incerteza que podem influenciar a dose fornecida ao doente e, conseqüentemente, os resultados do plano de tratamento, tanto a nível da probabilidade de controlo tumoral, como o risco de desenvolvimento de toxicidades [40]. Assim, o objetivo desta primeira análise foi avaliar o impacto das incertezas na RT com feixes de fótons e na RT com feixes de prótons, mais especificamente para IMRT e IMPT, respetivamente.

Para isso, foram obtidos planos de tratamento para IMRT e IMPT para um doente com PCa com o objetivo de irradiar o CTV com uma dose de prescrição de 68 Gy, em 34 frações.

Para a IMRT foram utilizadas cinco direções de incidência coplanares equidistantes (0°, 72°, 144°, 216°, 288°). O plano obtido com IMPT utilizou dois feixes coplanares laterais

paralelamente opostos (90° , 270°), geralmente utilizados na prática clínica e por isso ao longo do trabalho, este plano é chamado de plano clínico. O modelo de otimização utilizado foi o apresentado em (9). Durante a otimização de cada plano, os parâmetros deste modelo foram sendo progressivamente ajustados, de forma manual, até se atingir um plano clinicamente admissível, de modo a replicar o trabalho realizado pelo planeador quando se encontra a planear um tratamento.

Apesar de um controlo de qualidade exigente, realizado diariamente nos serviços de radioterapia [15], que garante a correspondência entre a dose planeada e a fornecida, existe sempre algum tipo de incertezas durante o tratamento [40]. Para avaliar o impacto das incertezas de posicionamento do doente assim como incertezas no alcance dos feixes de protões na qualidade do tratamento fornecido, a avaliação dos planos de tratamento foi feita através da simulação de Monte Carlo. Através da simulação de Monte Carlo é possível verificar quais os resultados dosimétricos obtidos, caso o doente seja sujeito ao tratamento em diferentes condições que resultam das várias fontes de incerteza existentes. Assim, são consideradas variáveis aleatórias que pretendem representar essas diferentes fontes de incerteza. O tratamento foi simulado para cada doente 100 vezes, o que significa que foram criados 100 possíveis cenários com diferentes incertezas de posicionamento e de alcance. Nestes cenários pode ou não ser considerado o fracionamento de dose. O objetivo desta simulação é comparar as duas alternativas de tratamento, não olhando apenas para a dose planeada, mas para a dose fornecida entrando explicitamente em conta com um conjunto de fontes de incerteza. As incertezas consideradas, e representadas através de variáveis aleatórias que seguem uma distribuição normal, foram: incertezas de posicionamento do doente (sistemáticas, que se mantêm constantes em todas as frações do tratamento, e as que derivam de erros diários e que são geradas aleatoriamente em cada fração) e incertezas de alcance.

As incertezas de posicionamento foram implementadas como um desvio do feixe em relação ao isocentro [48], em todas as direções. As incertezas de alcance foram consideradas fazendo um ajuste da escala das unidades Hounsfield da TC de planeamento [18]. Para os erros de posicionamento, a distribuição normal considerada tem média 0 mm e desvio padrão 2.5 mm. Para a incerteza de alcance dos feixes, a distribuição normal assumiu média de 1% e desvio padrão de 1.75%. O desvio máximo para a incerteza de posicionamento foi de 5 mm e de alcance foi de 3.5% [45], [49], para que não fossem

simulados cenários muito improváveis. Os cenários considerados foram os mesmos para os planos de tratamento realizados com feixes de fótons e com feixes de prótons, de modo a não existir qualquer tipo de enviesamento que resultasse da utilização de valores diferentes para as variáveis aleatórias nos dois casos.

Utilizando a simulação de Monte Carlo acima descrita foram avaliadas duas situações diferentes. No primeiro caso, foram simulados 100 cenários sem fracionamento. De seguida, a solução foi avaliada considerando, para cada um dos 100 cenários, as 34 frações necessárias para fornecer os 68 Gy ao volume alvo. Para a comparação dos casos, foram feitos testes estatísticos para avaliar a existência de diferenças estatisticamente significativas. Assim, foi realizado um teste t-student para comparar se os resultados obtidos com e sem fracionamento são estatisticamente significativos. Se o valor de p for inferior a 0.05, a hipótese nula é rejeitada, ou seja, as médias são estatisticamente diferentes.

7.2.3. Planeamento robusto para IMPT

O principal objetivo deste trabalho foi testar novas estratégias de planeamento robusto em IMPT. Para tal, foram implementadas duas estratégias de planeamento robusto para IMPT. A primeira estratégia é motivada pelo facto de não ser possível conhecer, *a priori*, qual o cenário que se irá verificar em cada tratamento ou em cada fração do tratamento. Assim, tem de se garantir que, qualquer que seja o cenário que se venha a verificar, os OARs são devidamente protegidos e que o CTV é irradiado tal como pretendido. Para guiar o processo de otimização robusta, foram criadas cópias de todas as estruturas de interesse (CTV e OARs, com exceção do tecido normal circundante, que funcionam como “clones” das estruturas originais, mas posicionadas de maneira diferente), correspondendo a alterações de posicionamento, relativamente à estrutura original, um dado número de vóxeis em uma ou mais direções considerando o sistema de eixos x , y , z . Estas estruturas auxiliares são tidas em conta durante o planeamento para garantir que a irradiação é a adequada independentemente do cenário que se vier a verificar. Esta abordagem foi testada considerando duas possibilidades, em que são aplicados desvios de 3 mm e 6 mm em todas as direções. Assim, a cada estrutura estão associados catorze clones: seis representando desvios laterais, anterior-posterior e

longitudinais, isto é, aplicando desvios em ($\pm x, \pm y, \pm z$), e os restantes clones foram criados aplicando desvios nas várias combinações diagonais. Todos os clones apresentam as mesmas exigências, a nível dosimétrico, que as estruturas originais que lhes deram origem, permitindo-se uma folga de 0.015 nos clones do CTV. Ou seja, estes clones apenas pretendem auxiliar a otimização das fluências, mas não correspondem a estruturas que realmente existam. Quando se consideraram desvios de 6 mm, e apesar do CTV ter uma dose de prescrição de $D_{98} \geq 68$ Gy(RBE), foi considerado que valores acima de 66.98 Gy(RBE) satisfazem as restrições para os clones. A consideração deste valor menos exigente deve-se ao facto dos clones representarem situações extremas, com uma baixa probabilidade de ocorrência. A maneira como estas estruturas auxiliares são criadas, nomeadamente considerando também desvios em profundidade, faz com que tenham também em conta as incertezas no alcance do feixe de prótons.

Na segunda estratégia testada para realizar planeamento robusto, foi simulado um outro plano de tratamento, onde foi criado um pseudo-PTV, que resultou da união dos vários clones do CTV, e quatro pseudo-PRV, resultado da união dos clones de cada um dos órgãos de risco. Na Figura 21 apresenta-se um exemplo de alguns dos clones criados, assim como o resultado da criação do pseudo-PTV e dos vários pseudo-PRV. Os valores dos desvios, em termos de números de vóxeis, foram escolhidos tendo em consideração a resolução das imagens de TC (apresentadas para cada um dos doentes na Tabela 4), de forma a considerar situações idênticas para todos os casos, ou seja, em mm os desvios são idênticos para todos os doentes. Para além disso, os desvios foram também realizados considerando os valores das margens utilizados para a formação do PTV. Apesar de em alguns trabalhos serem reportados valores diferentes para direções diferentes [12], [70], noutros trabalhos o PTV é criado com margens iguais em todas as direções [76], que foi a abordagem considerada. A consideração destas estruturas criadas a partir de desvios não só de 6 mm como também de 3 mm (tanto para os clones como pseudo-estruturas) teve como objetivo verificar qual o impacto de considerar uma minimização das margens a aplicar nestas estruturas auxiliares.

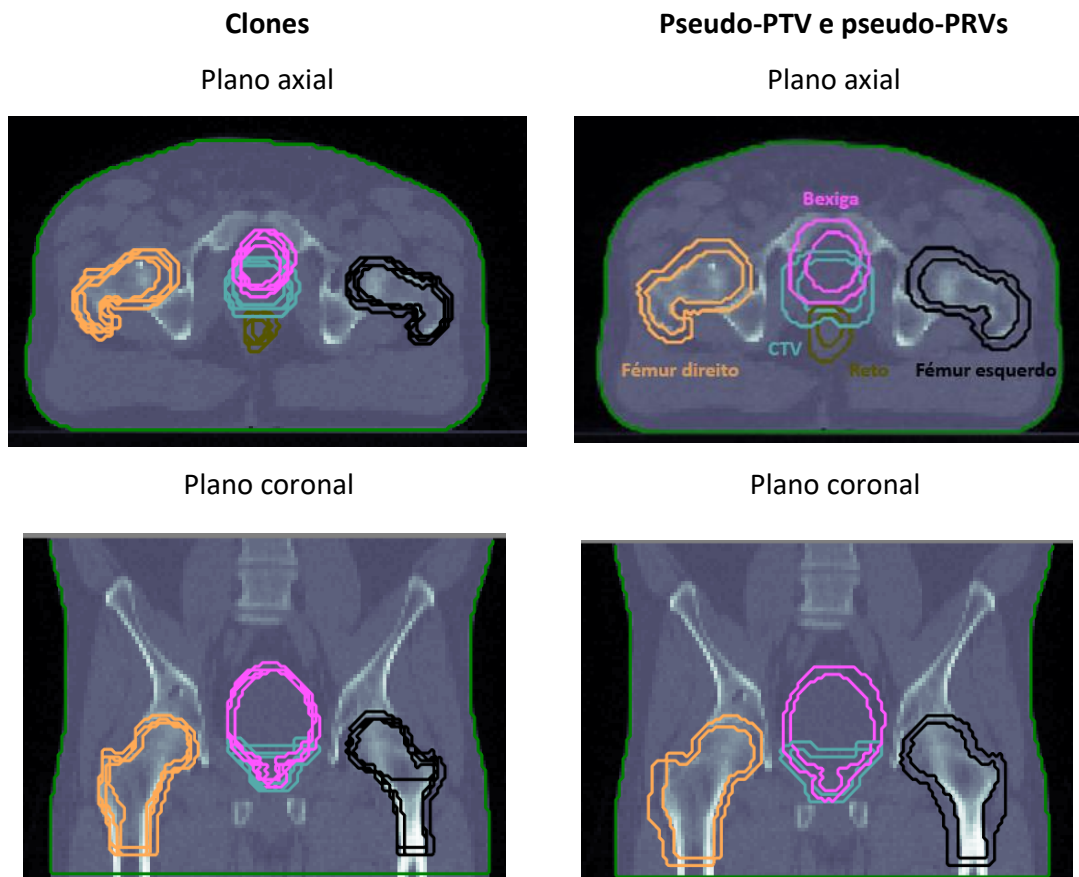


Figura 21. Esquerda: representação dos clones formados nas direções x,y,z no plano axial e coronal, com desvios de 6 mm (para simplificação da imagem só foram desenhados três dos 14 clones criados e a estrutura original). Direita: representação da estruturas originais e do pseudo-PTV e pseudo-PRV criados a partir da união de todos os clones gerados com desvios de 6 mm, no plano axial e coronal.

Os planos de tratamento foram obtidos, para os cinco doentes utilizando duas direções de irradiação: $90^\circ, 270^\circ$, com a mesa de tratamento fixa nos 0° .

Após otimização do plano de IMPT para cada doente utilizando as duas estratégias de planeamento robusto testadas, as soluções foram avaliadas através da simulação de Monte Carlo, para 100 cenários, cada um com 34 frações. As incertezas geradas seguiram as distribuições normais previamente apresentadas.

Para a análise estatística foi feito um teste ANOVA, sendo que para valores p inferiores a 0.05 considera-se que há diferenças estatisticamente significativas entre alguns grupos. Para avaliar entre que grupos se verificam ou não estas diferenças estatisticamente significativas foi realizado um teste post-hoc de Tukey HSD.

7.2.4. Otimização angular

Na realização de planos robustos para a otimização do mapa de fluências, as direções de irradiação foram consideradas fixas, tendo em consideração as direções utilizadas na prática clínica. No entanto, tendo os ângulos de irradiação uma função importante na qualidade do plano, é interessante avaliar a possibilidade de se melhorarem os resultados, nomeadamente em termos da robustez do plano, caso se considere também a otimização destas direções.

O objetivo desta parte do trabalho foi avaliar se existe uma melhoria na qualidade dos tratamentos quando, a juntar à otimização da fluência de cada feixe, são também otimizadas as direções de irradiação para doentes com PCa. Para tal, foi utilizado um algoritmo de otimização angular previamente implementado para IMRT [24] aplicado a um caso de um doente com um tumor de próstata (doente 0, cuja TC apresenta as características acima mencionadas). Neste estudo, foram considerados tratamentos não coplanares, pelo que se considera, como grau de liberdade, o posicionamento da mesa de tratamento.

O algoritmo de otimização angular utilizado necessita que seja definida uma função objetivo para guiar a procura pelo melhor conjunto de direções. No algoritmo original descrito em [24] a função utilizada corresponde ao valor da função objetivo da FMO, onde o modelo usado para a otimização das fluências mantinha fixos todos os parâmetros (pesos e limites de dose inferiores e superiores). No contexto atual, em que se procede a uma otimização robusta das fluências e se usa um algoritmo que automatiza a escolha destes parâmetros, não se pode usar o valor da função objetivo da FMO para comparar diferentes direções, uma vez que não se estariam a comparar valores nas mesmas condições (a cada conjunto de direções poderá corresponder um conjunto de valores diferentes para os parâmetros da FMO, tendo em conta que a interação da radiação com as estruturas de interesse é, também, diferente).

Assim, foram consideradas duas estratégias diferentes para guiar a procura pelo melhor conjunto de direções: uma estratégia baseada no conceito de pior caso e outra baseada no conceito de arrependimento, tendo em conta as medidas dosimétricas obtidas para as estruturas de interesse. Considerou-se, numa primeira experiência, que o objetivo seria guiar a otimização angular tendo em conta a melhoria da cobertura do CTV. Em

ambas as estratégias, o método de otimização de fluências escolhido foi o baseado nos clones com 6 mm.

Na estratégia do pior caso, a otimização angular é guiada pelo pior valor de D_{98} , tendo em conta as 15 estruturas que são classificadas como CTV (o CTV original e os 14 clones). Desta forma, pretende-se que a otimização angular melhore a situação do pior clone (maximize o pior valor de D_{98}), esperando que esta estratégia aumente a robustez, nomeadamente diminuindo o desvio-padrão associado a esta medida.

