

VALIDAÇÃO DO SISTEMA CALYPSO® PARA TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA ESQUERDA

Stela Paltrinieri Nardi

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Nuclear, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Nuclear.

Orientador: Ademir Xavier da Silva

Rio de Janeiro

Março de 2020

VALIDAÇÃO DO SISTEMA CALYPSO® PARA TRATAMENTO DE CÂNCER DE
MAMA ESQUERDA

Stela Paltrinieri Nardi

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA NUCLEAR.

Orientador: Ademir Xavier da Silva, DSc.

Aprovada por: Prof. Ademir Xavier da Silva, DSc.

Dra. Emmily Santos Sandrini, DSc.

Dr. Juraci Passos dos Reis Júnior, DSc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

MARÇO DE 2020

Nardi, Stela Paltrinieri

Validação do Sistema Calypso® para tratamento de
câncer de mama esquerda/ Stela Paltrinieri Nardi – Rio de
Janeiro: UFRJ/COPPE, 2020.

XIV, 67 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Ademir Xavier da Silva

Dissertação – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia
Nuclear, 2020.

Referências Bibliográficas: p. 63-67.

1. Calypso®. 2. Transponder de superfície. 3. Câncer
de Mama. 4. TG147. I. Silva, Ademir Xavier da. II.
Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa
de Engenharia Nuclear. III. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio e incentivo em tudo que faço;

À minha gêmea –metade de mim – por estar sempre ao meu lado e pela incrível orientação e revisão do trabalho que sem isso não seria possível;

Aos meus pais e irmão, por estarem comigo aonde quer que eu vá;

Ao meu marido, Carlos e meu filhote, João Pedro, por compreenderem os momentos de ausência e pelo amor e carinho de sempre;

Ao Prof. Dr. Ademir Xavier da Silva por ter me aceitado como sua aluna;

À estatística Priscila por todas as dúvidas sanadas e pela ajuda na realização desse trabalho;

À amiga Aninha por sempre estar presente e pela revisão técnica do trabalho;

Às amigas Dayane, Emmily, Glaucia, Jéssica, Marília e Rosana pelo incentivo e por me ajudarem a manter o foco;

À amiga e colega de trabalho Lilian pela iniciativa do projeto guarda-chuva e por me deixar fazer parte dele;

Ao amigo Ezequiel que sempre ajuda na solução dos problemas e a sanar as dúvidas sobre os equipamentos;

Ao Américas Centro de Oncologia Integrado pela estrutura e disponibilidade na realização das medidas.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

VALIDAÇÃO DO SISTEMA CALYPSO® PARA TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA ESQUERDA

Stela Paltrinieri Nardi

Março/2020

Orientador: Ademir Xavier da Silva

Programa: Engenharia Nuclear

Este trabalho avaliou a reprodutibilidade e a precisão da técnica DIBH (inspiração profunda com suspensão da respiração) com Calypso® de superfície em relação à técnica DIBH com o RPM (gerenciamento de posição em tempo real) através de testes recomendados por protocolos de controle de qualidade. Os erros inter- e intra-fração das pacientes com câncer de mama esquerda que realizaram tratamento com teleterapia conformada, técnica DIBH e Calypso® de superfície também foram avaliados a partir de análises retrospectivas das imagens pré-tratamento e de imagens dinâmicas durante a entrega da radiação. O Calypso® de superfície se mostrou estável, preciso e reprodutível com resultados dentro da precisão clínica desejada (<1 mm). Esse estudo mostrou ainda que, na maioria das pacientes analisadas, foram encontrados pequenos erros de posicionamento durante todo o tratamento, sendo que os erros de posicionamento ficaram abaixo de 5 mm em 97 % de todas as imagens analisadas e o movimento do arco costal durante o tratamento excedeu os limites de monitoração (0,3 cm) em 9% das imagens analisadas. Uma ocorrência de grandes erros de movimento intra-fração foi específico de paciente e indicou que o substituto do movimento (transponder de superfície) não foi capaz de representar de forma confiável o movimento do arco costal para todas as pacientes.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (D.Sc.)

VALIDATION OF THE CALYPSO® SYSTEM FOR TREATING LEFT BREAST CANCER

Stela Paltrinieri Nardi

March/2020

Advisor: Ademir Xavier da Silva

Department: Nuclear Engineering

This work evaluated the reproducibility and precision of the DIBH (deep inspiration with breath holding) technique with surface Calypso® in relation to the DIBH technique with RPM (Real-time Position Management™) through tests recommended by quality control protocols. Inter- and intra-fraction setup errors of patients with left breast cancer treated with teletherapy, DIBH and surface Calypso® were also evaluated based on retrospective analysis of pre-treatment images and dynamic images during radiation delivery. Results showed that the DIBH technique using Calypso® with surface transponder is stable, accurate and reproducible within the required clinical tolerance (<1 mm). This study also showed that, for most of the patients analyzed, small positioning errors were found throughout the treatment, being below 5mm in 97% of all images analyzed. Furthermore, the movement of the costal arch during treatment exceeded the monitoring limits (0.3 cm) in 9% of the images analyzed. An occurrence of major intrafraction movement errors was found to be patient-specific and indicated that the thoracic wall movement surrogate (surface transponder) was not able to accurately predict the movement of the costal arch for all patients.

LISTA DE SIGLAS

3D	Três dimensões
4D	Quatro dimensões
AAPM	Associação Americana de Físicos em Medicina
ABC	<i>Active Breathing Coordinator</i> ou Coordenador Automático de Respiração Baseado em Espirometria
ASTRO	Sociedade Americana de Oncologia Radiológica
CBCT	Tomografia computadorizada de feixe cônico
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CTV	<i>Clinical target volume</i> ou Volume tumoral clínico
DIBH	<i>Deep Inspiration Breath-Hold</i> ou Inspiração profunda com suspensão da respiração
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists</i>
EPID	Dispositivo de imagem eletrônico
GTV	<i>Gross tumour volume</i> ou volume tumoral grosseiro
Gy	Gray, unidade de dose absorvida
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i> ou Comissão Internacional sobre Unidades e Medidas de Radiação.
IGRT	<i>Image-guided Radiation Therapy</i> ou Radioterapia guiada por imagem
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> ou radioterapia por intensidade modulada do feixe de radiação
ITV	<i>Internal target volume</i> ou volume tumoral interno.
kV	Radiografia de kilovoltagem
LADAC	Artéria descendente anterior esquerda

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OAR	<i>Organ at risk</i> ou órgão de risco
PTV	<i>Planning target volume</i> ou volume alvo de planejamento
RF	Radiofrequência
RHC	Registro Hospitalares de Câncer
RPM	<i>Real-time Position Management</i> TM ou Gerenciamento de Posição em Tempo Real
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TG	<i>Task Group</i>
TNM	Classificação de Tumores Malignos (<i>Tumor, Node, Metastasis</i> ou tumor, linfonodo, metástase)
VE	Ventrículo Esquerdo
VMAT	<i>Volumetric Arc Therapy</i> ou arcoterapia volumétrica modulada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Proporção de casos de câncer de mama feminina por estágio da doença e tipo de tratamento utilizado, Registro Hospitalares de Câncer (RHC) de 2013 a 2015.....	5
Figura 2. Ilustração do movimento do coração com a expansão pulmonar e aos movimentos diafragmáticos no momento da inspiração forçada com retenção da respiração- DIBH. ..	9
Figura 3. Imagem de tratamento de mama esquerda com redução de dose no coração.....	9
Figura 4. Delineamento da mama segundo o RTOG para câncer de mama esquerda (a) Estágio I (T1c, N0, M0) e (b) Estágio IIIB (T-3, N-3, M-0), tamanho do tumor de 7 cm, linfonodos positivos 11/15.....	11
Figura 5. Imagem de tomografia computadorizada contendo o delineamento do coração, da artéria anterior descendente esquerda (LADAC) e do ventrículo esquerdo (VE).....	12
Figura 6. Cortes axial e sagital com inspiração profunda e retenção da inspiração com plano VMAT (A, B), e plano conformado com “ <i>field-in-field</i> com boost de fótons (C, D).	14
Figura 7. Tela do sistema ABC durante um tratamento com a técnica DIBH.	18
Figura 8. Câmera Infrared (1) Sensor de Iluminação e Posição; (2) Abertura do laser; (3) LEDs indicadores e (4) Botão de ativação do laser.	19
Figura 9. Bloco Refletor do TrueBeam®. (1) Refletores passivos de infravermelho e (2) Marcação do isocentro.....	20
Figura 10. Padrão respiratório da técnica DIBH no acelerador linear TrueBeam®.....	20
Figura 11. Componentes do Sistema Calypso® e acessórios.....	21
Figura 12. Componentes do <i>Array</i> e fonte externa.....	22
Figura 13. Diagrama esquemático que mostra o design do <i>Beacon</i> de Superfície do sistema Calypso®.....	23
Figura 14. (a) Posicionamento do <i>Beacon</i> de superfície para tratamento com Calypso® (b) Indicação da orientação o <i>Beacon</i>	23
Figura 15. Curva respiratória para tratamento em DIBH do Sistema Calypso® com <i>Beacon</i> de superfície.	24
Figura 16. Objeto simulador Quasar.	26
Figura 17. Configuração do objeto simulador Quasar para os testes de desvio térmico e reprodutibilidade, para o bloco refletor do RPM (A) e para o <i>beacon</i> do sistema Calypso® (B).....	31