Na estratégia do arrependimento, considera-se a diferença entre o melhor e o pior valor de D_{98} entre estas 15 estruturas. É esse valor que se pretende minimizar (minimiza-se a diferença entre o melhor e o pior valor de D_{98} , sendo essa diferença interpretada como arrependimento). Denomina-se esta estratégia como a de minimização do maior arrependimento pois, caso fosse possível saber exatamente qual a situação em que o doente se encontra em cada fração do tratamento, seria possível otimizar o D_{98} para o CTV tal como ele se apresentaria. Tal não é possível, pelo que existe o arrependimento de não ter escolhido a melhor irradiação para a situação que veio a ocorrer.

Em ambas as estratégias, é necessário garantir que, para todas as direções testadas, se atingem planos de tratamento admissíveis. Caso tal não aconteça, durante a otimização das fluências através da abordagem por inferência difusa, essa solução não é considerada (corresponde a uma solução com um valor da função objetivo altamente penalizado). O algoritmo de otimização angular considera ainda algumas direções como não admissíveis, nomeadamente as que correspondem a uma elevada probabilidade de ocorrência de colisões entre a *gantry* e a mesa de tratamento.

A avaliação dos planos de tratamento calculados seguiu o mesmo processo já apresentado aquando da otimização das fluências: avaliação através da simulação de Monte Carlo, para 100 cenários, cada um com 34 frações. As incertezas utilizadas na secção 7.2.2., foram também as adotadas neste estudo, ou seja, a incerteza de posicionamento foi no máximo de 5 mm e a incerteza do alcance do feixe foi de 3.5%.

A análise estatística entre os três planos obtidos com os clones-6mm, ou seja, o plano sem otimização angular e os planos obtidos com otimização angular pelo método do pior cenário e método do arrependimento, foi feita com um teste ANOVA fator único. Novamente, se o valor de p for inferior a 0.05 considera-se que há diferenças estatisticamente significativas entre alguns grupos. O teste post-hoc de Tukey HSD é

aplicado para avaliar entre que grupos se verificam estas diferenças estatisticamente significativas.

8. Resultados

8.1. Impacto das incertezas na RT em IMRT e IMPT

O objetivo deste estudo foi avaliar qual o impacto das incertezas em IMRT e IMPT, sendo que ambos os planos foram otimizados considerando o CTV e o PTV. Foi criado um plano de tratamento clinicamente admissível, em que tanto para IMPT como IMRT, o D_{98} do CTV foi 68 Gy. A Figura 22 mostra os histogramas de dose volume obtidos para IMPT e IMRT para o CTV, reto e fêmur esquerdo para os 100 cenários simulados com a simulação de Monte Carlo quando são consideradas incertezas associadas ao posicionamento do doente e ao alcance do feixe de prótons. A variabilidade destas curvas demonstra o impacto destas incertezas em cada plano de tratamento. Pode ver-se que a largura das bandas do DVH em IMPT é superior para o reto e CTV, em comparação com IMRT, ou seja, o impacto das incertezas é superior na RT com feixes de prótons do que para feixes de fótons.

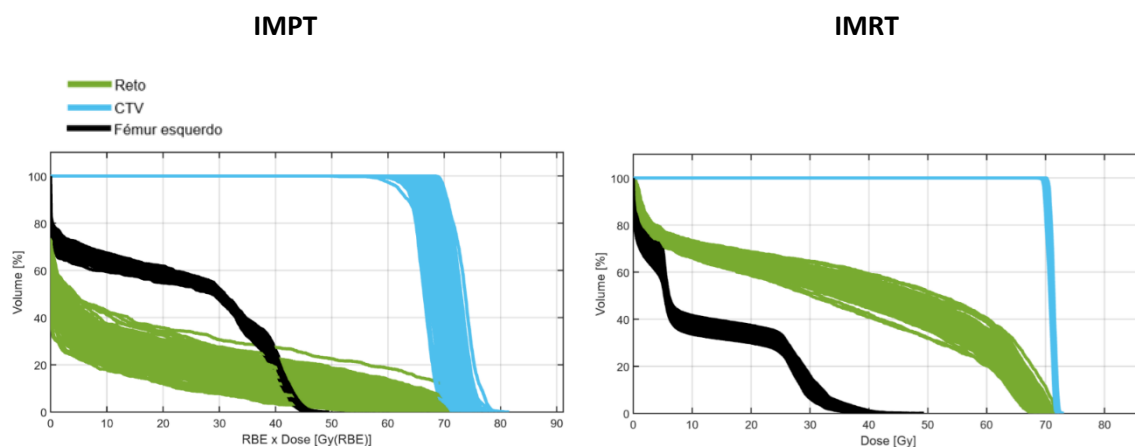


Figura 22. DVHs para os 100 cenários simulados quando é considerado o fracionamento, para IMPT e IMRT, respetivamente.

A Figura 23 mostra histogramas para o parâmetro D_{98} do CTV e do PTV quando são simulados por Monte Carlo 100 cenários que consideram ou não o fracionamento. Com IMPT, em 79% dos cenários o D_{98} do CTV foi inferior a 68 Gy(RBE), independentemente de ser considerado ou não o fracionamento, ou seja, apenas em 21 cenários o CTV é

adequadamente irradiado. Com IMRT, em nenhum dos cenários simulados a dose fornecida ao CTV foi inferior a 68 Gy.

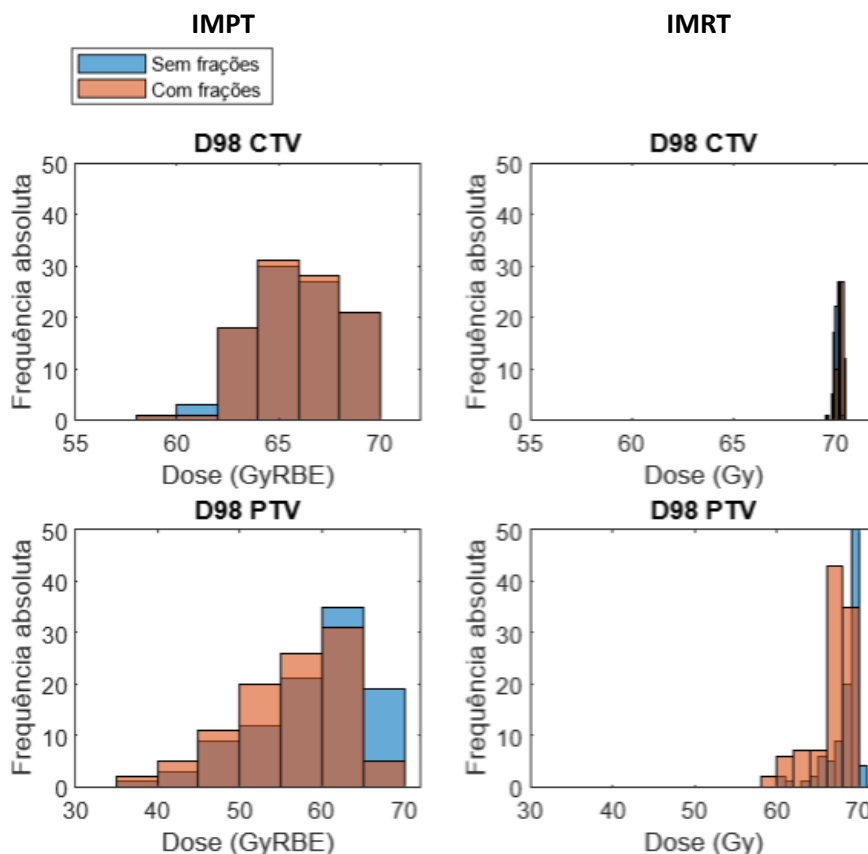


Figura 23. Histogramas que comparam o D₉₈ do CTV e PTV nos 100 cenários, sem e com frações, para IMPT e IMRT, respectivamente.

Similarmente, os histogramas para os parâmetros dosimétricos avaliados para os órgãos de risco, com e sem fracionamento, em IMPT e IMRT, podem ver-se na Figura 24. Com IMRT, apenas o reto apresenta valores superiores à dose de tolerância definida. Assim, em 40% dos cenários sem fracionamento e em 32% dos cenários com fracionamento, a dose D₂ no reto é superior a 70 Gy. Por sua vez, em IMPT, a dose D₂ no reto é superior a 70 Gy(RBE) em 26 cenários e em 7 cenários, sem e com fracionamento, respectivamente. O fémur direito apresenta uma dose quase máxima superior a 45 Gy(RBE) em 57% dos cenários sem fracionamento e em 5% dos cenários com fracionamento. Para o fémur esquerdo, em 64% dos cenários sem fracionamento e em 11% dos cenários com fracionamento o D₂ é superior a 45 Gy(RBE). Para a bexiga foi possível cumprir sempre com as doses de tolerância.

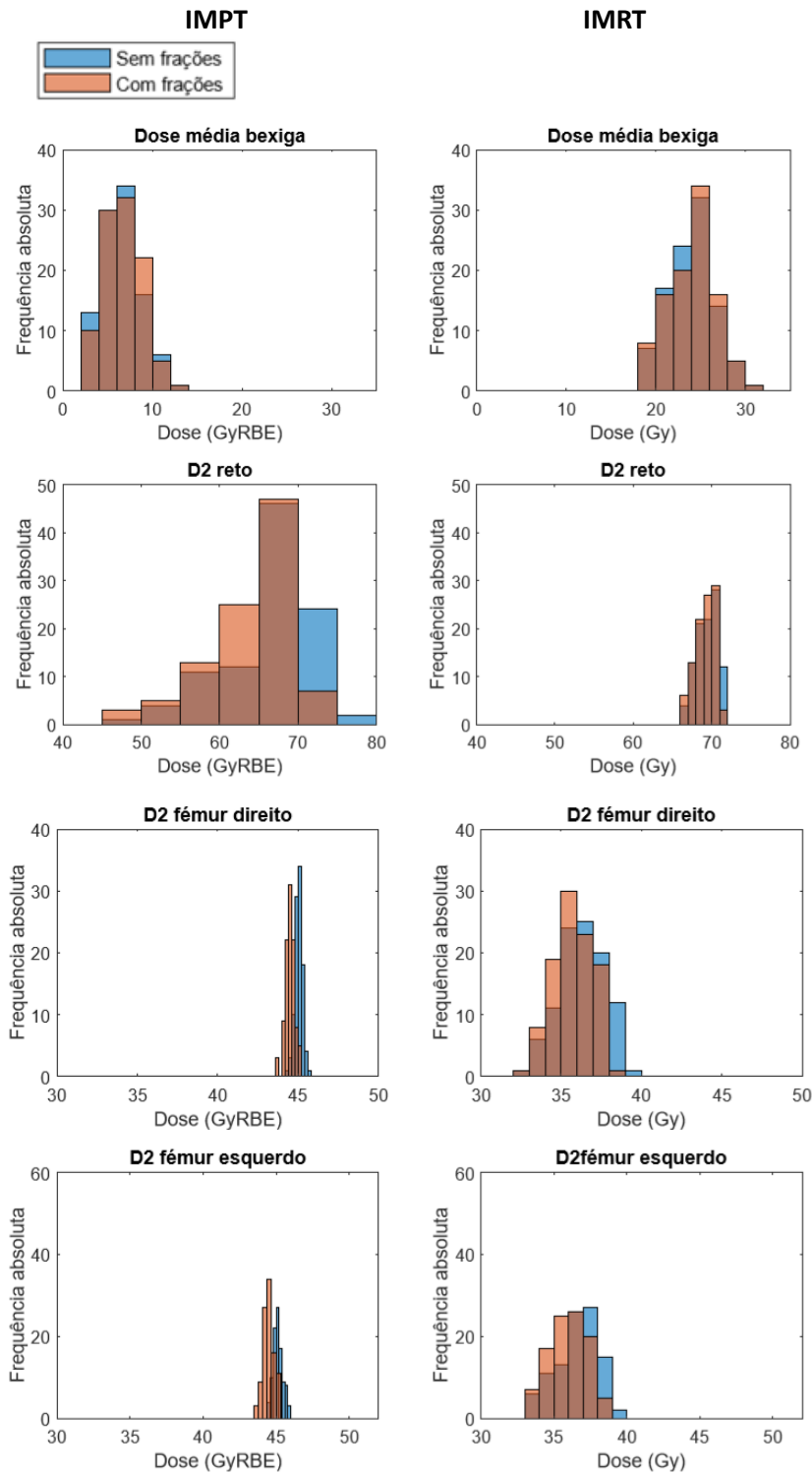


Figura 24. Histogramas que comparam os parâmetros dosimétricos para cada um dos órgãos de risco nos 100 cenários simulados com Monte Carlo considerando ou não o fracionamento, para IMPT e IMRT.

As Tabela 6 e Tabela 7 mostram a média e desvio padrão (DP) dos parâmetros dosimétricos avaliados por simulação de Monte Carlo para os 100 cenários, sem e com fracionamento, para IMPT e IMRT, respetivamente. Apresenta-se também em cada tabela

os resultados da análise estatística, isto é, o valor t , assim como o valor p que lhe está associado representado pelos asteriscos, para avaliar se há diferenças estatisticamente significativas entre as médias das duas abordagens. O valor da média indica se as distribuições de dose cumprem, em média, com as doses de prescrição e/ou tolerância impostas, enquanto o desvio padrão é utilizado para avaliar a robustez do plano. Assim quanto maior o desvio padrão, menor a robustez do plano, ou seja, o plano é mais sensível às incertezas do tratamento.

A média para o D_{98} do CTV em IMPT foi 65.9 Gy(RBE) e 66.0 Gy(RBE), sem e com fracionamento, respetivamente. Uma vez que se pretendia que o D_{98} do CTV fosse igual ou superior a 68 Gy(RBE), em média, para IMPT, não é possível cumprir a prescrição médica. Em IMRT, as doses de prescrição e tolerância foram cumpridas para todas as estruturas de interesse, apesar do aumento de dose fornecida ao reto e bexiga, comparativamente a IMPT. Para o CTV, a média do D_{98} foi 70.1 Gy, sem fracionamento, e 70.2 Gy, com fracionamento. Todos os órgãos de risco cumpriram, em média, a dose de tolerância definida, tanto em IMPT como IMRT.

Em IMPT, o desvio padrão do CTV foi 2.18, sem fracionamento, e 2.05, com fracionamento, sendo superior ao desvio padrão obtido em IMRT, igual a 0.14 e 0.16, sem e com fracionamento, respetivamente. Em IMRT, o desvio padrão do PTV é próximo de 2, sem e com fracionamento, verificando-se um aumento de 5 unidades relativamente a este valor no desvio padrão do PTV em IMPT. O desvio padrão do reto é também superior em IMPT, com valores de 5.47 e 5.90 sem e com fracionamento, respetivamente. Para IMRT, os valores do desvio padrão do reto baixam para 1.30 sem fracionamento e 1.21 com fracionamento. Apenas a bexiga e os fémures têm um desvio padrão inferior na RT com feixes de prótons, em comparação com IMRT.

Em IMPT, as diferenças na consideração ou não do fracionamento são estatisticamente significativas para todas as estruturas de interesse. Por outro lado, em IMRT, só não há diferenças estatisticamente significativas entre considerar fracionamento ou não para a bexiga. Como existem incertezas sistemáticas e incertezas diárias, sendo os tratamentos de IMPT mais sensíveis às incertezas existentes, faz com que seja expectável que seja neste caso que se assistam a diferenças significativas entre os resultados em que se considera ou não o fracionamento. Estes resultados mostram também a importância de se proceder a avaliação dos planos tendo em conta o fracionamento.

Tabela 6. Média dos parâmetros dosimétricos e respetivo desvio padrão (DP), em Gy(RBE), para os 100 cenários, sem fracionamento e com fracionamento, para IMPT.

| | Sem fracionamento | | Com fracionamento | | Valor <i>t</i> |
|-------------------------------------|-------------------|------|-------------------|------|----------------|
| | Média | DP | Média | DP | |
| D₉₈ CTV | 65.86 | 2.18 | 65.96 | 2.05 | -2.24* |
| D₉₈ PTV | 58.98 | 7.00 | 56.06 | 6.49 | 14.47*** |
| D_{média} bexiga | 6.53 | 2.11 | 6.71 | 2.04 | -4.58*** |
| D₂ reto | 66.38 | 5.47 | 63.93 | 5.90 | 19.96*** |
| D₂ fémur direito | 45.03 | 0.23 | 44.50 | 0.28 | 62.39*** |
| D₂ fémur esquerdo | 45.13 | 0.32 | 44.50 | 0.35 | 67.17*** |

Nota: * p <.05; ** p <.01; *** p <.001.

Tabela 7. Média dos parâmetros dosimétricos e respetivo desvio padrão (DP), em Gy, para os 100 cenários, sem fracionamento e com fracionamento, para IMRT.

| | Sem fracionamento | | Com fracionamento | | Valor <i>t</i> |
|-------------------------------------|-------------------|------|-------------------|------|----------------|
| | Média | DP | Média | DP | |
| D₉₈ CTV | 70.10 | 0.14 | 70.24 | 0.16 | -38.58*** |
| D₉₈ PTV | 68.38 | 1.90 | 66.76 | 2.35 | 17.03*** |
| D_{média} bexiga | 23.97 | 2.60 | 24.00 | 2.61 | -0.77 |
| D₂ reto | 69.45 | 1.30 | 69.19 | 1.21 | 10.66*** |
| D₂ fémur direito | 36.32 | 1.41 | 35.72 | 1.25 | 19.18*** |
| D₂ fémur esquerdo | 36.56 | 1.47 | 35.95 | 1.30 | 19.05*** |

Nota: *** p <.001.

8.2. Planeamento robusto para IMPT

Neste trabalho, utilizando algoritmos de otimização, foram gerados planos de tratamento clinicamente admissíveis, sem que fosse necessário ajustar manualmente os limites de dose e pesos. Aplicando esta metodologia, pretendia-se neste estudo produzir planos de tratamento robustos, face às incertezas existentes.

A Figura 25 mostra os DVHs que resultam da simulação de Monte Carlo dos 100 cenários, para um dos doentes do estudo (doente 3), considerando a estratégia de otimização robusta em que foi criado um pseudo-PTV e vários pseudo-PRV a partir da união destes clones e a estratégia em que são criados clones com desvios de 6 mm relativamente às estruturas originais. As larguras das curvas apresentadas são muito mais estreitas do que as das curvas apresentadas na Figura 22. Isto significa que, nos vários cenários as variações na distribuição de dose foram pequenas, apresentando por isso uma

pequena sensibilidade às incertezas. Deste modo, foram obtidos planos de tratamento robustos que, num contexto de incertezas, conseguem garantir a cobertura tumoral e a poupança dos órgãos de risco.

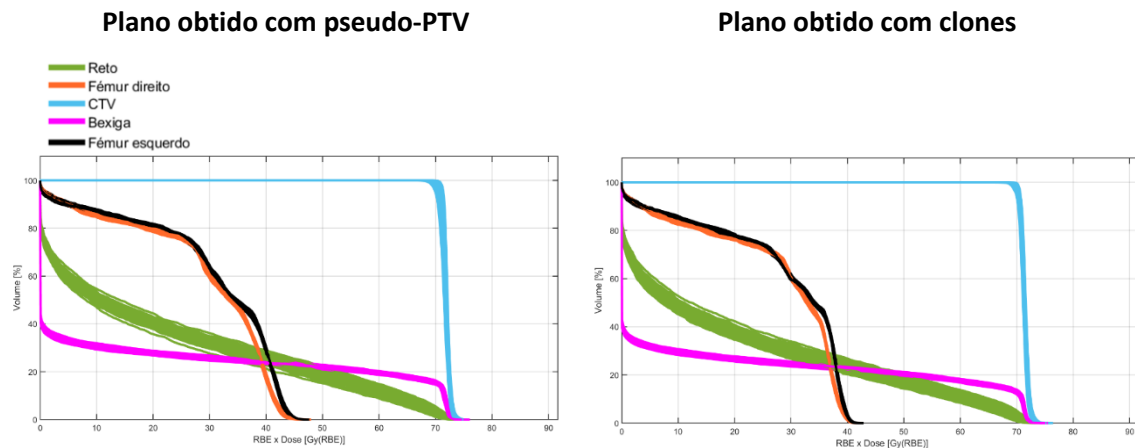


Figura 25. DVHs obtidos para a simulação por Monte Carlo dos 100 cenários para a estratégia baseada no pseudo-PTV e PRV e na simulação com clones criados com desvios de 6 mm das estruturas originais.

Na comparação dos resultados vão ter-se em consideração os valores médios obtidos e os respetivos desvios padrão, bem como os valores que correspondem ao pior caso para cada estrutura de interesse, ou seja, o maior valor do parâmetro dosimétrico considerado para os OARs e o menor valor para o CTV, tendo em conta os resultados da simulação de Monte Carlo. Em termos de avaliação de robustez da solução, é importante observar e comparar os desvios padrão, uma vez que a maiores valores corresponderá uma maior variabilidade de resultados e menor robustez, bem como os resultados de pior caso pois pretende-se que mesmo o pior caso seja clinicamente admissível.

Na Tabela 8 são apresentados os valores médios e respetivos desvios padrão, para os vários parâmetros dosimétricos sob estudo obtidos na simulação de Monte Carlo, para cada um dos doentes, e para as várias estratégias de planeamento robusto, ou seja, clones obtidos através de desvios de 3 mm e 6 mm relativamente às estruturas originais e a criação do pseudo-PTV e pseudo-PRV, que resultam da união destes clones. Para além disso, apresenta-se o valor F , resultado do teste ANOVA, e o valor p que lhe está associado. Os resultados do teste post-hoc de Tukey HSD são apresentados pelas diferentes letras apresentadas nas células que apresentam as médias, tal que a letras

diferentes correspondem planos com médias estatisticamente diferentes. Em anexo, na Tabela 10, são apresentados outros parâmetros (D_2 e $D_{média}$) para o CTV.

Os resultados mostram que, na grande maioria dos casos, é possível cumprir, em termos médios, com os objetivos dosimétricos do plano de tratamento. Para o CTV de todos os doentes, as médias para o D_{98} encontram-se acima da prescrição médica, ou seja, 68 Gy(RBE), indicando assim que, de um modo geral, foi possível atingir a cobertura tumoral desejada. A média dos órgãos de risco encontra-se próxima das respetivas doses de tolerância, com exceção do reto onde na maioria dos casos a média da dose D_2 é superior a 70 Gy(RBE), mas inferior a 72.1 Gy(RBE). No doente 2, para o fémur esquerdo, a simulação do pseudo-PTV com 6 mm, apresenta uma média de D_2 , 46.4 Gy(RBE), superior à pretendida. Por outro lado, verifica-se uma diminuição do desvio padrão, relativamente aos resultados sem planeamento robusto apresentados na Tabela 6, indicando que os planos de tratamento gerados apresentam uma menor sensibilidade às incertezas, ou seja, uma maior robustez. Esta diminuição é notória no CTV, que no presente estudo apresenta sempre um desvio padrão inferior a 0.52, quando no estudo anterior o desvio padrão para o D_{98} do CTV era superior a 2.

Podem ainda comparar-se os resultados obtidos entre os planos calculados utilizando os clones e os planos calculados com a criação do pseudo-PTV e pseudo-PRVs. Os melhores valores dosimétricos encontrados, em termos médios, para cada estrutura de interesse e doentes estão salientados na tabela através das células sublinhadas a azul-claro.

A comparação entre utilizar a estratégia dos clones ou a estratégia de um pseudo-PTV criados com desvios de 3 mm para a otimização robusta mostra que é possível fornecer, na maioria dos casos, menos dose aos órgãos de risco fazendo a otimização com os clones. De facto, o doente 2 é o único em que o reto apenas apresenta melhores resultados no plano obtido com o pseudo-PTV. Para a bexiga, a dose depositada é inferior no plano obtido com o pseudo-PTV, em comparação com o plano obtido com os clones criados com desvios de 3 mm em relação às estruturas originais, no doente 1. Relativamente aos fémures, o doente 0 é o único que apresenta resultados dosimetricamente mais vantajosos com o plano obtido com o pseudo-PTV. Em contraste, a abordagem com o pseudo-PTV apresenta melhores valores para a cobertura do CTV na

maioria dos doentes, com exceção do doente 1 e 4, onde não se verificam diferenças estatisticamente significativas.

Os resultados são semelhantes fazendo a comparação com os planos obtidos com desvios de 6 mm, isto é, entre os planos obtidos com clones criados com desvios de 6 mm em relação às estruturas originais e os planos obtidos com o pseudo-PTV que resulta da união destes clones. Assim, mostra-se, mais uma vez, que os planos obtidos pela otimização com clones possibilitam menor dose nos órgãos de risco e o CTV é melhor irradiado considerando os planos obtidos com o pseudo-PTV. Para o reto e bexiga, os planos obtidos com clones são sempre a opção mais vantajosa para poupar estes órgãos de risco, com exceção do doente 0, onde não há diferenças significativas em considerar o plano obtido com os clones ou o plano obtido com o pseudo-PTV. Para os fêmures, o doente 4 é o único que apresenta uma menor dose com o plano obtido com o pseudo-PTV. O CTV é melhor irradiado considerando o plano obtido com o pseudo-PTV, não havendo diferenças na cobertura tumoral com clones ou pseudo-PTV, nos doentes 1 e 4.

Da observação dos valores do desvio padrão, pode notar-se que o aumento de desvios de 3 mm para desvios de 6 mm, quer nos planos obtidos com os clones quer nos planos obtidos utilizando o pseudo-PTV, leva, na maior parte dos casos, a uma diminuição do desvio padrão (cujo valor mínimo do desvio padrão se encontra salientado pelas células sublinhadas a cor de laranja). Comparando as alternativas com as estruturas criadas com 3 mm de desvio, a abordagem usando o pseudo-PTV apresenta, para a maior parte dos casos, menores valores para o desvio padrão. Os resultados para os planos obtidos com clones e pseudo-PTV com 6 mm são muito semelhantes em termos de valores para o desvio padrão.

Relativamente às diferenças estatisticamente significativas, para a cobertura tumoral, os doentes 0, 2 e 3, não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os planos obtidos pela criação de um pseudo-PTV com 3 mm e os planos obtidos com a criação de clones com desvios de 6 mm. Os doentes 1 e 4, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em termos de cobertura tumoral entre os planos obtidos com os clones criados com desvios de 3 mm e a criação do pseudo-PTV com 3mm, nem entre os planos obtidos com clones criados com desvios de 6 mm e pseudo-PTV com 6 mm. Para o doente 0, o reto e a bexiga apresentam resultados com igual significado estatístico nos dois planos com desvios de 6 mm, ou seja, os clones e pseudo-PTV. No

doente 3, o fémur direito apresenta resultados sem diferenças estatisticamente significativas entre o plano obtido com os clones criados com desvios de 3 mm e o plano obtido com o pseudo-PTV de 6 mm. Por fim, o fémur esquerdo não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os planos obtidos com desvios de 3 mm, no doente 4. Todos os outros resultados são estatisticamente diferentes.

Tabela 8. Média dos parâmetros dosimétricos e respetivo desvio padrão (DP) da avaliação de Monte Carlo, para os 100 cenários com 34 frações, para os cinco doentes do estudo.