Figura 18. Curva característica de paciente em <i>breath-hold</i> utilizada para o teste de desvio térmico e reprodutibilidade.....	31
Figura 19. (a) Posicionamento do <i>Beacon</i> na imagem de tomografia computadorizada. 1: Faixa preta para auxiliar no posicionamento (b) Ferramenta de identificação automática do <i>Beacon</i> do Sistema Eclipse (<i>Calypso® Beacon Detection</i>), 1: posição do primeiro transponder e 2: posição do Segundo transponder.	32
Figura 20. Tela de indicação do isocentro do RPM no modo de serviço do acelerador linear TrueBeam®.	33
Figura 21. Posicionamento do <i>Beacon</i> (A) e do bloco refletor (B) para a realização do teste de precisão da localização estática.	34
Figura 22. Curva sinusoidal criada no programa Quasar para o teste de precisão espacial dinâmica.	34
Figura 23. Posicionamento do bloco refletor e do <i>beacon</i> sobre o braço de movimento linear para as medidas da precisão espacial dinâmica.	35
Figura 24. A) Configuração do Quasar para as medidas de dose com as curvas específicas do paciente, o <i>beacon</i> e o bloco refletor sobre a plataforma. B) Direção do movimento da plataforma que simula a parede torácica e do pulmão com o suporte da câmara de ionização.	36
Figura 25. Simulação de um planejamento 3D de mama no objeto simulador Quasar na posição DIBH de uma curva específica de paciente.....	37
Figura 26. Posicionamento do objeto simulador Quasar para a medida de dose no teste ponta-a-ponta para seis diferentes curvas específicas de paciente.	38
Figura 27. Imagem de uma paciente utilizada na medida dos deslocamentos dos arcos costais (linha verde) nas imagens dinâmicas do EPID.....	40
Figura 28. Desvio térmico das câmeras dos sistemas Calypso® e RPM.	43
Figura 29. Reprodutibilidade das câmeras dos sistemas Calypso® e RPM.....	44
Figura 30. Amplitude média na DIBH da curva específica de paciente 1 dos sistemas Calypso® e RPM em comparação com a amplitude média do objeto simulador Quasar.	45
Figura 31. Representação gráfica dos pontos medidos no teste de Precisão na localização dinâmica, nas direções, lateral, longitudinal e vertical.....	49

- Figura 32. Diferenças percentuais entre as médias de dose medidas com a câmara de ionização na posição estática (no momento da DIBH) e em movimento (com emissão de radiação dentro dos limites de rastreamento) para as seis curvas específicas de paciente. 52
- Figura 33. Deslocamentos inter-frações de todas as frações das pacientes que trataram mama esquerda com a técnica DIBH e Calypso® analisadas nesse estudo, nas direções vertical, longitudinal e lateral. As linhas vermelhas representam a margem de planejamento 5 mm. 55
- Figura 34. Distribuição da amplitude de movimento intra-fração do arco costal. 55
- Figura 35. Resumo de dois dias de tratamento de uma paciente com câncer de mama esquerda em *breath-hold* com o sistema Calypso®. (A) Deslocamento pelo arco costal maior do que 0,5cm. (B) Deslocamento pelo arco costal menor do que 0,5cm. 58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Restrições de dose segundo o RTOG 1304 para fracionamento convencional.	15
Tabela 2. Restrições de dose segundo o RTOG 1005 para tratamento hipofracionado de mama.	16
Tabela 3. Metodologia utilizada	29
Tabela 4. Referência do sistema de coordenadas do acelerador TrueBeam® com o paciente na posição supina com a cabeça em direção ao acelerador.....	45
Tabela 5. Coordenadas estáticas de posicionamento obtidas no teste de precisão estática para o sistema Calypso®.	46
Tabela 6. Coordenadas estáticas de posicionamento obtidas no teste de precisão estática para o sistema RPM.....	46
Tabela 7. Valores dos intervalos de confiança de 95% da diferença das médias dos sistemas Calypso® e RPM no teste de precisão espacial estática.	47
Tabela 8. Dados de estabilidade espacial dinâmica nos sentidos lateral, longitudinal e vertical para os dois sistemas de monitoração, Calypso® e RPM.	48
Tabela 9. Dose média dinâmica utilizando os sistemas de rastreamento Calypso® e RPM, e dose média estática para seis padrões respiratórios específicos de paciente.....	51
Tabela 10. Diferença percentual entre as doses médias dos sistemas de rastreamento Calypso® e RPM com o objeto simulador Quasar em movimento e a dose média estática.....	51
Tabela 11. Informações do tratamento das pacientes do estudo.....	54
Tabela 12. Erro no posicionamento das pacientes inter-fração para as direções lateral, longitudinal e vertical.	56
Tabela 13. Movimento intra-fração das pacientes.....	56

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	VII
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	XII
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1 Câncer de Mama	4
2.1.1 Tipos de tratamento	5
2.2 Radioterapia	5
2.2.1 Simulação	6
2.2.2 Planejamento da radioterapia	10
2.2.3 Dose e Fracionamento	14
2.2.4 Limitação de dose nos órgãos de risco	15
2.2.5 Sistemas de verificação e controle de posicionamento	16
2.3 Controle de Qualidade	24
2.3.1 Task Group - TG	25
2.3.2 Quasar	26
2.3.3 Câmara de Ionização	27
3. METODOLOGIA	28
3.1 Etapa 1: Avaliação da técnica DIBH com Calypso® em objetos simuladores	30
3.1.1 Controle de Qualidade pré-teste.	30
3.1.2 Procedimentos para a coleta de dados.	30
3.1.3 Análise de dados	38
3.2 Etapa 2: Avaliação da técnica DIBH com Calypso® nas pacientes com câncer de mama esquerda	39
3.2.1 Procedimentos para a coleta de dados	39
3.2.2 Análise de dados	41
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
4.1 Etapa 1: Avaliação da técnica DIBH com Calypso® em objetos simuladores	43
4.1.1 Desvio térmico e reprodutibilidade espacial	43
4.1.2 Precisão na localização estática	45
4.1.3 Precisão na localização dinâmica	47
4.2 Etapa 2: Avaliação da técnica DIBH com Calypso® nas pacientes com câncer de mama esquerda	53
4.2.1 Erros inter- e intra- fração sofridos pelas pacientes com câncer de mama esquerda tratadas com Calypso®	53
5. CONCLUSÃO	60

REFERÊNCIAS63

1. INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer de mama é o câncer mais comum entre as mulheres (WHO, 2017). Para o biênio 2018-2019, estima-se a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer no Brasil, para cada ano. Desses, aproximadamente, 60 mil serão câncer de mama em mulheres (INCA, 2017).

O tratamento padrão para o câncer de mama em estágio inicial é a radioterapia adjuvante após a cirurgia conservadora. O uso da radioterapia adjuvante reduz significativamente as taxas de recorrência e mortalidade por câncer de mama contribuindo para uma melhor sobrevida global (CLARKE, *et al.*, 2005, DARBY, *et al.*, 2011).

Porém, a exposição do coração e dos pulmões à radiação podem aumentar a mortalidade em decorrência ao tratamento, o que traria uma desvantagem ao uso da radioterapia adjuvante (CLARKE, *et al.*, 2005). Durante a irradiação da mama do lado esquerdo, parte do coração anterior e da artéria descendente anterior esquerda (LADCA) podem receber uma dose significativa de radiação, o que pode ser a causa da doença do miocárdio ou da artéria coronária. Darby *et al.* (2013) relataram um aumento proporcional na taxa de eventos coronários agudo, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca isquêmica, angina instável ou morte súbita, com a dose média no coração de 7,4% por Gy (DARBY, *et al.*, 2013).

Foi possível reduzir as doses de radiação recebidas pelo coração e pelo pulmão com o desenvolvimento de novas técnicas, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), o tratamento em decúbito ventral, a terapia de prótons e a técnica de inspiração profunda com suspensão da respiração (DIBH, do inglês *Deep Inspiration Breath-Hold*) (ZHAO, *et al.*, 2018).

A técnica DIBH surgiu como uma alternativa para reduzir a exposição cardíaca ao campo de tratamento. Essa técnica minimiza a toxicidade cardíaca da irradiação da mama do lado esquerdo, por meio da expansão pulmonar e dos movimentos diafragmáticos da paciente. Nela, o coração se move posterior e inferiormente durante a inspiração profunda, o que maximiza a distância entre a parede torácica e o coração na posição de *breath-hold* (U, *et al.*, 2000). A radiação é fornecida apenas no momento do *breath-hold*, o que reduz a dose média e máxima recebida pelo coração devido ao seu afastamento da mama esquerda.

Na literatura foram encontrados diversos planejamentos de dose e estudos clínicos que demonstraram uma redução na dose do coração e dos pulmões usando a técnica de

radiação DIBH (SAKKA, *et al.*, 2017). Vuong *et al* (2018), relata que houve redução da dose média relativa de 40% a 48% e redução absoluta da dose média de 1,7 a 2,5 Gy no coração nos planos que utilizaram técnicas de DIBH em comparação com a respiração livre (VUONG, *et al.*, 2018).

Atualmente, há inúmeros métodos disponíveis no mercado para manter a DIBH durante o tratamento, como o Coordenador Automático de Respiração Baseado em Espirometria (ABC, do inglês *Active Breathing Coordinator* - Elekta, Estocolmo, SWE), o Gerenciamento de Posição em Tempo Real (RPM, do inglês *Real-time Position Management*TM - Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), a radioterapia guiada pela superfície com o AlignRT[®] (Vision Rt, London, UK) e a verificação por radiofrequência com a utilização de transponders de superfície do sistema Calypso[®]. Diante de todas essas opções, as mais utilizadas são o ABC e o RPM (VUONG, *et al.*, 2018).

Ao propor o tratamento DIBH com Calypso[®] utilizando transponders de superfície, verificou-se uma escassez de pesquisa em relação ao assunto. Foram encontrados dois artigos relevantes, no primeiro validou-se a estabilidade, a precisão e a reprodutibilidade do transponder de superfície para uso em movimentos respiratórios (BELANGER, *et al.*, 2016) e no segundo avaliou-se o uso do transponder para verificar a posição da parede torácica durante o tratamento DIBH de mama esquerda (KATHPAL, *et al.*, 2016). Os trabalhos encontraram que o transponder de superfície parece ser estável, preciso e reprodutível e seu uso para verificar a posição da parede torácica durante o tratamento DIBH de mama esquerda é viável. Ressalta-se que ambos os estudos são americanos – não foram encontrados trabalhos brasileiros sobre o assunto.

Considerando a escassez da literatura, o presente trabalho objetiva avaliar a técnica DIBH com Calypso[®] de superfície em relação à: (i) reprodutibilidade espacial da técnica, (ii) precisão na localização estática, (iii) precisão na localização dinâmica, (iv) entrega de dose, (v) erro inter-fração e (vi) erro intra-fração.

Para isso, foram conduzidas duas etapas de desenvolvimento. Na primeira, o DIBH com Calypso[®] de superfície foi comparado ao sistema RPM para a avaliação dos quatro primeiros itens (reprodutibilidade espacial da técnica, precisão na localização estática, precisão na localização dinâmica e entrega de dose). A avaliação dos erros inter- e intra-fração dos deslocamentos das pacientes foram avaliados por meio de análise retrospectiva de onze pacientes que realizaram tratamento de radioterapia para câncer na mama esquerda utilizando o Calypso[®] de superfície.