| | Clones 3mm | | Pseudo-PTV 3mm | | Clones 6mm | | Pseudo-PTV 6mm | | Valor F |
|-------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|-------------|
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | Média | DP | |
| Doente 0 | | | | | | | | | |
| D ₉₈ CTV | 68.52 ^a | .46 | 70.09 ^b | .26 | 70.04 ^b | .29 | 69.38 ^c | .38 | 425.86*** |
| D _{média} bexiga | 11.31 ^a | .32 | 12.08 ^b | .31 | 13.61 ^c | .38 | 13.53 ^c | .33 | 1125.90*** |
| D ₂ reto | 66.66 ^a | .99 | 67.80 ^b | .78 | 70.56 ^c | .40 | 70.32 ^c | .38 | 770.77*** |
| D ₂ fémur direito | 41.09 ^a | .16 | 37.48 ^b | .30 | 39.55 ^c | .08 | 42.49 ^d | .08 | 14497.24*** |
| D ₂ fémur esquerdo | 41.66 ^a | .20 | 37.90 ^b | .21 | 39.92 ^c | .10 | 42.56 ^d | .08 | 16725.48*** |
| Doente 1 | | | | | | | | | |
| D ₉₈ CTV | 69.43 ^a | .52 | 69.28 ^a | .47 | 69.84 ^b | .37 | 70.00 ^b | .39 | 59.27*** |
| D _{média} bexiga | 5.93 ^a | .30 | 5.75 ^b | .24 | 7.16 ^c | .32 | 8.50 ^d | .30 | 1852.61*** |
| D ₂ reto | 56.13 ^a | 2.61 | 58.04 ^b | 1.92 | 67.92 ^c | 1.12 | 68.81 ^d | 1.03 | 1341.57*** |
| D ₂ fémur direito | 40.17 ^a | .19 | 39.94 ^b | .23 | 40.40 ^c | .29 | 41.13 ^d | .14 | 558.00*** |
| D ₂ fémur esquerdo | 40.30 ^a | .29 | 41.38 ^b | .22 | 39.09 ^c | .15 | 42.43 ^d | .14 | 4661.84*** |
| Doente 2 | | | | | | | | | |
| D ₉₈ CTV | 69.95 ^a | .50 | 70.21 ^b | .50 | 70.23 ^b | .26 | 70.82 ^c | .24 | 87.21*** |
| D _{média} bexiga | 24.94 ^a | .83 | 26.63 ^b | .81 | 30.17 ^c | .72 | 32.35 ^d | .66 | 1959.41*** |
| D ₂ reto | 67.98 ^a | 1.29 | 64.58 ^b | 1.51 | 70.44 ^c | .42 | 70.86 ^d | .50 | 760.36*** |
| D ₂ fémur direito | 40.96 ^a | .19 | 41.27 ^b | .18 | 39.15 ^c | .11 | 44.35 ^d | .23 | 13951.95*** |
| D ₂ fémur esquerdo | 41.89 ^a | .23 | 42.57 ^b | .34 | 39.45 ^c | .11 | 46.40 ^d | .13 | 16879.59*** |
| Doente 3 | | | | | | | | | |
| D ₉₈ CTV | 69.57 ^a | .49 | 70.00 ^b | .32 | 69.97 ^b | .24 | 70.51 ^c | .29 | 121.87*** |
| D _{média} bexiga | 15.31 ^a | .29 | 16.42 ^b | .30 | 16.79 ^c | .29 | 17.78 ^d | .29 | 1216.47*** |
| D ₂ reto | 66.24 ^a | 1.51 | 68.45 ^b | .83 | 70.32 ^c | .55 | 70.94 ^d | .61 | 490.82*** |
| D ₂ fémur direito | 43.21 ^a | .20 | 43.75 ^b | .09 | 39.83 ^c | .10 | 43.19 ^a | .20 | 19657.05*** |
| D ₂ fémur esquerdo | 40,60 ^a | .11 | 45.56 ^b | .08 | 40.16 ^c | .09 | 44.28 ^d | .12 | 67808.41*** |
| Doente 4 | | | | | | | | | |
| D ₉₈ CTV | 69.45 ^a | .48 | 69.35 ^a | .33 | 69.68 ^b | .35 | 69.62 ^b | .35 | 15.42*** |
| D _{média} bexiga | 8.36 ^a | .55 | 9.53 ^b | .48 | 11.47 ^c | .53 | 12.73 ^d | .68 | 1185.13*** |
| D ₂ reto | 65.69 ^a | 1.72 | 66.16 ^b | 1.22 | 68.97 ^c | .73 | 69.62 ^d | .54 | 294.31*** |
| D ₂ fémur direito | 37.54 ^a | .25 | 38.27 ^b | .22 | 39.97 ^c | .21 | 38.71 ^d | .18 | 2395.04*** |
| D ₂ fémur esquerdo | 36.38 ^a | .24 | 36.44 ^a | .32 | 40.29 ^b | .18 | 39.35 ^c | .25 | 7217.24*** |

Nota: médias com letras diferentes são significativamente diferentes para um $\alpha < 0.05$, considerando o teste post-hoc de Tukey HSD. *** $p < .001$.

Na Figura 26 são apresentados histogramas para o parâmetro D_{98} do CTV obtidos na simulação de Monte Carlo para os 100 cenários, para os casos em que as novas estruturas foram criadas com desvios de 6 mm e 3 mm, respectivamente. Na situação em que as estruturas são criadas com desvios de 6 mm, no plano obtido com os clones e com o pseudo-PTV, em nenhum dos doentes o D_{98} do CTV foi inferior a 68 Gy(RBE). No entanto, no caso em que foram aplicados desvios de 3 mm só se garante que o D_{98} do CTV é igual ou superior a 68 Gy(RBE), em todos os doentes, com a formação do pseudo-PTV. Nos clones criados com desvios de 3 mm, o doente 2 foi o único caso onde foi possível cumprir a dose de prescrição em todos os cenários. Para os doentes 3 e 4, o D_{98} do CTV ficou abaixo de 68 Gy(RBE) em 1% dos cenários. No doente 1, 3% dos cenários apresentam um D_{98} para o CTV inferior a 68 Gy(RBE) e para o doente 0 há 12% dos cenários onde não se atinge a dose de prescrição. Para além disso, verifica-se que, tanto nos planos obtidos com desvios de 3 mm como nos planos obtidos com desvios de 6 mm, a maior cobertura tumoral ocorre, na maior parte dos casos, quando é considerado o pseudo-PTV.

D₉₈ CTV

Desvios de 6 mm

Desvios de 3 mm

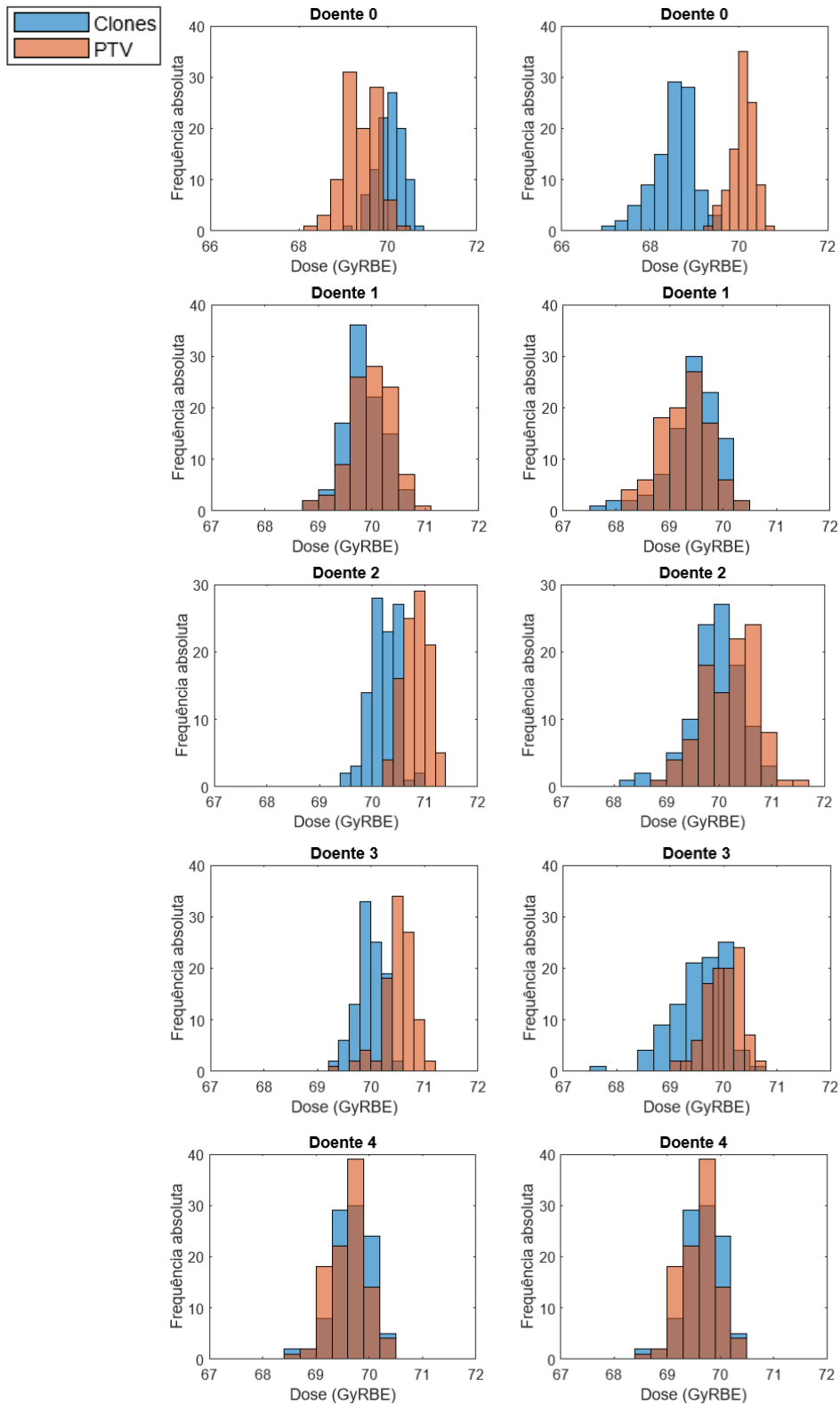


Figura 26. Resultados da avaliação de Monte Carlo para o D₉₈ do CTV, considerando os clones criados com desvios de 6 mm e 3 mm relativamente às estruturas originais e os pseudo-PTV correspondentes.

A Figura 27 apresenta os histogramas do valor de D_2 do reto, uma vez que é o órgão de risco que apresenta os piores resultados, não só em termos de dose fornecida como também em termos de robustez. O reto foi o órgão de risco onde houve maior dificuldade em assegurar que a dose de tolerância era garantida, sendo que esta dificuldade acrescida se deve, fundamentalmente, à sua localização relativamente ao CTV. Assim, quer para o plano obtido com clones quer para o plano obtido com o pseudo-PTV, considerando desvios de 6 mm, para todos os doentes existem cenários onde o reto apresenta um D_2 superior a 70 Gy(RBE). Para o doente 0, há 89% de cenários com dose quase-máxima superior a 70 Gy(RBE) no plano obtido com os clones e 78% no plano obtido com o pseudo-PTV. Para o doente 2, há 84% de cenários com dose quase-máxima superior a 70 Gy(RBE) no plano obtido com os clones-6mm e 96% no plano obtido com o pseudo-PTV-6mm. Para o doente 3, há 75% de cenários com dose quase-máxima superior a 70 Gy(RBE) no plano obtido com os clones e 93% no plano obtido com o pseudo-PTV. Nos restantes doentes, em pelo menos 75% dos cenários é cumprida a dose de tolerância.

Nos planos obtidos com desvios de 3 mm, no doente 2, há 3% dos valores superiores a 70 Gy(RBE) no plano obtido com os clones e no plano obtido com o pseudo-PTV, o doente 3 apresenta um valor superior à dose de tolerância em 2% dos cenários. Nos restantes casos garante-se que o D_2 do reto seja igual ou inferior a 70 Gy(RBE). Ainda assim, o D_2 para o reto foi inferior a 72.1 Gy(RBE) em todos os cenários gerados, para todos os doentes e estratégias implementadas. Em termos de robustez, em todos os doentes verifica-se que os planos obtidos com desvios de 6 mm, tanto para os planos obtidos com os clones como para os planos obtidos com o pseudo-PTV, uma menor dispersão de valores e, por isso, uma maior robustez.

A bexiga cumpre sempre as doses de tolerância definidas pela prescrição médica, isto é, $D_{\text{media}} \leq 50$ Gy(RBE), para todos os doentes, em todas as estratégias implementadas. Para o fémur direito, o D_2 também é sempre inferior a 45 Gy(RBE), ou seja, é sempre inferior à dose de tolerância máxima. O fémur esquerdo apresenta o D_2 superior a 45 Gy(RBE), no doente 2, em 99% dos cenários, quando o pseudo-PTV é criado com desvios de 6mm. No plano em que o pseudo-PTV é criado com desvios de 3mm, em nenhum dos cenários é possível ter um D_2 para o fémur esquerdo inferior a 45 Gy(RBE). Posto isto, apesar de todos os doentes apresentarem o mesmo estadio tumoral e a patologia em questão ser igual para todos, existe uma variabilidade nos resultados obtidos.

D₂ Reto

Desvios de 6 mm

Desvios de 3 mm

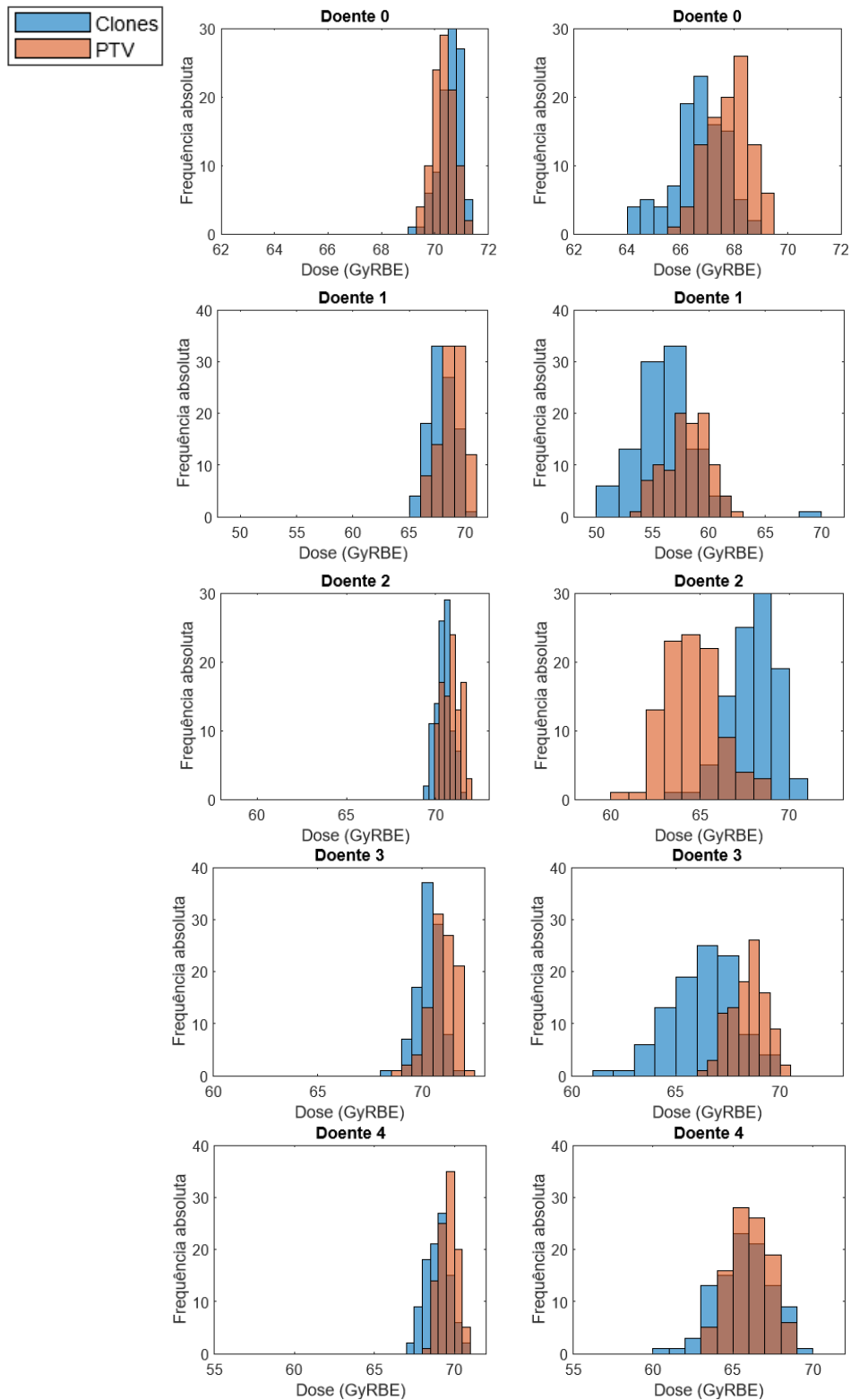


Figura 27. Resultados da avaliação de Monte Carlo para o D₂ do reto, considerado desvios de 6 mm e 3 mm na criação de clones e pseudo-PTV.

A título de exemplo, na Figura 28 são apresentados os resultados obtidos para os órgãos de risco para um dos doentes do estudo (doente 2). Nesta figura observa-se que a dose do reto é superior a 70 Gy(RBE) nos planos obtidos com desvios de 6 mm, e também no plano obtido com clones criados com desvios de 3 mm em relação às estruturas originais. Do mesmo modo, o D_2 do fémur esquerdo é superior à dose de tolerância, no plano em que o pseudo-PTV é criado através da união dos clones desviados 6 mm relativamente às estruturas originais. Nos restantes órgãos de risco, para este doente, as doses de tolerância são cumpridas. Em termos de robustez, os planos obtidos com desvios de 6 mm apresentam uma maior robustez em comparação com os planos obtidos com desvios de 3 mm, o que é principalmente visível no reto e nos fémures. Por outro lado, comparando os dois planos obtidos com desvios de 6 mm, os clones resultam numa diminuição de dose nos órgãos de risco em comparação com os planos obtidos com a estratégia do pseudo-PTV (Figura 28 à esquerda). O mesmo se verifica para os fémures e bexiga nos planos obtidos com desvios de 3 mm. Assim, de um modo geral, os planos de tratamento obtidos com a estratégia baseada em clones permitem uma menor dose fornecida aos órgãos de risco, comparativamente ao plano obtido com o pseudo-PTV.

Doente 2

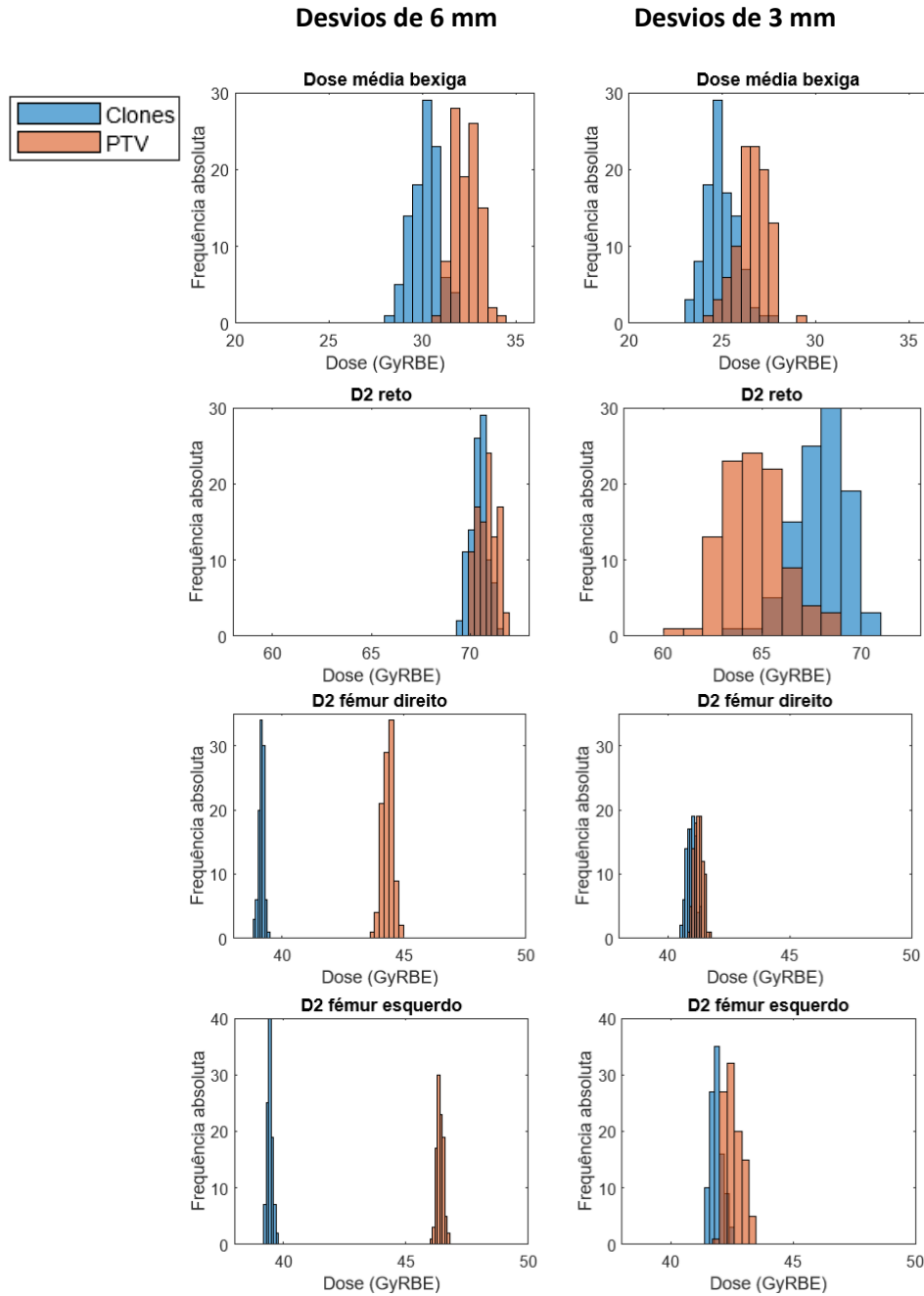


Figura 28. Resultados da avaliação de Monte Carlo para os órgãos de risco de alguns parâmetros dosimétricos (dose média bexiga, D₂ reto, D₂ fêmures), considerado desvios de 6 mm e 3 mm na criação de clones e pseudo-PTV, para o doente 2.

Nestas experiências computacionais foram realizadas simulações considerando 100 cenários gerados aleatoriamente. É importante verificar se estes 100 cenários são suficientes para que se possam retirar conclusões acerca dos resultados obtidos. Tal pode

fazer-se verificando se existe convergência à medida que se aumenta o número de cenários (iterações), em algumas medidas estatísticas como a média e o desvio padrão dos parâmetros que se pretendem estudar. Verificou-se, para todos os casos e parâmetros dosimétricos sob estudo, que existe convergência da média e desvio padrão com 100 cenários, podendo este valor ser reduzido. A Figura 29 ilustra essa convergência considerando a média e o desvio padrão para valores de D_{98} do CTV, no doente 3.

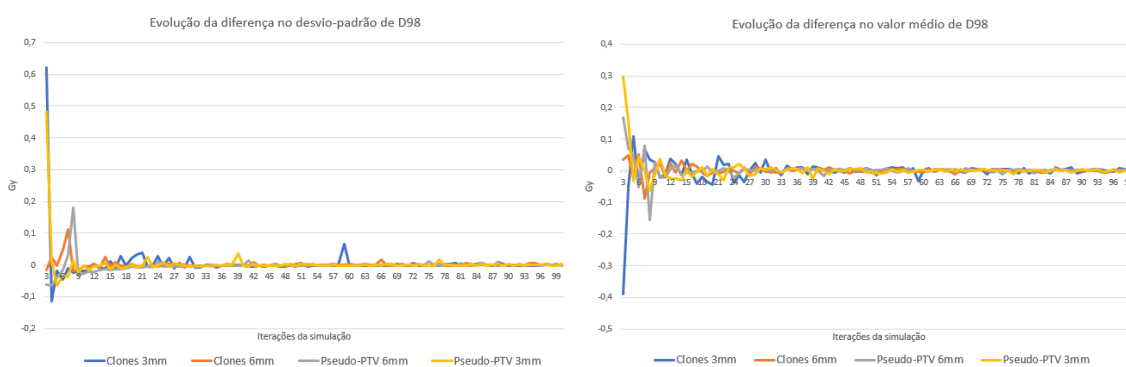


Figura 29. Evolução da diferença da média e desvio padrão para D_{98} , no doente 3, à medida que se executa a simulação.

8.3. Otimização angular

Este estudo teve como objetivo perceber se é possível melhorar a qualidade dos planos de tratamento com otimização angular, quer em termos de melhorias na qualidade da distribuição de dose quer em termos de robustez. Assim, foram implementadas duas abordagens para guiar a otimização dos ângulos: a do pior cenário e a do arrependimento. Os resultados são apresentados para o doente 0, tendo a otimização sido feita utilizando a estratégia com clones criados com desvios 6 mm em relação às estruturas originais.

Para o plano obtido com o método do pior cenário as direções ótimas para o primeiro feixe foi $(90^\circ, 0^\circ)$ e para o segundo feixe $(270^\circ, 5^\circ)$. Para cada feixe, o primeiro valor corresponde à direção da *gantry* enquanto o segundo valor corresponde à orientação da mesa de tratamento. Para o plano obtido com o método do arrependimento os conjuntos de ângulos obtidos para os dois feixes foram $(110^\circ, 345^\circ)$ e $(295^\circ, 0^\circ)$.

A Figura 30 compara os histogramas dos parâmetros dosimétricos obtidos através da simulação de Monte Carlo para IMPT com os ângulos utilizados comumente na prática

clínica para doentes com PCa, com plano de IMPT obtido com o método do pior cenário e com o método do arrependimento. Em 100% dos cenários e para todos os planos, a dose fornecida ao CTV é maior que 68 Gy(RBE), cumprindo assim com a dose de prescrição no volume alvo. Os resultados mostram que, com o plano obtido com o método do pior cenário, é possível obter uma melhor cobertura tumoral, relativamente ao plano que utiliza feixes laterais paralelamente opostos usualmente utilizados na clínica. Ao mesmo tempo com o plano obtido pelo método do pior cenário é fornecida uma menor dose aos órgãos de risco, comparativamente com o plano clínico exceto para a bexiga. No entanto, para este órgão de risco qualquer um dos planos cumpre largamente os valores limite estabelecidos para esta estrutura. O reto volta a ser o órgão de risco mais difícil de poupar em que com o plano obtido com o método do pior cenário há 14% de resultados cujo D_2 é superior a 70 Gy(RBE). Tal representa uma melhoria relativamente aos 89% obtidos com o plano que utiliza direções de feixes laterais.

Comparando o plano clínico com o obtido pela abordagem do arrependimento, verifica-se que com ambos os planos, a dose fornecida ao CTV cumpre a dose definida pela prescrição médica (gráficos à direita da Figura 30). Em 95% dos cenários do plano obtido com a otimização angular pelo método do arrependimento a dose do reto (D_2) é superior a 70 Gy(RBE), de facto, um pior valor relativamente aos resultados obtidos sem otimização angular. Na bexiga e fémures as doses de tolerância são sempre cumpridas, verificando-se que para o fémur direito e bexiga, as doses obtidas no caso da otimização pela abordagem do arrependimento leva a piores resultados, em comparação com o plano clínico. Em termos de robustez, o plano sem otimização angular parece ser mais vantajoso em comparação com a otimização considerando o arrependimento.

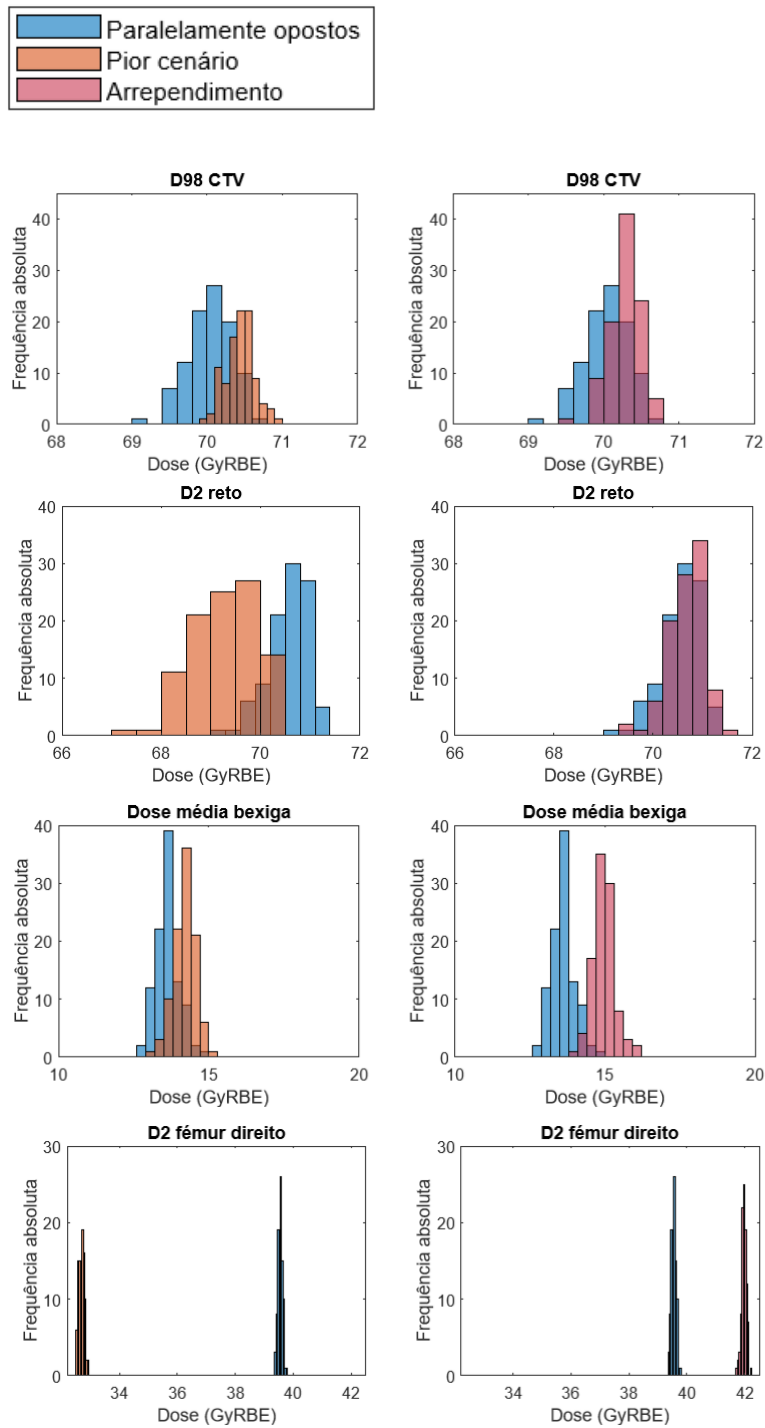


Figura 30. Histogramas dos parâmetros dosimétricos resultantes da simulação de Monte Carlo para os 100 cenários para o doente 0, para o plano obtido com otimização angular robusta pelo método do pior cenário (laranja), para o plano obtido com a otimização angular pelo método do arrependimento (cor-de-rosa) e para o plano clínico que utiliza feixes laterais paralelamente opostos (azul).