Na etapa 1, espera-se que a reprodutibilidade e a precisão da técnica DIBH com Calypso® de superfície seja igual ou superior aos resultados encontrados na técnica RPM. Isso trará maior segurança para pacientes com câncer de mama esquerda com Calypso®. Utilizou-se a técnica RPM como comparador por essa já ser bem aceita e amplamente utilizada para esse tipo de tratamento (LATTY, *et al.*, 2015).

Na etapa 2, a avaliação dos erros inter- e intra-fração possibilitará analisar se o *beacon* ou transponder de superfície é um bom substituto na reprodução do movimento do arco costal das pacientes através do monitoramento do movimento da parede torácica durante a DIBH.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Neste capítulo são apresentadas as abordagens teóricas relevantes para a elaboração desta pesquisa, tendo como objetivo delinear os fundamentos teóricos deste trabalho. Será discutido: 1) Câncer de Mama; 2) Tipos de tratamento; 3) Simulação do tratamento de teleterapia; 4) Planejamento de teleterapia; 5) Dose e fracionamento; 6) Limitação de dose nos órgãos de risco; 7) Sistemas de verificação e controle de posicionamento e 8) Controle de Qualidade.

2.1 Câncer de Mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo 2018 (BRAY, *et al.*, 2018). No Brasil, as estimativas de incidência de câncer de mama para o ano de 2019 são de aproximadamente 60mil novos casos, o que representa 29,5% dos cânceres em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. Em 2016, ocorreram 16.069 mortes de mulheres por câncer de mama no país (INCA, 2017).

Existe uma grande variedade de tipos histológicos e moleculares de carcinomas de mama *in situ* e invasor. O carcinoma ductal infiltrante não especificado é o tipo histológico invasor mais comum, representa de 70 a 80% de todos os tumores de mama, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante, com cerca de 5 a 15%, e pelos outros tipos histológicos (LAKHANI, 2012).

O estadiamento clínico inclui exame físico, exames de imagem e exame histopatológico da mama a fim de estabelecer o diagnóstico de carcinoma de mama (União Internacional Contra o Câncer, 2012).

O *TNM*, Classificação de Tumores Malignos, define a extensão da doença segundo o tamanho do tumor (T), a presença ou não de linfonodos axilares homolaterais comprometidos (N) e a presença de doença fora da mama (M). Uma vez atribuído o estadiamento conforme o *TNM*, é possível agrupá-los em estádios que variam de 0 a IV, sendo 0 a classificação referente ao carcinoma de mama *in situ*, I o estágio mais inicial e o IV o mais avançado dos carcinomas invasivos. No quesito linfonodos, o N0 significa a ausência de envolvimento linfonodal, enquanto N1, N2 e N3 expressam o envolvimento de um número e abrangência crescentes de linfonodos. A respeito das metástases para órgãos distantes, o M0 significa a ausência de metástases à distância e o M1, ou algumas

vezes M2, indica a presença de metástases em alguma estrutura anatômica (União Internacional Contra o Câncer, 2012).

2.1.1 Tipos de tratamento

As modalidades de cuidado do câncer de mama podem ser agrupadas em tratamento local, incluindo, cirurgia e radioterapia, e sistêmico, incluindo quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (INCA, 2017). As informações obtidas do Registro Hospitalares de Câncer (RHC), relativas aos três últimos anos mais recentes de atualização da base, mostram que, para os tumores *in situ*, o tratamento local foi utilizado em 62,6% dos casos e, em 32,9%, foram escolhidos os tratamentos local e sistêmico combinados (Figura 1). Para os grupos de estágio I, II e III, o tratamento combinado foi o mais utilizado, chegando a 70% dos casos categorizados como estágio II. O tratamento sistêmico isolado foi utilizado em 47,2% dos casos de estágio IV, seguido dos tratamentos combinado, local e sistêmico. Todas as três especialidades terapêuticas têm visto avanços, e cada componente desses tratamentos tem sido mostrado para oferecer benefício na sobrevida dos pacientes (INCA, 2019).

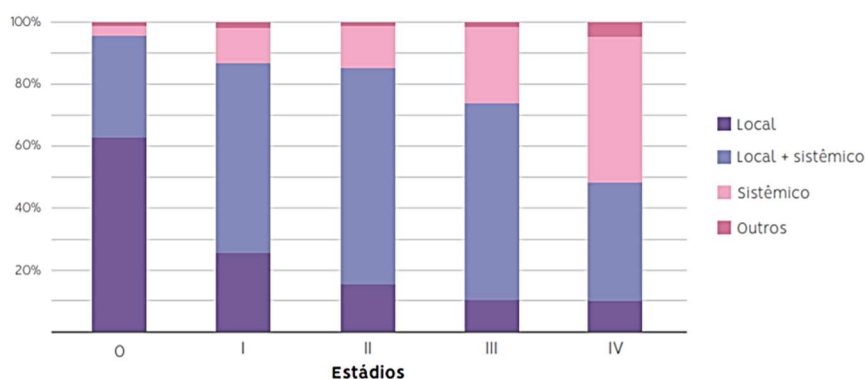


Figura 1. Proporção de casos de câncer de mama feminina por estágio da doença e tipo de tratamento utilizado, Registro Hospitalares de Câncer (RHC) de 2013 a 2015.

Fonte: Inca (2019)

2.2 Radioterapia

Como descrito anteriormente, grande parte das pacientes diagnosticados com câncer de mama realizará, em algum momento, o tratamento com radioterapia (RT), que é o uso de radiação ionizante para causar a morte de células tumorais. A RT pode ser realizada com radiação X, gama, prótons ou elétrons. A fonte de radiação poder ser

externa ao paciente (teleterapia), forma mais comumente utilizada nas pacientes com câncer de mama, ou pode ser colocada em contato ou dentro do volume a ser tratado (braquiterapia). O tratamento pode ser na forma neoadjuvante, adjuvante ou paliativa.

Para as pacientes pós-mastectomizadas com tumores T3 e T4 ou margens positivas, o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) recomenda a radioterapia loco regional. As indicações e contraindicações da RT adjuvante na abordagem terapêutica das pacientes com câncer de mama em estágio inicial submetidas a cirurgia conservadora com preservação da mama estão bem definidas pela literatura. Em uma metanálise que envolveu 17 ensaios clínicos e 10.801 mulheres, foi demonstrado que a radioterapia após cirurgia reduz a recorrência da doença e a taxa de mortalidade por câncer de mama (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), DARBY, *et al.*, 2011). Um outro estudo retrospectivo recente mostrou um aumento na sobrevida global para as pacientes pT1-2, pN0, cM0 que realizaram o tratamento de RT após cirurgia (ALMAHARIQ, *et al.*, 2019).

Para pacientes selecionadas, pode-se empregar esquemas de RT hipofracionada ou irradiação parcial da mama, pois há evidências de que esta opção é equivalente em termos de controle local ao esquema clássico de irradiação das mamas (HAVILAND, *et al.*, 2013). No tratamento de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma de mama invasivo em estágio inicial, estudos randomizados estabeleceram que a conservação das mamas, consistindo em cirurgia seguida de radioterapia adjuvante, fornece resultados equivalentes aos resultados obtidos apenas com mastectomia (FISHER, *et al.*, 2001, FISHER, *et al.*, 2002).

Uma meta-análise recente de ensaios clínicos randomizados, realizada pelo Grupo Colaborativo dos EBCTCG-Early Breast Cancer Trialists (EBCTCG) mostrou reduções de risco relativo de 32% para recorrência locorregional e 20% da mortalidade por câncer de mama entre todas as mulheres com linfonodos positivos que recebem radioterapia após mastectomia e dissecação axilar (EBCTCG (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP), MCGALE, *et al.*, 2014).

2.2.1 Simulação

Ainda hoje, em muitos centros no Brasil, a simulação do tratamento de mama é realizada em um simulador convencional com colimadores assimétricos e com um suporte em rampa para a inclinação da mama. Entretanto, muitos centros já utilizam

planejamento baseado em tomografia computadorizada (TC). A seguir são apresentadas algumas técnicas para a simulação de mama.

2.2.1.1 Decúbito Dorsal

A paciente é colocada em decúbito dorsal com os braços para cima em uma rampa de mama, colchão à vácuo ou outro dispositivo de imobilização. A inclinação é utilizada para que o tecido mamário não invada a área da clavícula. A cabeça é ligeiramente virada para o sentido da mama contralateral se a região nodal precisar ser incluída no tratamento (KHAN, 2016).

Os limites clínicos da mama são marcados com fio fiducial radiopaco: o limite medial é colocado na linha média sobre o esterno, o limite lateral é colocado na linha média axilar, o limite superior é colocado abaixo da clavícula e o inferior é colocado aproximadamente 2 cm abaixo da prega inframamária. Para mama presente, os limites são ajustados para que se tenha uma margem de aproximadamente 2 cm ao redor tecido mamário palpável. Um fio fiducial também é colocado sobre a cicatriz da mastectomia e quaisquer locais de drenagem ((FAIZ M. KHAN; *et al.*, 2016).

Uma TC axial com cortes de 3 a 5 mm é obtida para verificar o posicionamento e a configuração do paciente. As bordas superior e inferior da TC devem ser de pelo menos 4 cm acima da borda e pelo menos 4cm abaixo da marcação inferior da mama para garantir o espalhamento de dose no sistema de planejamento.

Para reproduzir o posicionamento da simulação durante todas as frações de tratamento são feitos, no momento da simulação, pontos de referência, em uma região estável da paciente, no centro do tórax e nas laterais.

2.2.1.2 Decúbito Ventral

A posição prona apresenta uma maior homogeneidade da dose, menor dose pulmonar e, na grande maioria das pacientes, menor dose cardíaca (LYMBERIS, *et al.*, 2012).

A paciente é inicialmente colocada em decúbito dorsal com os braços para cima para definir os limites clínicos como descrito anteriormente. Ela é, então, posicionada de bruços, com os braços acima da cabeça, em um acessório para tratamento em decúbito ventral, o qual possui área aberta para que a mama a ser irradiada fique suspensa. Abaixo da mama contralateral é colocado uma placa para a mesma ser retirada do campo de radiação. A cabeça é virada para o lado tratado a fim de reduzir a rotação do tronco e dar mais conforto à paciente (FAIZ M. KHAN; *et al.*, 2016)

Uma TC é realizada conforme discutido para posicionamento supino. O ponto de referência é definido no meio da mama a ser tratada. Também são feitas marcas, principalmente nas costas e nos braços, para maximizar a reprodutibilidade do tratamento. Isto é particularmente importante para a posição de braços devido à maior variabilidade da configuração de interações em comparação à posição supina (MITCHELL, *et al.*, 2010).

2.2.1.3 *Breath-hold*

O paciente é simulado na posição supina, como discutido acima. A respiração poderá ser monitorada com o gerenciamento da respiração em tempo real (RPM) ou através do controle ativo da respiração (ABC). Ou outro sistema disponível na tomografia para a mesma função.

O RPM utiliza um bloco reflexivo colocado no paciente durante a simulação e o tratamento. O movimento do bloco é rastreado por uma câmera infravermelha e o padrão respiratório é exibido como uma forma de onda no computador. O paciente é treinado para manter a inspiração profunda durante 15 a 20 segundos. No nível da amplitude adequada ao paciente é definido os limiares de bloqueio (FAIZ M. KHAN; *et al.*, 2016). As imagens axiais da TC são obtidas no momento da inspiração profunda com suspensão da respiração (DIBH) obedecendo o limiar estabelecido nos sistemas de controle da respiração, bem como durante respiração livre. Além das marcações já descritas na simulação decúbito dorsal, são feitas também marcações laterais no momento da DIBH para auxiliar no posicionamento do tratamento.

No ABC, o paciente respira através de um bocal conectado a um dispositivo de controle da respiração. Este aparelho possui monitores e válvulas de fluxo respiratório para controlar a inspiração e a expiração. Quando o paciente atinge a fase inspiratória ideal do ciclo respiratório, as válvulas são fechadas para imobilizar o movimento respiratório temporariamente. Um clipe nasal evita vazamentos de ar e facilita a medição precisa do volume inspiratório. Nessa fase as imagens axiais de TC são obtidas, bem como durante a respiração livre.

Nessa técnica, devido à expansão pulmonar e aos movimentos diafragmáticos, o coração se move posterior e inferiormente durante a inspiração profunda o que maximiza a distância entre a parede torácica e o coração na posição de *breath-hold* (Figura 2). A radiação é fornecida apenas no momento do *breath-hold*, a fim de reduzir a dose média e máxima no coração (WANG, *et al.*, 2012).

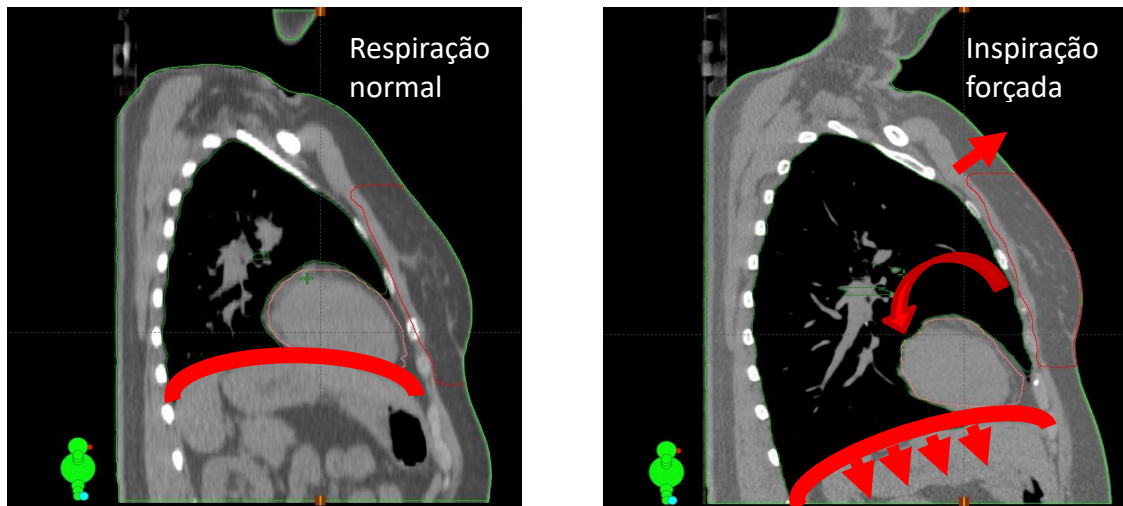


Figura 2. Ilustração do movimento do coração com a expansão pulmonar e aos movimentos diafragmáticos no momento da inspiração forçada com retenção da respiração- DIBH.

Imagens de respiração em *breath-hold* e respiração livre são comparadas no momento da simulação para determinar qual posição será melhor para reduzir a dose no coração da paciente (Figura 3).



Figura 3. Imagem de tratamento de mama esquerda com redução de dose no coração. (a) respiração livre versus (b) inspiração profunda com suspensão da respiração, DIBH. Nota: as curvas de isodose são mostradas com a mesma dose em ambas as imagens.

2.2.2 Planejamento da radioterapia

2.2.2.1 Delineamento dos alvos e dos órgãos de risco

Para a avaliação tanto da cobertura do alvo como do risco de complicações, é imprescindível o contorno de todos os alvos e órgãos de risco. A definição do volume é um pré-requisito para um planejamento de tratamento e para a transmissão exata da dose.

Segundo o ICRU 62¹, os volumes de interesse são divididos em volume grosseiro do tumor (GTV, do inglês *Gross tumor volume*), em volume clínico do tumor (CTV, do inglês *Clinical target volume*) e, em volume interno do tumor (ITV, do inglês *Internal target volume*). O GTV consiste no tumor primário e na metástase, a parte da célula tumoral mais densa, e é determinado pelo exame clínico ou exame de imagem (tomografia computadorizada, ressonância magnética). O CTV é a região microscópica (subclínica) que pode conter doença e, também, necessitam serem tratadas. Normalmente, este volume é expresso com uma margem fixa do GTV de 0, 1 ou 2 cm dependendo do caso. O ITV é o volume que leva em consideração as variações no tamanho e posição do CTV. Ou seja, considera variações devido aos movimentos de órgãos com a respiração (LANDBERG, *et al.*, 1999).

Incertezas, tais como, variações de posição, tamanho e forma do tecido, bem como variações na posição do paciente e feixe, intra e interfração, são englobadas pelo PTV (*Planning target volume*) que é o resultado de um volume acrescido a uma margem do CTV e/ou ITV. O PTV é usado para o planejamento do tratamento do paciente para evitar desvios significantes da dose prescrita no CTV (LANDBERG, *et al.*, 1999).

Para evitar riscos de complicações são também delineados os OARs (*Organ at risk*) que são os órgãos sadios localizados ao redor do alvo. A dose recebida de um tratamento pode ser significativa para os OARs quando comparado com sua tolerância. Assim, é imprescindível que esses órgãos sejam avaliados minuciosamente e, se necessário para que os limites de dose sejam respeitados, deve-se fazer uma mudança no arranjo de feixes ou na dose fornecida (LANDBERG, *et al.*, 1999).

¹ ICRU é uma comissão internacional que desenvolve e promulga recomendações internacionalmente aceitas sobre quantidades e unidades relacionadas à radiação, terminologia, procedimentos de medição e dados de referência para a aplicação segura e eficiente de radiação ionizante ao diagnóstico e terapia médicos, ciência e tecnologia da radiação e proteção contra radiação de indivíduos e populações.

As definições para CTV, PTV e estruturas normais geralmente estão em conformidade com as diretrizes de consenso aprovadas pelo RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) para o delineamento dos alvos e das estruturas normais para câncer de mama (RTOG, 2018). De modo geral, o RTOG considera como CTV, para o tratamento de mama com cirurgia conservadora e sem a inclusão dos linfonodos, toda a mama aparente na imagem de TC. Ou seja, considera o tecido clínico, englobando o tecido glandular mamário e a pele e excluindo músculos peitorais, parede torácica e costelas. No caso de lumpectomia é incluso no CTV e no GTV o seroma e cliques cirúrgicos presentes na imagem de simulação (Figura 4a) (RTOG, 2018).

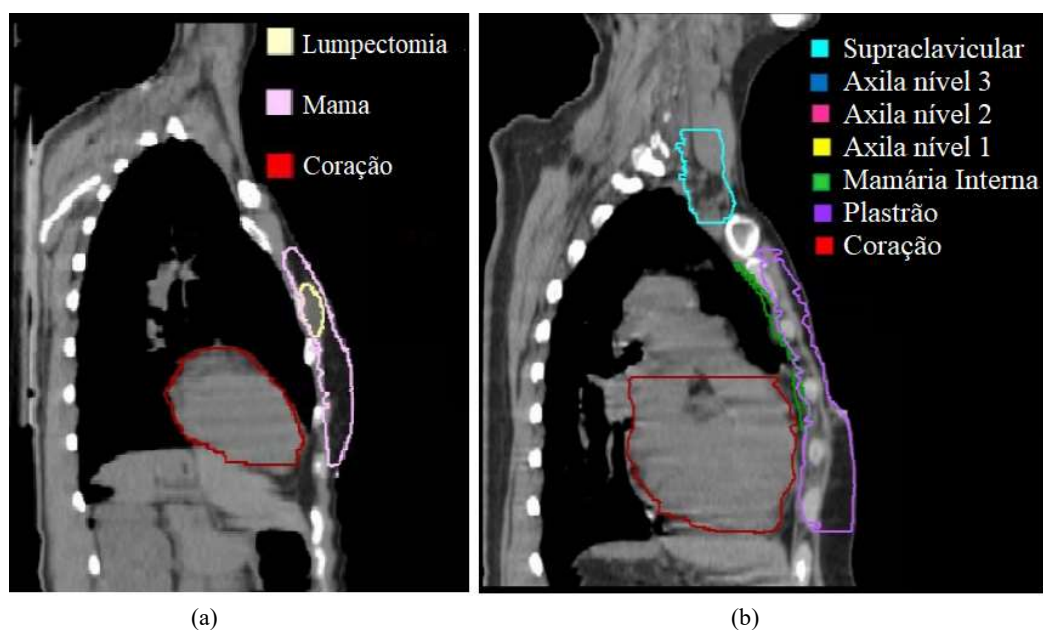


Figura 4. Delineamento da mama segundo o RTOG para câncer de mama esquerda (a) Estágio I (T1c, N0, M0) e (b) Estágio IIIB (T-3, N-3, M-0), tamanho do tumor de 7 cm, linfonodos positivos 11/15.

Fonte: Adaptado do RTOG: Atlas de Câncer de mama (2018).

Como visto anteriormente, para as pacientes pós-mastectomizadas com tumores T3 e T4 ou margens positivas, o delineamento e inclusão na área do tratamento das cadeias linfonodais e da mamária interna, auxiliam na redução da recidiva loco regional e a distância, melhorando a sobrevida livre de doença. Na Figura 4b, está exemplificado um caso de câncer de mama estágio IIIB.