A Figura 31 apresenta os histogramas que comparam alguns dos parâmetros dosimétricos obtidos com as duas abordagens de otimização angular robusta. Para o plano obtido com o método do pior cenário, os órgãos de risco são mais poupados do que no

plano obtido com o método pelo arrependimento. No reto, verifica-se que, com a abordagem do arrependimento acaba por não ser possível cumprir a dose de tolerância. Para além disso, os resultados da cobertura tumoral são também mais favoráveis no plano obtido pelo método do pior cenário.

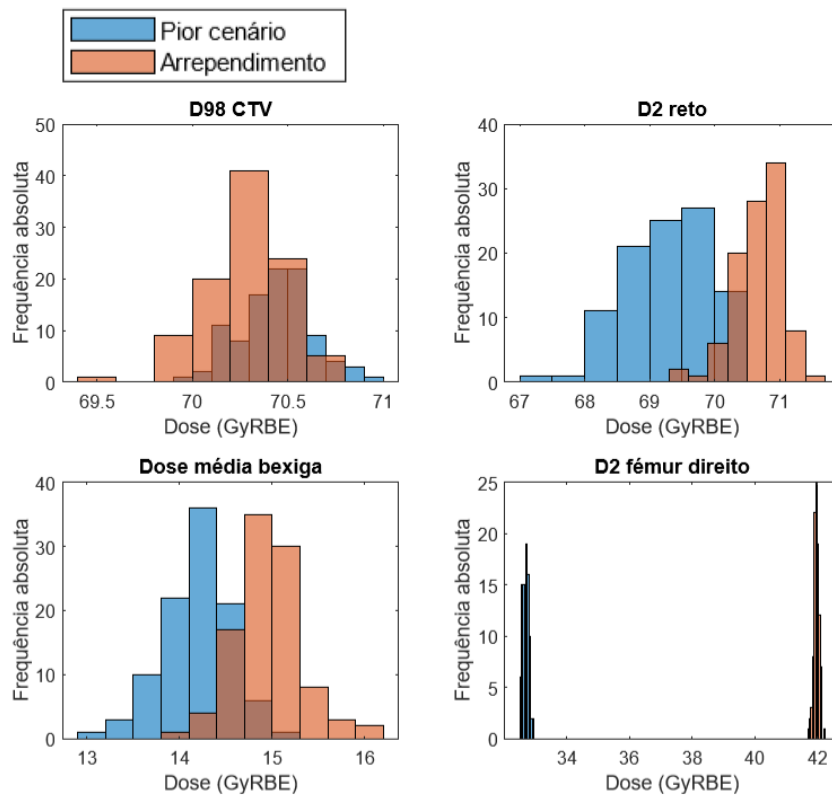


Figura 31. Histogramas que comparam os resultados dosimétricos da avaliação de Monte Carlo, para o doente 0, entre a abordagem do pior cenário (azul) e a abordagem do arrependimento (laranja).

A Tabela 9 apresenta os resultados dos parâmetros dosimétricos obtidos após a simulação de Monte Carlo, tanto para o plano obtido com o método do pior cenário como para o plano obtido com o método do arrependimento, quando a função foi guiada pela melhoria de dose no volume tumoral. Para facilitar a comparação, os resultados obtidos para a simulação feita com clones desviados 6 mm das estruturas originais e com os ângulos paralelamente opostos previamente apresentados estão também nesta tabela. A média é apresentada para oferecer informação acerca do cumprimento da dose de prescrição ou tolerância, enquanto o desvio padrão é utilizado para avaliar a robustez dos planos de tratamento. O valor p associado a cada valor F , resultante de um teste ANOVA, permite aferir sobre as diferenças estatisticamente significativas encontradas entre os três

grupos. É, novamente, aplicado o teste post-hoc de Tukey para perceber entre que grupos se encontram as diferenças estatisticamente significativas.

Em todas as simulações, a dose de prescrição para o CTV é, em média, superior à dose de prescrição (68 Gy(RBE)). Para além disso, para o reto, só foram obtidas doses médias superiores à dose de tolerância (Tabela 5) na otimização angular seguindo a abordagem do arrependimento e no plano clínico. Na tabela são ainda realçados a azul-claro os melhores valores médios para cada parâmetro dosimétrico, que revela que o plano obtido com o método do pior cenário possibilita uma maior cobertura de dose do volume tumoral e, simultaneamente, uma maior poupança dos órgãos de risco, à exceção da bexiga, em comparação com os outros dois planos. Para o reto, não há diferenças estatisticamente significativas entre o plano obtido pelo método do arrependimento e o plano clínico. Para todas as restantes estruturas de interesse foram obtidas diferenças estatisticamente significativas entre o plano obtido com o método do pior cenário e o plano obtido com o método do arrependimento, quando a função foi guiada pela melhoria de dose no volume tumoral.

Comparando os resultados de robustez dos planos, apenas os fémures apresentam um desvio padrão inferior sem otimização angular, comparativamente a ambas as abordagens de otimização. Para o CTV, bexiga e reto os métodos de otimização angular apresentam desvios padrão inferiores aos ângulos paralelamente opostos. Os melhores valores de desvio padrão são salientados a cor de laranja na tabela. Assim, a otimização angular contribui para o aumento de robustez dos planos de tratamento, mantendo a qualidade da distribuição de dose.

Tabela 9. Média dos parâmetros dosimétricos e respetivo desvio padrão (DP), em Gy(RBE), da avaliação de Monte Carlo, para os 100 cenários com 34 frações, para os vários conjuntos de ângulos obtidos, nos planos obtidos com clones criados com desvios de 6 mm.

| | Pior cenário | | Arrependimento | | Ângulos paralelos | | Valor F |
|-------------------------------------|--------------------|-----|--------------------|-----|--------------------|-----|-------------|
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | |
| D₉₈ CTV | 70.44 ^a | .19 | 70.28 ^b | .21 | 70.04 ^c | .29 | 72.40*** |
| D_{média} bexiga | 14.18 ^a | .39 | 14.94 ^b | .35 | 13.61 ^c | .38 | 323.66*** |
| D₂ reto | 69.26 ^a | .64 | 70.67 ^b | .37 | 70.56 ^b | .40 | 259.97*** |
| D₂ fémur direito | 32.69 ^a | .10 | 41.98 ^b | .09 | 39.55 ^c | .08 | 301913.2*** |
| D₂ fémur esquerdo | 33.38 ^a | .14 | 38.35 ^b | .38 | 39.92 ^c | .10 | 20299.02*** |

Nota: médias com letras diferentes são significativamente diferentes para um $\alpha < 0.05$, considerando o teste post-hoc de Tukey HSD. *** $p < .001$.

9. Discussão

9.1. Impacto das incertezas em IMRT e IMPT

A RT com feixes de prótons apresenta vantagens dosimétricas relativamente a outras técnicas de RT baseadas na utilização de feixes de fótons. Contudo, alguns fatores, nomeadamente o posicionamento e o movimento do doente e as variações anatómicas dos seus órgãos, podem contribuir para a perda da qualidade dos planos de tratamento [18].

Neste estudo foi otimizado um plano de tratamento para RT de intensidade modulada com feixes de prótons e de fótons, com o objetivo de se avaliar qual a resiliência de cada um dos planos às incertezas de posicionamento do doente e de alcance do feixe. Para tal, foi essencial garantir que os cenários a que cada um dos planos foi sujeito eram os mesmos. A análise gráfica da Figura 22 mostra que a largura das bandas do DVH com IMPT é maior para o reto e CTV do que para IMRT, sendo, por isso, um plano com uma menor robustez face às incertezas. Tal variação é quantificada pelo valor do desvio padrão apresentado nas Tabela 6 e Tabela 7. Em IMPT, quando não foi considerado fracionamento, o desvio padrão do D_{98} do CTV foi de 2.18 enquanto que para IMRT foi de 0.14. Quando o fracionamento foi considerado, o desvio padrão do D_{98} do CTV foi de 2.05 em IMPT e 0.16 em IMRT, sendo então notoriamente superior em IMPT. Similarmente para o PTV, a dispersão de valores é superior para IMPT, em comparação com IMRT, o que mostra que, quando o plano de IMPT, construído tendo apenas em conta as estruturas inicialmente delineadas na TC de planeamento, é sujeito a determinadas incertezas, é difícil prever qual será a distribuição de dose fornecida ao volume alvo, podendo de facto ser muito diferente da distribuição de dose planeada. Posto isto, é importante avaliar qual o impacto das incertezas em cada plano de tratamento, por exemplo, através da simulação de Monte Carlo. A Figura 23 compara os histogramas para o parâmetro dosimétrico de dose quase mínima, o D_{98} , do CTV e do PTV quando é considerado ou não o fracionamento. A partir desta figura observa-se que, apesar do plano de tratamento inicial para IMPT ter sido considerado clinicamente admissível, quando são consideradas incertezas de posicionamento do doente e de alcance do feixe de prótons, na maioria dos cenários (79%) não foi obtida uma cobertura tumoral adequada, isto é, o D_{98} ficou abaixo dos 68 Gy(RBE). Tal não se verificou em IMRT, onde, em todos os cenários, a dose quase

mínima do CTV cumpre com a dose de prescrição. Em conclusão, na ausência de um planeamento robusto, quando os planos de tratamento IMPT são sujeitos a incertezas é mais difícil garantir a cobertura tumoral, em comparação com IMRT.

Os fémures apresentam um desvio padrão inferior na radioterapia com feixes de protões, o que pode ser justificado pelos ângulos de irradiação utilizados no plano clínico. Estes ângulos são utilizados na prática clínica uma vez que evitam a passagem por estruturas que sofram variações anatómicas frequentes ao longo do dia, e também entre diferentes sessões, e não necessariamente por serem os melhores ângulos para irradiar tumores da próstata [22], [58]. Com os ângulos escolhidos, os fémures são mais irradiados em IMPT do que em IMRT, mas com valores de dose menos variáveis.

Apesar de não ser o objetivo do estudo, como esperado, demonstra-se que o plano de IMPT diminui a dose depositada nos órgãos de risco, comparativamente à IMRT. As doses de tolerância foram cumpridas em todas as situações.

Em IMPT e IMRT, foram obtidas diferenças estatisticamente significativas entre considerar ou não fracionamento para todas as estruturas de interesse, a bexiga foi a única exceção com IMRT (Tabela 6 e Tabela 7). Para além disso, o fracionamento contribuiu para diminuir o número de cenários em que as doses de tolerância não são cumpridas. Como existem incertezas sistemáticas e diárias, estas últimas poderão ter um impacto menor quando se considera o fracionamento de forma explícita, porque dificilmente estes erros diários aleatórios tenderão a impactar sempre no mesmo sentido os resultados. Estas diferenças revelam a importância de se avaliar os planos de tratamento considerando o fracionamento, uma vez que tal representa de forma mais adequada a realidade clínica. As experiências realizadas não servem para concluir acerca da influência que o fracionamento pode ter na diminuição do impacto das incertezas, uma vez que os planos de tratamento calculados não consideraram, *a priori*, questões de robustez.

Os resultados desta análise apoiaram o trabalho que se seguiu, uma vez que mostram que os planos de tratamento de RT com feixes de protões são muito sensíveis às incertezas que influenciam, de forma negativa, a qualidade da distribuição de dose planeada. O impacto destas incertezas deve-se à deposição localizada de dose, isto é, no pico de Bragg. Assim, se a posição do pico de Bragg não ocorrer no ponto planeado devido às incertezas presentes durante o tratamento, obtém-se uma degradação da distribuição

de dose planeada que irá afetar a qualidade do tratamento. No caso dos feixes de fótons, as características de deposição de dose são totalmente diferentes, e, por isso, o impacto é menor, comparativamente à RT com feixes de prótons. Posto isto, para RT de partículas carregadas devem procurar-se estratégias que garantam que o plano de tratamento planeado corresponde ao plano de tratamento de facto fornecido ao doente. A consideração das incertezas na fase do planeamento do tratamento, aplicando métodos robustos, pode contribuir para que tal se verifique, sendo recomendado pela ICRU 78.

9.2. Planeamento robusto para IMPT

O planeamento robusto da otimização de fluências em IMPT foi feito tendo em consideração que a TC de planeamento pode não reproduzir com precisão a real situação e posicionamento de todas as estruturas em cada dia de tratamento, e considerando também incertezas no alcance do feixe. Optou-se por proceder a uma otimização automática das fluências, sem ser necessária a intervenção manual para o ajuste dos vários parâmetros, o que também contribui para que não existam enviesamentos na análise e comparação dos resultados.

Pela análise da Figura 25, onde se apresentam os DVHs, para um dos doentes, com os resultados dos planos obtidos com clones e pseudo-PTV criados com desvios de 6 mm, é possível ver que o conjunto das curvas apresentadas é mais estreito em comparação com o conjunto das curvas apresentadas na Figura 22. Assim, o novo plano apresenta uma maior robustez, ou seja, uma menor sensibilidade às incertezas. Deste modo, a consideração de incertezas durante o planeamento contribuiu positivamente para aumentar a robustez da distribuição de dose.

A Figura 26 mostra os resultados da avaliação por Monte Carlo para o D_{98} do CTV, para os planos obtidos com as estruturas desviadas 3 mm e 6 mm. Enquanto planos robustos gerados com clones com desvios de 6 mm possibilitam que a dose de prescrição seja sempre fornecida ao volume tumoral, quando estes são sujeitos a incertezas, com os clones desviados de 3 mm em relação às estruturas originais nem sempre isso acontece. O pior resultado foi obtido para o doente 0, onde 12% dos cenários apresentam uma dose quase mínima para o CTV abaixo da desejada. Nos restantes doentes, pelo menos em 97% dos cenários o CTV é irradiado com pelo menos 68 Gy(RBE). Assim, globalmente a criação

dos clones com desvios de 3 mm para planeamento robusto não é suficiente para garantir a robustez necessária em termos do CTV. Ainda assim, em todas as alternativas comparadas, os resultados encontram-se dentro do intervalo de valores reportados na prática clínica para tratar doentes em estadios clínicos idênticos àqueles apresentados no estudo [70]–[73].

O reto é o órgão de risco mais difícil de poupar, tal como se comprova pela Figura 27 onde se apresentam os resultados para o D_2 do reto para as várias abordagens implementadas. Nos planos obtidos com clones obtidos com desvios de 6 mm, em todos os doentes, a dose fornecida no reto é superior à definida pela prescrição médica. Estes resultados são justificados pelo facto de haver uma sobreposição entre o reto e o CTV. Assim, para garantir a cobertura do CTV, requisito prioritário, a tolerância do reto acaba por ser ultrapassada, não sendo possível atingir o balanço ótimo entre a dose fornecida a estas duas estruturas de interesse.