Para delinear os órgão de risco adjacentes são utilizados protocolos do RTOG 1005 (ARBOR, *et al.*, 2013). Nele, são encontrados quais os órgãos que devem ser delineados, bem como seus limites e a maneira que podem ser feitos no sistema de

planejamento. No câncer de mama, os principais órgãos adjacentes são o coração e o pulmão.

Dada a relação da dose média no coração, da dose recebida pela artéria descendente anterior esquerda (LADAC) e da dose recebida pelo ventrículo esquerdo (VE) com a morbidade (BOYAGES, *et al*, 2018, DARBY, *et al.*, 2013, VAN DEN BOGAARD, *et al.*, 2017), é de grande importância o delineamento dessas novas estruturas e o registro de dose recebida por elas. Um trabalho muito importante que pode ser utilizado como um atlas para o delineamento é da autora Feng *et al.* (FENG, MORAN, *et al.*, 2012). Na Figura 5 é possível verificar o coração, a LADAC e o VE em dois cortes da imagem de tomografia e sua proximidade com a mama esquerda.

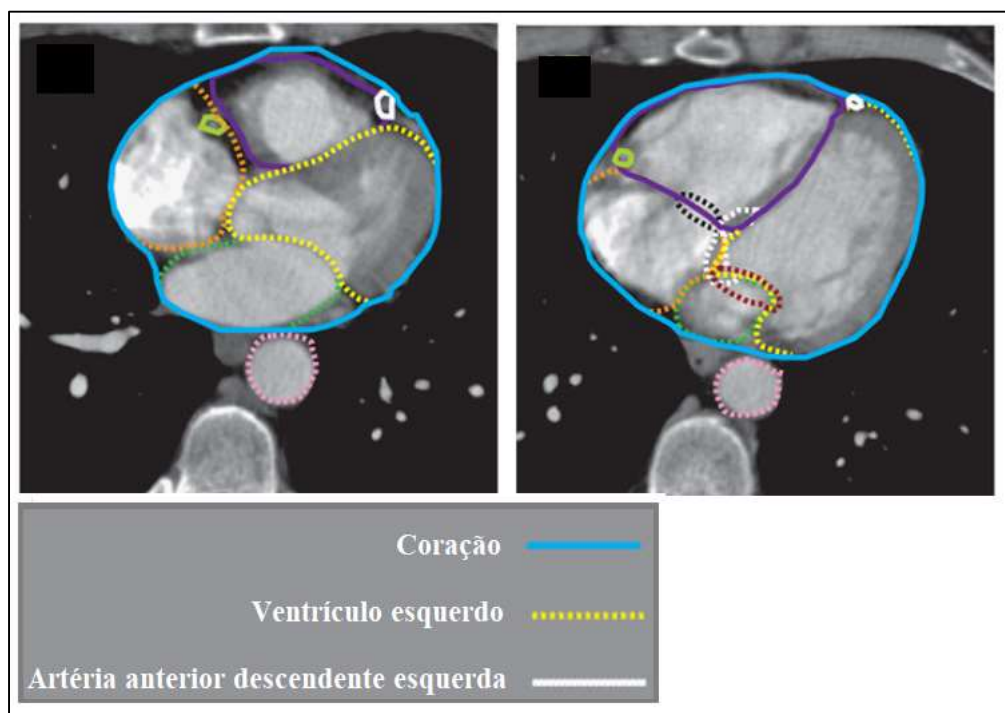


Figura 5. Imagem de tomografia computadorizada contendo o delineamento do coração, da artéria anterior descendente esquerda (LADAC) e do ventrículo esquerdo (VE).

Fonte: Adaptado de FENG, *et al.* (2012).

2.2.2.2 Planejamento

As doses em radioterapia para o tratamento de mama são quantificadas no sistema de planejamento, onde é decidido as entradas dos campos e a técnica de tratamento. No planejamento de câncer de mama, recomenda-se que os volumes cardíaco e pulmonar irradiados sejam minimizados o máximo possível sem comprometer a cobertura do volume alvo. No entanto, devido à grande variabilidade na espessura do tecido dentro da

mama, uma distribuição de dose homogênea se torna um desafio. Além disso, a falta de dispersão do tecido pulmonar acaba contribuindo para uma cobertura do volume alvo insuficiente perto da região central da parede torácica. Quando o plano é normalizado para fornecer uma cobertura adequada perto da parede torácica, doses mais altas acabam sendo utilizadas em outros lugares. Tradicionalmente, os filtros em planejamentos de radioterapia conformada 3D são utilizados para melhorar a homogeneidade da dose compensando a área mais fina do tecido mamário. Outro método de melhorar a homogeneidade da dose com campos tangenciais padrão é o uso de energias de feixe mistas (FAIZ M. KHAN; *et al.*, 2016).

Boyages, *et al.* (2018) fez uma comparação entre as diferentes técnicas de teleterapia para o tratamento de mama esquerda. Essas técnicas, utilizadas desde o final dos anos 70 e 80 até os dias de hoje, incluiu radioterapia conformada 3D, radioterapia com intensidade modulada (IMRT), radioterapia em arco volumétrico modulado (VMAT) e técnicas com e sem retenção profunda da inspiração DIBH. O autor concluiu que o plano que atendeu a todos os parâmetros de dose, desde cobertura até a redução de dose nos órgãos de risco - levando em consideração também a LADAC - foi o plano VMAT com DIBH. A Figura 6 mostra a comparação entre planejamentos em DIBH com VMAT e com plano modulado 3D (BOYAGES, *et al.*, 2018).

Apesar da técnica VMAT atender todos os critérios de planejamento, a Sociedade Americana de Oncologia Radiológica (*American Society for Radiation Oncology - ASTRO*) recomenda o uso sábio das técnicas mais avançadas disponíveis (*Campanha Choosing Wisley*) (HAHN, KAVANAGH, *et al.*, 2014). Com esse pensamento, o IMRT deve ser limitado a casos específicos de câncer de mama, como à pacientes com anatomia incomum, com reforço de dose simultâneo, onde essa técnica provavelmente fornecerá um benefício clínico significativo (MCCORMICK, HUNT, 2011, TEH, LU, *et al.*, 2001).

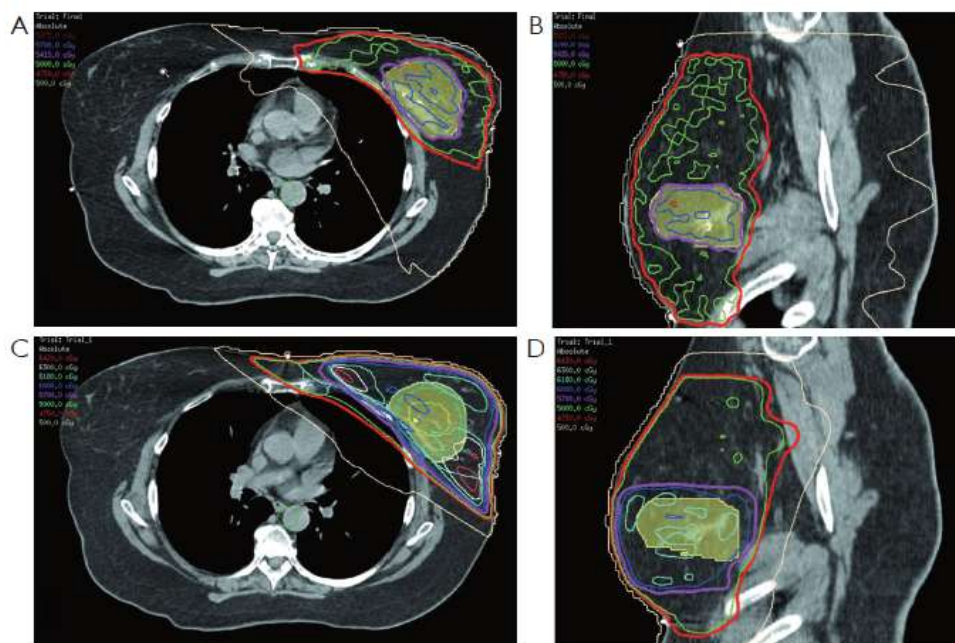


Figura 6. Cortes axial e sagital com inspiração profunda e retenção da inspiração com plano VMAT (A, B), e plano conformado com “*field-in-field* com boost de fótons (C, D). Fonte: Adaptado de BOYAGES, *et al* (2018).

2.2.3 Dose e Fracionamento

Existem diversos esquemas de dose e fracionamento para o tratamento de câncer de mama. A maioria dos grandes centros mundiais usa de 45 a 50 Gy de dose total com 180 a 200 cGy/fração, cinco dias por semana (FAIZ M. KHAN, 2016).

O esquema de dose hipofracionado deve ser fortemente considerado para pacientes selecionados (HAHN, KAVANAGH, *et al.*, 2014). Um estudo canadense mostrou que as taxas de recidivas foram equivalentes para o tratamento padrão (50Gy em 25 frações) *versus* o tratamento hipofracionado 42,50Gy em 16 frações. Os resultados cosméticos foram excelentes ou bons em ambos os grupos (NADER MARTA, ABDALLAH HANNA, *et al.*, 2011).

O papel do reforço nos esquemas hipofracionados ainda é incerto, pois à época do desenho do estudo canadense não se conhecia o seu real valor. Porém, nos estudos britânicos START (HAVILAND, OWEN, *et al.*, 2013), o uso do reforço e a RT das drenagens linfáticas foram permitidos.

Ainda, para um melhor controle local do tumor é entregue uma dose adicional ao leito tumoral nas pacientes com câncer de mama invasivo após cirurgia conservadora com preservação da mama. Essa dose adicional, geralmente, consiste em 10 Gy a 16 Gy de 2 a 2,5 Gy por fração. Ensaios clínicos randomizados demonstraram um melhor controle

local do tumor com radioterapia adicional ao leito tumoral para essas pacientes. (BARTELINK, HORIOT, *et al.*, 2007, ROMESTAING, LEHINGUE, *et al.*, 1997).