Os planos obtidos com base nas estruturas auxiliares geradas com desvios de 6 mm, quer seja com a estratégia dos clones ou com o pseudo-PTV, garantem uma melhor cobertura do CTV, do que os planos obtidos com as estruturas desviadas 3 mm. Por outro lado, geralmente, os planos obtidos com clones contribuem para uma maior poupança dos órgãos de risco do que os planos obtidos com o pseudo-PTV, tanto para as estratégias criadas com desvios de 3 mm como para as estratégias com desvios de 6 mm. A bexiga e o reto são, geralmente, mais poupados se a otimização for feita considerando clones desviados 3 mm das estruturas originais. Os fémures são mais poupados nos planos em que são criados clones com desvios de 6 mm e nos planos criados com um pseudo-PTV que resulta na união de clones criados com desvios de 3 mm em relação às estruturas originais. Também nesta análise é possível observar o compromisso sempre existente entre a cobertura do CTV e a poupança dos OARs. Os planos obtidos com desvios de 6 mm apresentam um menor desvio padrão em comparação com os planos obtidos com desvios de 3 mm, ou seja, a sua robustez é superior e a sensibilidade dos planos às incertezas estudadas menor.

Quando são utilizados na otimização desvios de 3 mm, os planos são mais robustos quando é utilizada a estratégia do pseudo-PTV do que quando são usados clones. Neste caso, em todos os cenários a cobertura do CTV é garantida e os desvios padrão são, na maior parte dos cenários, menores do que com os planos obtidos com os clones criados

com desvios de 3 mm. Por outro lado, com estruturas auxiliares geradas através de desvios de 6 mm, os resultados são mais favoráveis com os planos obtidos com clones, em comparação com os planos obtidos com o pseudo-PTV. Tendo em consideração que os objetivos para o CTV são cumpridos, é possível então selecionar o plano que permite uma maior poupança dos OARs. Assim, faz sentido compararem-se os resultados dos planos de tratamento obtidos com o pseudo-PTV de 3 mm e os planos obtidos com os clones criados com desvios de 6 mm das estruturas originais. Comparando estes casos, os planos obtidos com o pseudo-PTV poupam mais os órgãos de risco, em especial o reto. Mas de um modo geral, os planos obtidos a partir dos clones com desvios de 6 mm são mais robustos do que com a otimização feita com pseudo-PTV com 3 mm.

Em conclusão, este estudo demonstrou que as estratégias propostas permitem gerar planos de tratamento para IMPT robustos e que cumprem com os critérios clínicos, sem que seja necessária a intervenção manual do planeador para o ajuste dos vários objetivos ou restrições de otimização. Incluir as incertezas explicitamente durante o processo de planeamento pode ajudar a melhorar a resposta que cada plano de tratamento apresenta às mesmas. Ainda assim, o reto demonstrou ser o órgão em maior risco independentemente da estratégia utilizada. Futuramente, pode procurar-se melhorar a qualidade destes planos de tratamento, nomeadamente testando a possibilidade de se ser mais exigente a nível de poupança dos órgãos de risco e mais especificamente do reto.

9.3. Otimização angular

As direções de irradiação podem ter um grande impacto na distribuição de dose e, conseqüentemente, na qualidade do plano de tratamento, tanto em termos de cobertura tumoral, como poupança dos órgãos de risco [22].

Neste trabalho, foi implementado um algoritmo para guiar a otimização angular considerando duas funções objetivo diferentes, uma baseada no pior cenário e outra na minimização do máximo arrependimento. Os resultados mostram que, dependendo da função objetivo, os conjuntos de ângulos obtidos são diferentes. Assim, é fundamental estudarem-se diferentes alternativas para a função objetivo a considerar, uma vez que esta tem um impacto real na solução obtida. Para além disso, os conjuntos de ângulos

obtidos são, em ambas as situações, diferentes dos valores utilizados na prática clínica, o que leva a concluir que é importante introduzir a otimização angular no planeamento dos tratamentos.

As direções dos feixes propostas pelo método do pior cenário contribuíram para melhorar a dose fornecida ao CTV, comparativamente com o plano clínico, sem prejudicar a dose fornecida aos órgãos de risco (Figura 30). Para além disso, este método também permitiu criar planos mais robustos reduzindo o número de cenários em que a dose fornecida ao reto ultrapassava a definida pela prescrição médica. Não tendo sido possível cumprir a dose de tolerância do reto para o doente 0, na maioria dos cenários, com o plano obtido com os clones-6mm sem otimização angular, o plano obtido com otimização angular pelo método do pior cenário permitiu ultrapassar esta limitação. Deste modo, a otimização angular permitiu obter resultados dosimetricamente vantajosos e robustos tendo em conta as incertezas de posicionamento do doente e de alcance dos feixes de protões, comparativamente ao plano clínico baseado em ângulos de incidência laterais.

Pelo contrário, os planos obtidos através da função objetivo do máximo arrependimento, não reduziu a dose fornecida aos órgãos de risco em comparação com o plano clínico. Relativamente ao reto, não se verificam diferenças estatisticamente significativas na média de dose D_2 entre as duas estratégias. Para os restantes órgãos de risco a dose é menor considerando os ângulos paralelamente opostos.

Em todas as abordagens, isto é, nos três planos obtidos (dois planos com e um plano sem otimização angular), são obtidos planos de tratamento robustos, que quando sujeitos a incertezas, garantem que a dose de prescrição é adequadamente fornecida. Ambos os planos de tratamento que resultam da otimização angular apresentam uma robustez superior ao plano de tratamento sem otimização angular (Tabela 9).

A Figura 31 mostra a comparação de alguns parâmetros dosimétricos do plano obtido incluindo otimização angular, considerando as duas funções objetivo estudadas. Os resultados mostram que o método do pior cenário, utilizado previamente noutros estudos [57], [58], pode ser de facto melhor para guiar a otimização angular.

Por fim, os conjuntos de ângulos obtidos neste estudo pela estratégia do pior cenário são diferentes daqueles apresentados em estudos anteriores, recorrendo também a otimização angular pelo método do pior cenário, para doentes com a mesma patologia

[57], [58]. Estes resultados podem revelar que, para doentes diferentes, os melhores ângulos de irradiação são diferentes, demonstrando-se a importância de se considerar a otimização angular personalizada, para cada doente. A utilização de algoritmos de otimização angular mostra que estes podem melhorar não só a distribuição de dose fornecida ao doente como também aumentar a robustez dos planos de tratamento, e eventualmente, o sucesso do tratamento.

10. Conclusão

O principal objetivo desta dissertação foi estudar e desenvolver métodos de otimização robusta, que considerassem, de forma explícita, as incertezas durante o processo de planeamento do tratamento. Primeiramente, avaliou-se o impacto das incertezas em IMRT e IMPT, provando-se que, em IMPT, existe uma maior sensibilidade às incertezas, que pode afetar negativamente os resultados dosimétricos obtidos. Nas experiências realizadas com IMPT não foi possível cumprir a cobertura no volume alvo na maioria dos cenários.

Estes resultados sustentaram a ideia de que incluir as incertezas na otimização do plano de tratamento pode melhorar os resultados do tratamento. Assim, ao otimizar o mapa de fluências considerando incertezas na posição do alvo e dos órgãos do doente e no alcance dos feixes de prótons, foi possível obter planos de tratamento que, quando sujeitos a fontes de incerteza, conseguem cumprir a prescrição médica. A maior dificuldade obtida nestes planos foi atingir um balanço entre a dose fornecida ao CTV e a poupança do reto. A abordagem em que se consideram os planos obtidos com os clones criados com desvios de 6 mm em relação às estruturas originais foi a que apresentou os melhores compromissos entre a cobertura do CTV, poupança dos OARs e robustez da solução.

De seguida, foram aplicadas duas abordagens robustas para a otimização angular, com o intuito de avaliar se esta contribui para a melhoria dos planos de tratamento e para a robustez dos mesmos. O método do pior cenário guiado pelo D_{98} do CTV manifestou-se dosimetricamente superior ao método do arrependimento, assim como aos resultados obtidos sem otimização angular. Em termos de robustez, todos os parâmetros dosimétricos apresentaram um desvio padrão pequeno, que influenciou, sobretudo a dose fornecida ao reto.

É também importante identificar as limitações do estudo apresentado, assim como caminhos para a investigação futura nesta área. Neste trabalho foi considerado um valor de RBE fixo de 1.1, como acontece na prática clínica. A controvérsia crescente relativamente à utilização deste valor constante de RBE sugere que deverá ser investigado, no contexto de planeamento robusto, a utilização de uma RBE variável. Para além disso, as alterações anatómicas consideradas neste estudo limitaram-se a deformações rígidas

de todas as estruturas. Não foram consideradas de forma explícita deformações que podem ocorrer em todas as estruturas de interesse, dando origem a alterações no posicionamento da bexiga ou reto relativamente às outras estruturas ou deformações volumétricas nestes órgãos durante o tratamento. A inclusão destas alterações é, seguramente, um interessante trabalho futuro.

As abordagens desenvolvidas foram testadas considerando casos de cancro da próstata. Os resultados obtidos motivam estes métodos a ser também testados noutros tipos de tumor. Espera-se que o desenvolvimento de métodos de otimização robusta possa contribuir para a diminuição do impacto das incertezas na radioterapia, para que a dose planeada seja, de facto, a dose que é fornecida ao doente, melhorando o seu prognóstico. A diminuição destas incertezas pode ter um impacto considerável no sucesso da radioterapia e, conseqüentemente, na melhoria de qualidade de vida dos doentes a uma das doenças que pertence, há vários anos, ao maior grupo de causas de mortalidade em todo o mundo.

Referências

- [1] H. Sung *et al.*, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] World Health Organization (WHO), “Global health estimates: Leading causes of death,” 2019. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> (accessed Jun. 21, 2022).
- [3] J. M. Borrás *et al.*, “How many new cancer patients in Europe will require radiotherapy by 2025? An ESTRO-HERO analysis,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 119, no. 1, pp. 5–11, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.016.
- [4] R. A. Chandra, F. K. Keane, F. E. M. Voncken, and C. R. Thomas, “Contemporary radiotherapy: present and future,” *The Lancet*, vol. 398, no. 10295. Elsevier B.V., pp. 171–184, Jul. 10, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00233-6.
- [5] R. Mohan and D. Grosshans, “Proton therapy – Present and future,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 109. Elsevier B.V., pp. 26–44, Jan. 15, 2017. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
- [6] J. Unkelbach *et al.*, “Robust radiotherapy planning,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 63, no. 22, Nov. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aae659.
- [7] E. Evans and J. Staffurth, “Principles of cancer treatment by radiotherapy,” *Surgey*, vol. 36, no. 3, pp. 111–116, 2018, doi: 10.1016/j.mpsur.2017.12.006.
- [8] F. Mendes, “Caraterização celular e molecular dos efeitos da radiação em neoplasias,” Tese de Doutorado, Universidade de Coimbra, 2016.
- [9] D. M. Shepard, M. C. Ferris, G. H. Olivera, and T. R. Mackie, “Optimizing the Delivery of Radiation Therapy to Cancer Patients *,” *Society for Industrial and Applied Mathematics*, vol. 41, no. 4, pp. 721–744, 1999, doi: 10.1137/S0036144598342032.
- [10] Y. Liu, C. Zheng, Y. Huang, M. He, W. W. Xu, and B. Li, “Molecular mechanisms of chemo- and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment,” *MedComm (Beijing)*, vol. 2, no. 3, pp. 315–340, Sep. 2021, doi: 10.1002/mco2.55.
- [11] L. W. Brady, H.-P. Heilmann, and H. M. Molls, *New Technologies in Radiation Oncology*. Springer, 2006.
- [12] H. G. Menzel, “Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT),” *J ICRU*, vol. 10, no. 1, pp. 1–106, 2010, doi: 10.1093/jicru/ndq001.
- [13] M. Reda, A. F. Bagley, H. Y. Zaidan, and W. Yantasee, “Augmenting the therapeutic window of radiotherapy: A perspective on molecularly targeted therapies and nanomaterials,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 150. Elsevier Ireland Ltd, pp. 225–235, Sep. 01, 2020. doi: 10.1016/j.radonc.2020.06.041.

- [14] M. C. Ferris and M. M. Voelker, "Fractionation in radiation treatment planning," *Mathematical Programming*, vol. 101, no. 2, Nov. 2004, doi: 10.1007/s10107-004-0530-y.
- [15] S. M. Seltzer *et al.*, "Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy," *J ICRU*, vol. 7, no. 2, 2007.
- [16] H. Rocha and J. M. Dias, "On the Optimization of Radiation Therapy Planning," *Inescc Research Repor*, no. 15, 2009, [Online]. Available: www.inescc.pt
- [17] M. Wedenberg, C. Beltran, A. Mairani, and M. Alber, "Advanced Treatment Planning," in *Medical Physics*, Nov. 2018, vol. 45, no. 11, pp. e1011–e1023. doi: 10.1002/mp.12943.
- [18] J. Unkelbach and H. Paganetti, "Robust Proton Treatment Planning: Physical and Biological Optimization," *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 28, no. 2. W.B. Saunders, pp. 88–96, Apr. 01, 2018. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.11.005.
- [19] H. Rocha, J. M. Dias, T. Ventura, B. da C. Ferreira, and M. do C. Lopes, "Beam angle optimization in IMRT: are we really optimizing what matters?," *International Transactions in Operational Research*, vol. 26, no. 3, pp. 908–928, May 2019, doi: 10.1111/itor.12587.
- [20] B. A. Fraass, A. Eisbruch, and M. Feng, "Intensity-Modulated and Image-Guided Radiation Therapy," in *Clinical Radiation Oncology*, Elsevier Inc., 2015, pp. 294-324.e5. doi: 10.1016/B978-0-323-24098-7.00016-2.
- [21] J. Sun, "Implementation of 2-Step Intensity Modulated Arc Therapy," Tese de Mestrado, Universidade de Cantuária, 2010. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/43761724>
- [22] W. Cao *et al.*, "Reflections on beam configuration optimization for intensity-modulated proton vs. photon therapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 67, no. 13, 2022, doi: 10.1088/1361-6560/ac6fac.
- [23] W. Gu, "Integrated beam orientation optimization for robust intensity-modulated proton therapy," Tese de Doutorado, Universidade da Califórnia, 2020. [Online]. Available: <https://escholarship.org/uc/item/16h042rw>
- [24] H. Rocha, J. M. Dias, B. C. Ferreira, and M. C. Lopes, "Noncoplanar beam angle optimization in IMRT treatment planning using pattern search methods," in *Journal of Physics: Conference Series*, May 2015, vol. 616, no. 1. doi: 10.1088/1742-6596/616/1/012014.
- [25] H. Rocha, J. Dias, T. Ventura, B. Ferreira, and M. do Carmo Lopes, "An Optimization Approach for Noncoplanar Intensity-Modulated Arc Therapy Trajectories," *Computational Science and Its Applications*, pp. 199–214, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-24302-9.
- [26] T. Ventura, H. Rocha, B. da Costa Ferreira, J. Dias, and M. do Carmo Lopes, "Comparison of non-coplanar optimization of static beams and arc trajectories for intensity-modulated treatments of meningioma cases," *Physical and Engineering Sciences in Medicine*, vol. 44, no. 4, pp. 1273–1283, Dec. 2021, doi: 10.1007/s13246-021-01061-8.