2.2.4 Limitação de dose nos órgãos de risco

Geralmente, a prioridade em um planejamento de mama se dá na seguinte ordem: CTV boost, coração/LAD, pulmão, CTV mama, fossa supraclavicular/infraclavicular, mamária interna, mama contralateral (BOYAGES, BAKER, 2018, NIELSEN, BERG, *et al.*, 2013). Assim, a prioridade evidencia que os principais órgãos de risco durante a irradiação da mama e da parede torácica são o coração e os pulmões. A dose na mama contralateral também deve ser minimizada para reduzir o risco de câncer induzido pela radiação. As restrições de dose nos órgãos sadios, segundo o RTOG 1304 e o RTOG 1005, para tratamentos de câncer de mama com fracionamento convencional e hipofracionamento estão apresentados nas Tabela 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Restrições de dose segundo o RTOG 1304 para fracionamento convencional.

Estrutura	Volume	Mama (1F+Ref = 54Gy)	Mama Completa (1F+Ref = 54Gy)	Plastrão+FSC+ Axila (50Gy)
Coração	5% M_E (*)	≤ 20-25Gy	≤ 25-30Gy	≤ 25-30Gy
	0% M_D (**)			
	30-35% M_E	≤ 10Gy	≤ 15Gy	≤ 15Gy
	10-15% M_D			
	Dose Média	≤ 4-5Gy	≤ 4-5Gy	≤ 4-5Gy
Pulmão Ipsilateral	% Vol = 20Gy	≤ 15-20%	≤ 30-35%	≤ 30-35%
	% Vol = 10Gy	≤ 35-40%	≤ 50-60%	≤ 50-60%
	% Vol = 5Gy	≤ 50-55%	≤ 65-70%	≤ 65-70%
Pulmão Contralateral	Ideal: 10%	5 Gy	5 Gy	5 Gy
	Aceitável: 15%	5 Gy	5 Gy	5 Gy
Mama Contralateral	D _{máx} (0,03cm ³):	3,1 - 5Gy	3 Gy	3 Gy
	5%	1,9 - 3Gy	3 - 4,1Gy	3 - 4,1Gy

(*) M_E = mama esquerda em tratamento; (**) M_D = mama direita em tratamento

Fonte: Adaptado de RTOG 1304 (NCT01872975, 2019).

Tabela 2. Restrições de dose segundo o RTOG 1005 para tratamento hipofracionado de mama.

Estrutura	Volume	Mama (48Gy/15) (40Gy/15)
Coração	5% M_E	≤ 16-20Gy
	0% M_D	
	30-35% M_E	≤ 8Gy
	10-15% M_D	
	Dose Média	
Pulmão Ipsilateral	15-20%	16 Gy
	35-40%	8 Gy
	50-55%	4 Gy
Pulmão Contralateral	10-15%	4 Gy
Mama	D _{máx} (0,03cm ³):	2,4 - 3,84Gy
Contralateral	5%	1,44 - 2,4Gy

M_E = mama esquerda em tratamento; M_D = mama direita em tratamento

Fonte: Adaptado de RTOG 1005 (ARBOR, *et al.*, 2013).

Como já exposto, a exposição do coração e dos pulmões à radiação podem aumentar a mortalidade relacionada ao tratamento (CLARKE, *et al.*, 2005). Durante a irradiação da mama do lado esquerdo, parte do coração anterior e da artéria descendente anterior esquerda (LADCA) podem receber uma dose significativa e esta pode ser a causa da doença do miocárdio ou da artéria coronária (BOYAGES, *et al.*, 2018). Darby *et al.* (DARBY, *et al.*, 2013) relataram um aumento proporcional na taxa de eventos coronários agudos com a dose média no coração de 7,4% por Gy, sem limiar. Outro estudo encontrou valor semelhante com a dose média do coração, mas a análise mostrou que o volume do ventrículo esquerdo recebendo 5 Gy (LV-V5) foi o parâmetro dose-volume prognóstico mais importante (VAN DEN BOGAARD, *et al.*, 2017).

Com isso, Nielsen *et al.*, 2013, sugere uma dose máxima na LADCA de 20 Gy para fracionamento convencional de 50 Gy em 25 frações.

2.2.5 Sistemas de verificação e controle de posicionamento

Para melhorar a precisão da irradiação, principalmente quando combinado com técnicas de entrega altamente conformes, várias tecnologias diferentes foram desenvolvidas para gerar imagens diariamente e/ou rastrear o paciente durante o tratamento. As tecnologias de radioterapia guiada por imagem (IGRT) incluem

radiografia de kilovoltagem (kV), dispositivo de imagem eletrônico (EPID), tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT), ressonância magnética, ultrassom, verificação por imagem óptica e por radiofrequência. Essas técnicas permitem visualizar a anatomia e/ou monitorar o paciente e correlacionar diretamente com as configurações iniciais.

Antes de iniciar um tratamento de mama são realizadas imagens para confirmar a localização do isocentro e o posicionamento do paciente. Essas imagens podem ser com o EPID, imagens ortogonais com o kV e com o CBCT, sendo que a modalidade de imagem utilizada depende da tecnologia existente na clínica. A frequência de imagem durante o curso do tratamento depende de vários fatores, incluindo a variabilidade diária do posicionamento do paciente e a existência de controle respiratório (FAIZ M. KHAN; *et al.*, 2016).

A seguir são descritas algumas das tecnologias existentes no mercado para verificação do posicionamento anatômico e do rastreamento do paciente em tempo real.

2.2.5.1 EPID

O EPID está entre as categorias mais comuns de IGRT. A imagem é adquirida com um detector do tipo *flat panel on board* para melhor eficiência, melhor qualidade e capacidade de manipular a qualidade de imagem por meio do uso de filtros de processamento de imagem, de janelas e de ajustes de controle. Pode-se utilizá-lo na maneira de aquisição contínua, onde vários quadros de imagem são adquiridos durante o tratamento do campo (SALVAJOLI, *et al.*, 2013). Nesse modo as imagens são adquiridas com frequência de 1Hz e comprimentos de *pixel* de 0,26mm no isocentro para o EPID AS1000 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) (LUTZ, POULSEN, *et al.*, 2016).

2.2.5.2 ABC

O dispositivo ABC é essencialmente um bocal anexado a um espirômetro. O nariz da paciente é preso mecanicamente para garantir que ela respire apenas através do dispositivo. Como o espirômetro está conectado a um computador, os técnicos de radioterapia podem visualizar a nível da inspiração do paciente. Quando o paciente chegar no limiar necessário (região verde da Figura 7), as válvulas do espirômetro são fechadas impedindo que o paciente exale ou inale fora do limite exigido. O dispositivo ABC comunica-se com o acelerador linear e, no momento que o volume da respiração sai do

limiar, o feixe de radiação é bloqueado. O ABC demonstrou fornecer níveis de inspiração muito reprodutíveis e é uma opção viável para a entrega da técnica DIBH (REMOUCHAMPS, LETTS, *et al.*, 2003).



Figura 7. Tela do sistema ABC durante um tratamento com a técnica DIBH.

Fonte: Adaptado de Manual da Elekta (2013).

2.2.5.3 RPM

O sistema de gerenciamento em tempo real, RPM do acelerador linear TrueBeam® (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) consiste em uma câmera estéreo de infravermelho (Polaris Spectra®, Northern Digital), exemplificada na Figura 8. O bloco refletor está exemplificada na Figura 9.

O acelerador linear TrueBeam® possui um subsistema de imagem de raios-X (XI), o qual é responsável pela aquisição e processamento das imagens. Outro componente desse subsistema inclui o controle e rastreamento da imagem. O XI comunica-se diretamente com o aplicativo de criação de imagens na estação de trabalho para uma rápida transferência de imagens e fornece uma interface padrão para acesso a dados de imagem em tempo real. A aquisição de imagens é coordenada pelo supervisor e podem ser adquiridas durante o tratamento, o qual pode utilizar o monitoramento em tempo real.

A câmera utiliza um laser de infravermelho para iluminar o refletor passivo do

bloco. O sinal de saída é um conjunto de valores das posições e orientações (x, y, z, inclinação, rolagem e rotação), que são recebidos pelo XI. A câmera possui várias frequências de operação e é ajustada para operar na frequência de 30Hz. Para evitar longos tempos de aquecimento a câmera fica permanentemente ligada pela fonte de energia do XI (VARIAN, 2013).

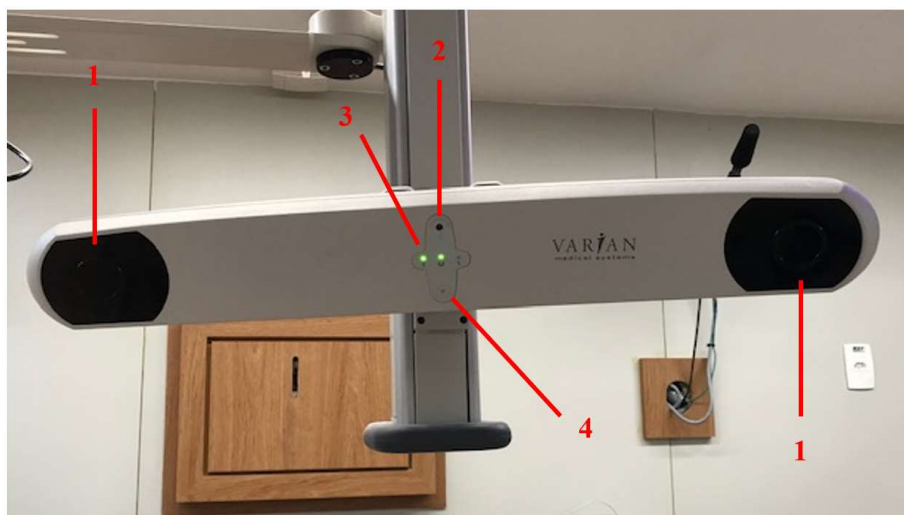


Figura 8. Câmera Infravermelha (1) Sensor de Iluminação e Posição; (2) Abertura do laser; (3) LEDs indicadores e (4) Botão de ativação do laser.

O bloco para o controle respiratório do TrueBeam® consiste de um bloco feito de plástico ABS 757 contendo 4 refletores passivos de infravermelho, com os marcadores arranjados em um padrão fixo não simétrico (Figura 9), o que permite detectar qualquer desalinhamento do bloco. A transmissão média através do bloco para um campo 15 x 15 cm², medido com uma câmara de ionização *pancake* ou de placas paralelas foi medido como sendo 99.0% para 6MV e 99.1% para 15MV (VARIAN, 2013).

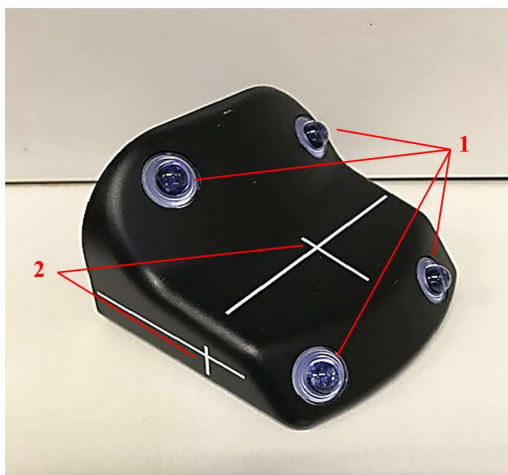


Figura 9. Bloco Refletor do TrueBeam®. (1) Refletores passivos de infravermelho e (2) Marcação do isocentro.

Para o uso no tratamento em *breath-hold*, o bloco refletor é colocado sobre o paciente e usado para medir a expansão do tórax durante a respiração. A câmera detecta o bloco e calcula a posição e o movimento do tórax. Durante a técnica DIBH, a paciente respira voluntariamente até o limiar necessário, sendo que esse limite varia de 2 mm até um máximo de 4 mm (VIKSTRÖM, *et al.*, 2011). Um exemplo do movimento respiratório de do limiar podem ser vistos na Figura 10. O acelerador linear acionará automaticamente a retenção do feixe se a respiração do paciente ficar fora do limite aceitável o que assegura que o paciente receberá a radiação apenas no momento da DIBH (LATTY, *et al.*, 2015).

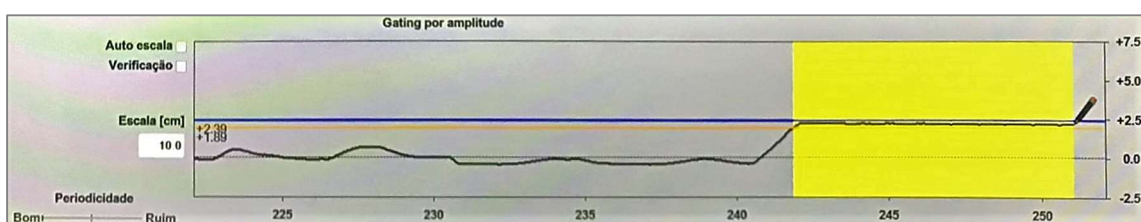


Figura 10. Padrão respiratório da técnica DIBH no acelerador linear TrueBeam®. Nota: A região amarela do gráfico representa a liberação do feixe de radiação no momento da DIBH.

2.2.5.4 Calypso®

O sistema de localização Calypso® 4D consiste em um transponder (s) sem fio, um console, um sistema de rastreamento óptico, uma matriz eletromagnética (*array*) e uma estação de rastreamento (Figura 11 e Figura 12). O *Beacon* de superfície é composto

por dois transponders ($1,85 \times 8,00$ mm) em formato de L, um com alta frequência e outro com frequência intermediária (Figura 13), sendo que eles não possuem conexão externa ou fonte de energia embutida (SYSTEMS, 2013a).

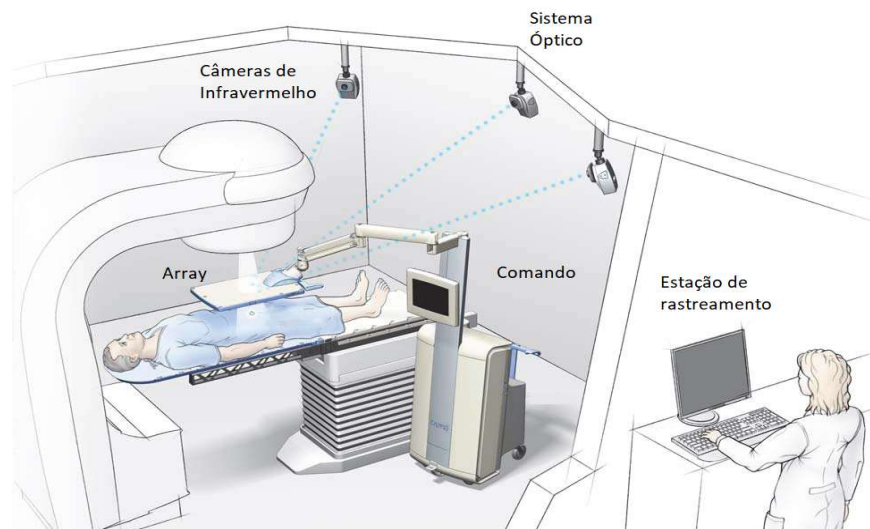


Figura 11. Componentes do Sistema Calypso® e acessórios.

Fonte: Adaptado de Varian (2013).

Um *array* magnético corrente alternada (Figura 12) é posicionado sobre a paciente e os transponders são excitados individualmente em frequências ressonantes únicas (variam de 300 a 500 kHz) por campos magnéticos de corrente alternada não ionizantes gerados pelas bobinas emisoras do *array* (MATE, KRAG, *et al.*, 2004). Cada transponder é excitado e emite um campo magnético em sua frequência única em relação ao outro transponder. Os sensores na matriz medem a força do campo magnético de cada transponder e identificam a ressonância exata de cada transponder individualmente para o *software* do sistema. Este interpreta o formato desses campos para identificar com precisão a localização de cada transponder.

O local de destino é transformado a partir do sistema de coordenadas do *array* para o sistema de coordenadas da sala (previamente calibrado no sistema). A informação da posição é exibida simultaneamente e atualizada na sala de tratamento e na estação de rastreamento na sala de comando.

Após identificar as frequências de excitação e a posição dos transponders que estão sendo utilizados, as bobinas emisoras irão gerar as frequências específicas de cada um em intervalos regulares e as 32 bobinas receptoras irão monitorar continuamente para que o *software* determine a posição espacial 3D dos transponders com precisão de 0,5mm

(MATE, KRAG, *et al.*, 2004). A localização do isocentro de tratamento é calculada no quadro de referência de coordenadas do *array*.

A posição do *array* em relação ao isocentro da máquina é estabelecida com ajuda das três câmeras de infravermelho que detectam os nove alvos ópticos que ficam acima do painel do *array*, determinando, assim, a localização do *array* em relação ao isocentro da máquina.

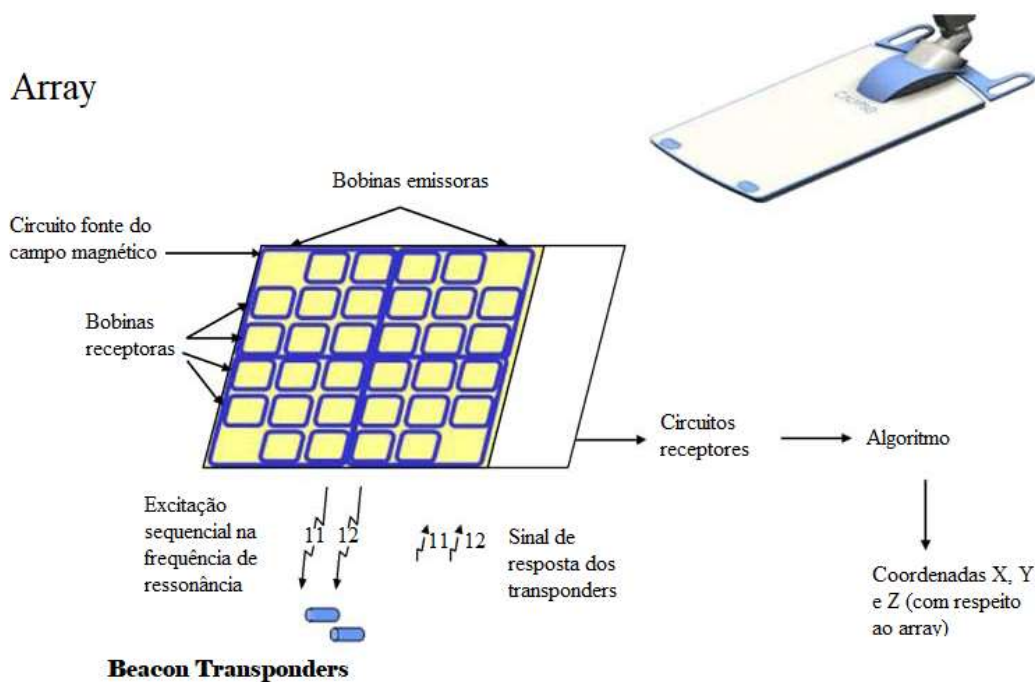


Figura 12. Componentes do *Array* e fonte externa.

Fonte: Adaptado de MATE, *et al.* (2004).

Vários estudos utilizando o sistema Calypso® com *Beacon* de tecidos moles são encontrados, WILLOUGHBY, LEHMANN, *et al.*, 2012, BELL, EADE, *et al.*, 2017, HAMILTON, MCKENZIE, *et al.*, 2017, KUPELIAN, WILLOUGHBY, *et al.*, 2007, ZHAO, Hui, SARKAR, *et al.*, 2019. Eles comprovam a precisão estática bem como a precisão no rastreamento em tempo real utilizando os três transponders, e, normalmente, são utilizados no implante de próstata. Já para o *Beacon* de superfície, poucos estudos foram encontrados para validar sua precisão, reprodutibilidade e funcionamento (BELANGER, SALEH, *et al.*, 2016, KATHPAL, TINNEL, *et al.*, 2016).

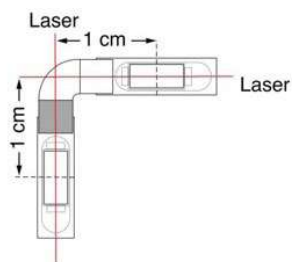


Figura 13. Diagrama esquemático que mostra o design do *Beacon* de Superfície do sistema Calypso®.

Fonte: Varian (2013).

Para o tratamento com DIBH, o *Beacon* é colocado sobre o esterno da paciente (Figura 14) e ela é instruída a respirar voluntariamente até a marcação feita no momento da simulação. Após a imagem de localização, são realizados os devidos ajustes na mesa para que o posicionamento fique igual ao da tomografia e, então, é adquirida a posição de referência na estação de rastreamento do Calypso® que fica na sala de controle (Figura 15). Ao iniciar o tratamento, o acelerador linear acionará automaticamente a retenção do feixe se a respiração da paciente ficar fora dos limites de rastreamento. Como se pode ver na Figura 15, a interrupção do feixe é demonstrada na ausência da faixa cinza (indicador de radiação). Isso assegura que a paciente receberá a radiação apenas no momento da DIBH.