- [27] M. Zaghian, G. Lim, W. Liu, and R. Mohan, "An Automatic Approach for Satisfying Dose-Volume Constraints in Linear Fluence Map Optimization for IMPT," *Journal of Cancer Therapy*, vol. 05, no. 02, pp. 198–207, 2014, doi: 10.4236/jct.2014.52025.
- [28] M. Teoh, C. H. Clark, K. Wood, S. Whitaker, and A. Nisbet, "Volumetric modulated arc therapy: A review of current literature and clinical use in practice," *British Journal of Radiology*, vol. 84, no. 1007, pp. 967–996, Nov. 2011. doi: 10.1259/bjr/22373346.
- [29] P. P. Connell and S. Hellman, "Advances in radiotherapy and implications for the next century: A historical perspective," *Cancer Research*, vol. 69, no. 2, pp. 383–392, Jan. 15, 2009. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871.
- [30] T. Bortfeld, "IMRT: A review and preview," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, no. 13, Jul. 07, 2006. doi: 10.1088/0031-9155/51/13/R21.
- [31] D. A. Palma, W. F. A. R. Verbakel, K. Otto, and S. Senan, "New developments in arc radiation therapy: A review," *Cancer Treatment Reviews*, vol. 36, no. 5, pp. 393–399, Aug. 2010. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.01.004.
- [32] X. Jiang *et al.*, "Planning analysis for locally advanced lung cancer: Dosimetric and efficiency comparisons between intensity-modulated radiotherapy (IMRT), single-arc/partial-arc volumetric modulated arc therapy (SA/PA-VMAT)," *Radiation Oncology*, vol. 6, no. 1, Oct. 2011, doi: 10.1186/1748-717X-6-140.
- [33] M. T. M. Davidson, S. J. Blake, D. L. Batchelar, P. Cheung, and K. Mah, "Assessing the role of volumetric modulated arc therapy (VMAT) relative to IMRT and helical tomotherapy in the management of localized, locally advanced, and post-operative prostate cancer," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 80, no. 5, pp. 1550–1558, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.024.
- [34] W. D. Newhauser and R. Zhang, "The physics of proton therapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 60, no. 8, Institute of Physics Publishing, pp. R155–R209, Apr. 21, 2015. doi: 10.1088/0031-9155/60/8/R155.
- [35] Particle Therapy Co-Operative Group, "Statistics of patients treated in particle therapy facilities worldwide," 2019. <https://www.ptcog.ch/index.php/patient-statistics> (accessed Mar. 10, 2022).
- [36] R. Mohan, I. J. Das, and C. C. Ling, "Empowering Intensity Modulated Proton Therapy Through Physics and Technology: An Overview," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 99, no. 2, Elsevier Inc., pp. 304–316, Oct. 01, 2017. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.005.
- [37] Steven J Frank and X. Ronald Zhu, *Proton Therapy*, 1st ed. Elsevier, 2020.
- [38] H. Paganetti, *Proton Beam Therapy*. IOPScience, 2017.
- [39] A. R. Filippi *et al.*, "Intensity Modulated Radiation Therapy and Second Cancer Risk in Adults," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 100, no. 1, Elsevier Inc., pp. 17–20, Jan. 01, 2018. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.039.
- [40] S. E. McGowan, N. G. Burnet, and A. J. Lomax, "Treatment planning optimisation in proton therapy," *Br J Radiol*, vol. 86, 2013, doi: 10.1259/bjr.20120288.

- [41] H. Paganetti, "Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 59, no. 22. Institute of Physics Publishing, pp. R419–R472, Nov. 21, 2014. doi: 10.1088/0031-9155/59/22/R419.
- [42] M. Wedenberg, B. K. Lind, and B. Hårdemark, "A model for the RBE of protons the tissue specific parameter ab of photons is a predictor for the sensitivity to let changes," *Acta Oncologica*, vol. 52, pp. 580–588, 2013, doi: 10.3109/0284186X.2012.705892.
- [43] R. Mohan, C. R. Peeler, F. Guan, L. Bronk, W. Cao, and D. R. Grosshans, "Radiobiological issues in proton therapy," *Acta Oncologica*, vol. 56, no. 11. Taylor and Francis Ltd, pp. 1367–1373, Nov. 02, 2017. doi: 10.1080/0284186X.2017.1348621.
- [44] J. Bushberg, J. A. Seibert, J. M. Boone, and E. M. Leidholdt, *The Essential Physics of Medical Imaging*, vol. 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- [45] W. Liu, X. Zhang, Y. Li, and R. Mohan, "Robust optimization of intensity modulated proton therapy," *Medical Physics*, vol. 39, no. 2, pp. 1079–1091, 2012, doi: 10.1118/1.3679340.
- [46] E. L. H. Khoo *et al.*, "Prostate contouring variation: Can it be fixed?," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 82, no. 5, pp. 1923–1929, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.050.
- [47] Y. lin Peng *et al.*, "Interobserver variations in the delineation of target volumes and organs at risk and their impact on dose distribution in intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma," *Oral Oncology*, vol. 82, pp. 1–7, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.025.
- [48] A. Fredriksson, A. Forsgren, and B. Hårdemark, "Minimax optimization for handling range and setup uncertainties in proton therapy," *Medical Physics*, vol. 38, no. 3, pp. 1672–1684, 2011, doi: 10.1118/1.3556559.
- [49] M. Zaghian *et al.*, "Comparison of linear and nonlinear programming approaches for 'worst case dose' and 'minmax' robust optimization of intensity-modulated proton therapy dose distributions," *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 18, no. 2, pp. 15–25, Mar. 2017, doi: 10.1002/acm2.12033.
- [50] N. Wahl, P. Hennig, H. P. Wieser, and M. Bangert, "Analytical incorporation of fractionation effects in probabilistic treatment planning for intensity-modulated proton therapy," *Medical Physics*, vol. 45, no. 4, pp. 1317–1328, Apr. 2018, doi: 10.1002/mp.12775.
- [51] N. Wahl, P. Hennig, H. P. Wieser, and M. Bangert, "Efficiency of analytical and sampling-based uncertainty propagation in intensity-modulated proton therapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 62, no. 14, pp. 5790–5807, Jun. 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa6ec5.
- [52] A. Fredriksson, A. Forsgren, and B. Hårdemark, "Maximizing the probability of satisfying the clinical goals in radiation therapy treatment planning under setup uncertainty," *Medical Physics*, vol. 42, no. 7, pp. 3992–3999, Jul. 2015, doi: 10.1118/1.4921998.

- [53] A. Fredriksson and R. Bokrantz, "A critical evaluation of worst case optimization methods for robust intensity-modulated proton therapy planning," *Medical Physics*, vol. 41, no. 8, 2014, doi: 10.1118/1.4883837.
- [54] W. Chen *et al.*, "Including robustness in multi-criteria optimization for intensity-modulated proton therapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, no. 3, pp. 591–608, Feb. 2012, doi: 10.1088/0031-9155/57/3/591.
- [55] D. Pflugfelder, J. J. Wilkens, and U. Oelfke, "Worst case optimization: A method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, no. 6, pp. 1689–1700, Mar. 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/6/013.
- [56] J. Unkelbach, T. C. Y. Chan, and T. Bortfeld, "Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, no. 10, May 2007, doi: 10.1088/0031-9155/52/10/009.
- [57] W. Cao *et al.*, "Uncertainty incorporated beam angle optimization for IMPT treatment planning," *Medical Physics*, vol. 39, no. 8, pp. 5248–5256, 2012, doi: 10.1118/1.4737870.
- [58] W. Cao, G. J. Lim, Y. Li, X. R. Zhu, and X. Zhang, "Improved beam angle arrangement in intensity modulated proton therapy treatment planning for localized prostate cancer," *Cancers (Basel)*, vol. 7, no. 2, pp. 574–584, Mar. 2015, doi: 10.3390/cancers7020574.
- [59] H. Paganetti, "Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 59, no. 22. Institute of Physics Publishing, pp. R419–R472, Nov. 21, 2014. doi: 10.1088/0031-9155/59/22/R419.
- [60] A. L. McNamara, J. Schuemann, and H. Paganetti, "A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 60, no. 21, pp. 8399–8416, Oct. 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/21/8399.
- [61] A. Carabe, M. Moteabbed, N. Depauw, J. Schuemann, and H. Paganetti, "Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, no. 5, pp. 1159–1172, Mar. 2012, doi: 10.1088/0031-9155/57/5/1159.
- [62] M. Marteinsdottir and H. Paganetti, "Applying a variable relative biological effectiveness (RBE) might affect the analysis of clinical trials comparing photon and proton therapy for prostate cancer," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 64, no. 11, 2019, doi: 10.1088/1361-6560/ab2144.
- [63] J. Ödén, K. Eriksson, and I. Toma-Dasu, "Inclusion of a variable RBE into proton and photon plan comparison for various fractionation schedules in prostate radiation therapy," *Medical Physics*, vol. 44, no. 3, pp. 810–822, Mar. 2017, doi: 10.1002/mp.12117.
- [64] A. Carabe-Fernandez, R. G. Dale, and B. Jones, "The incorporation of the concept of minimum RBE (RBE_{min}) into the linear-quadratic model and the potential for improved

- radiobiological analysis of high-LET treatments,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 83, no. 1, pp. 27–39, 2007, doi: 10.1080/09553000601087176.
- [65] N. Mottet *et al.*, “EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer,” Mar. 2022.
- [66] T. K. Podder, E. T. Fredman, and R. J. Ellis, “Advances in radiotherapy for prostate cancer treatment,” in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1126, Springer New York LLC, 2018, pp. 31–47. doi: 10.1007/978-3-319-99286-0_2.
- [67] C. M. Bryant *et al.*, “Consensus statement on proton therapy for prostate cancer,” *International Journal of Particle Therapy*, vol. 8, no. 2, pp. 1–16, Sep. 2021, doi: 10.14338/IJPT-20-00031.1.
- [68] G. Li *et al.*, “Guidelines for radiotherapy of prostate cancer (2020 edition),” *Precision Radiation Oncology*, vol. 5, no. 3, pp. 160–182, Sep. 2021, doi: 10.1002/pro6.1129.
- [69] N. E. Martin and A. v. D’Amico, “Progress and controversies: Radiation therapy for prostate cancer,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 64, no. 6, pp. 389–407, Nov. 2014, doi: 10.3322/caac.21250.
- [70] P. M. G. Santos *et al.*, “Comparative toxicity outcomes of proton-beam therapy versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer in the postoperative setting,” *Cancer*, vol. 125, no. 23, pp. 4278–4293, Dec. 2019, doi: 10.1002/cncr.32457.
- [71] S. M. Kharod *et al.*, “Postoperative or salvage proton radiotherapy for prostate cancer after radical prostatectomy,” *International Journal of Particle Therapy*, vol. 7, no. 4, pp. 52–64, Mar. 2021, doi: 10.14338/IJPT-20-00021.1.
- [72] C. Deville *et al.*, “Initial report of the genitourinary and gastrointestinal toxicity of post-prostatectomy proton therapy for prostate cancer patients undergoing adjuvant or salvage radiotherapy,” *Acta Oncologica*, vol. 57, no. 11, pp. 1506–1514, Nov. 2018, doi: 10.1080/0284186X.2018.1487583.
- [73] C. Deville *et al.*, “Initial clinical outcomes for prostate cancer patients undergoing adjuvant or salvage proton therapy after radical prostatectomy,” *Acta Oncologica*, vol. 59, no. 10. Taylor and Francis Ltd., pp. 1235–1239, Oct. 02, 2020. doi: 10.1080/0284186X.2020.1766698.
- [74] H. P. Wieser *et al.*, “Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matRad,” *Medical Physics*, vol. 44, no. 6, pp. 2556–2568, Jun. 2017, doi: 10.1002/mp.12251.
- [75] J. Dias, H. Rocha, T. Ventura, B. Ferreira, and M. D. C. Lopes, “Automated fluence map optimization based on fuzzy inference systems,” *Medical Physics*, vol. 43, no. 3, pp. 1083–1095, Mar. 2016, doi: 10.1118/1.4941007.
- [76] M. Soukup, M. Söhn, D. Yan, J. Liang, and M. Alber, “Study of Robustness of IMPT and IMRT for Prostate Cancer Against Organ Movement,” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 75, no. 3, pp. 941–949, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.032.

Anexos

Tabela 10. Média da dose D2 e dose média, para o CTV, e respetivos desvios padrão (DP) da avaliação de Monte Carlo, para os 100 cenários com 34 frações, para os cinco doentes do estudo.

| | Clones 3mm | | Pseudo-PTV 3mm | | Clones 6mm | | Pseudo-PTV 6mm | |
|------------------------------|---------------|-----|-------------------|-----|---------------|-----|-------------------|-----|
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | Média | DP |
| Doente 0 | | | | | | | | |
| D₂ CTV | 74.17 | .27 | 72.68 | .10 | 73.20 | .21 | 73.35 | .24 |
| D_{média} CTV | 71.53 | .27 | 71.40 | .08 | 71.66 | .18 | 71.45 | .26 |
| Doente 1 | | | | | | | | |
| D₂ CTV | 73.94 | .38 | 74.41 | .40 | 72.79 | .23 | 73.98 | .56 |
| D_{média} CTV | 71.84 | .36 | 72.12 | .38 | 71.29 | .25 | 71.95 | .40 |
| Doente 2 | | | | | | | | |
| D₂ CTV | 73.67 | .29 | 73.67 | .18 | 72.90 | .21 | 73.26 | .18 |
| D_{média} CTV | 72.04 | .22 | 72.13 | .18 | 71.54 | .17 | 72.03 | .16 |
| Doente 3 | | | | | | | | |
| D₂ CTV | 73.48 | .19 | 72.47 | .12 | 72.83 | .16 | 73.19 | .16 |
| D_{média} CTV | 71.79 | .21 | 71.34 | .14 | 71.36 | .10 | 71.89 | .12 |
| Doente 4 | | | | | | | | |
| D₂ CTV | 72.99 | .30 | 72.33 | .22 | 73.36 | .28 | 72.64 | .21 |
| D_{média} CTV | 71.46 | .22 | 71.14 | .18 | 71.66 | .24 | 71.23 | .21 |