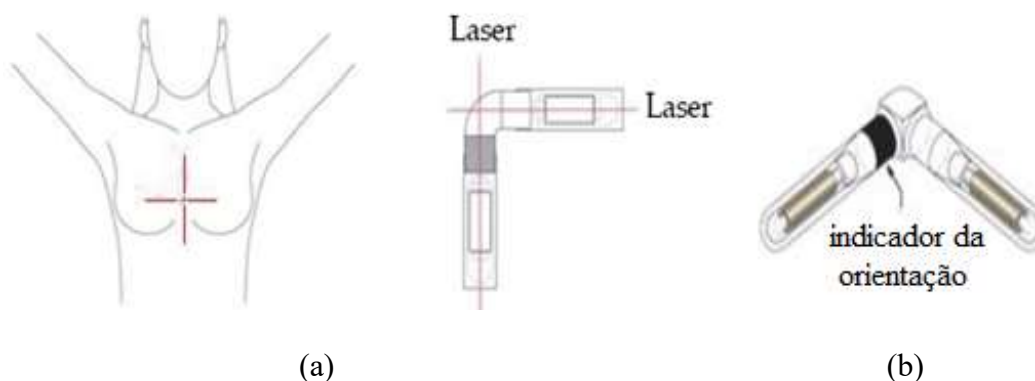


Figura 14. (a) Posicionamento do *Beacon* de superfície para tratamento com Calypso® (b) Indicação da orientação o *Beacon*.

Fonte: Adaptado de Varian (2013).

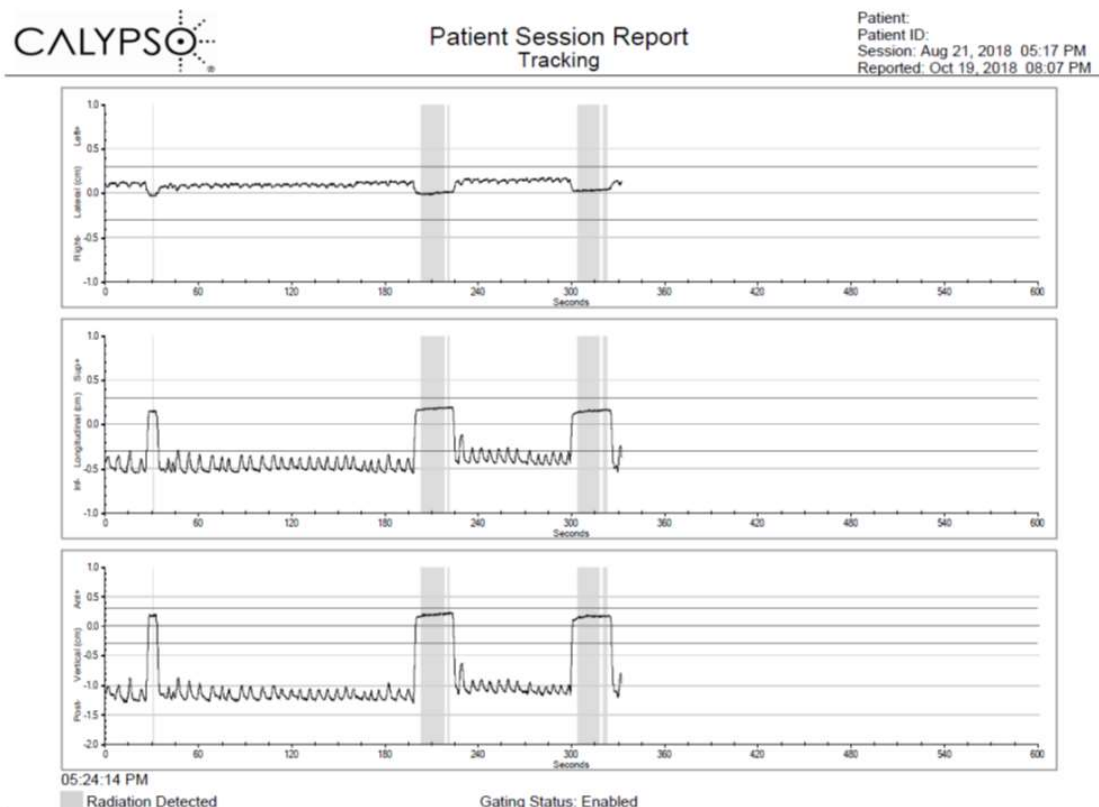


Figura 15. Curva respiratória para tratamento em DIBH do Sistema Calypso® com *Beacon* de superfície.

2.3 Controle de Qualidade

Como visto anteriormente, existem diversas técnicas para melhorar a precisão do tratamento de radioterapia. Essas podem utilizar radiação ionizante, como o EPID e o CBCT. Existem, também, técnicas que auxiliam no posicionamento e rastreamento em tempo real do paciente sem utilizar a radiação ionizante. São elas: infravermelho, sensor óptico, espirometria e as tecnologias baseadas em radiofrequência (RF).

À medida que esses sistemas de localização e posicionamento de paciente que não utilizam radiação tornaram-se componentes importantes dentro do processo do tratamento de teleterapia, viu-se a necessidade de implementar um protocolo de garantia da qualidade desses sistemas. Isso porque apenas a operação e o uso adequado desses equipamentos garantem que a distribuição da dose pretendida seja realmente aquela entregue ao paciente.

2.3.1 Task Group - TG

A Associação Americana de Físicos em Medicina (*American Association of Physicists in Medicine - AAPM*) publicou diretrizes de controle de qualidade para os equipamentos de controle de movimento respiratório. Estas diretrizes podem ser encontradas nos relatórios dos *Task Group* (TG) 76 (KEALL, *et al.*, 2006), 142 (KLEIN, *et al.*, 2015), e 147 (WILLOUGHBY, *et al.*, 2012). O relatório TG-76 explica a importância de testes frequentes não apenas pela função do dispositivo de gerenciamento de movimento respiratório, mas também pela precisão do dispositivo durante a comunicação com o acelerador linear ou com a tomografia computadorizada. No TG-142, Klein *et al.* sugeriu que o gerenciamento do movimento respiratório por fase e amplitude deve ser testado quanto à funcionalidade e a precisão temporal, sendo que essa deve estar dentro de 100 ms do valor esperado. No TG-147, foram fornecidas informações mais detalhadas por Willoughby *et al.* para o teste da integração dos aceleradores lineares com os equipamentos de rastreamento do movimento, da reprodutibilidade espacial, do desvio térmico, da precisão de localização estática, da precisão de localização dinâmica e da avaliação recomendada pelo fornecedor.

Os procedimentos de controle de qualidade, apresentados no *TASK GROUP 147* – TG-147 (WILLOUGHBY, LEHMANN, *et al.*, 2012), são projetados para atender atualmente sistemas disponíveis e fornece informações para se adaptar aos novos sistemas à medida que se tornam acessíveis. No TG-147, são analisados conceitos, aplicações clínicas e garantia de qualidade para posicionamento, localização e compensação de movimento das tecnologias que não fazem uso de radiação, como câmeras de vídeo e infravermelho, sistemas que analisam a superfície do paciente e rastreamento por radiofrequência.

Por ser um dos mais utilizados para o tratamento em *breath-hold* (VUONG, GARG, *et al.*, 2018), e por fazer parte do TG147 juntamente com o sistema Calypso®, o sistema RPM foi escolhido nesse trabalho como o sistema padrão de comparação. Ele será utilizado para avaliar, comparativamente, a eficácia da técnica DIBH com Calypso® de superfície, segundo a reprodutibilidade espacial, a precisão na localização estática, a precisão na localização dinâmica e a entrega de dose.

2.3.2 Quasar

Muitos testes de garantia da qualidade dos equipamentos de gerenciamento do movimento, como os sistemas Calypso® e RPM, descritos nos TG76, 142 e 147, sugerem utilizar objetos simuladores 4D com movimentos que simulam os padrões respiratórios. Nesse estudo, o Quasar foi o objeto simulador 4D escolhido por ser o disponível na clínica.

O objeto simulador de movimento respiratório Quasar (Figura 16) é um simulador de respiração programável utilizado para realizar teste de garantia da qualidade em sistema de radioterapia. Ele é capaz não apenas de produzir movimento senoidal em amplitudes variáveis (até ± 20 mm), mas também de reproduzir formas de onda de respiração gravadas do paciente (de amplitudes até ± 15 mm). A resolução (quão fina é o movimento) do objeto simulador é controlada por um codificador óptico interno. Além disso, o simulador produz medições de posição com uma resolução de $\pm 0,01$ mm a uma taxa de amostragem de 100 Hz. A posição e a resolução temporal da medição da posição do codificador do Quasar são aproximadamente $\pm 1 \times 10^{-2}$ mm e $\pm 5 \times 10^{-3}$ s, respectivamente. Essa resolução é maior que a dos sistemas Calypso® e RPM, o que permite que as curvas reproduzidas pelo Quasar seja usada como a verdade fundamental e o desvio de movimento do *Beacon* e do bloco refletor podem ser calculados (BELANGER, *et al.*, 2016).



Figura 16. Objeto simulador Quasar.

2.3.3 Câmara de Ionização

Detectores de radiação convertem energia da radiação em energia elétrica. O sinal elétrico de um detector quando irradiado é medido por um eletrômetro conectado ao detector. Pela aplicação de um fator de calibração específico (exemplo Gy/C), o sinal do detector é relacionado com o valor da dose de radiação. Fatores de correção, dependendo das características dos detectores e da qualidade do feixe, devem ser utilizados. (ANDREO, *et al.*, 2006).

A câmara de ionização basicamente consiste em um volume de gás entre dois eletrodos conectados à alta tensão. Essa tensão é alta o suficiente para garantir que todos os pares de íons produzidos pela radiação incidente é coletada e baixa o suficiente para evitar qualquer produção secundária de pares de íons pelo movimento dos pares de íons primários. No volume de gás, os pares de íons (portadores de cargas positiva e negativa), criados pela radiação, são atraídos pelo eletrodo criando assim uma corrente que pode ser medida por um eletrômetro (SECO, *et al.*, 2014).

Para escolher uma câmara de ionização cilíndrica, deve-se saber primeiro qual a finalidade do seu uso, se será utilizada como instrumento de referência (calibrado em um laboratório padrão e usado para calibração de feixes de radiação) ou, se será utilizada como um instrumento de campo (calibração cruzada contra uma câmara de referência, normalmente usada para medições de rotina). As câmaras de ionização com paredes de grafite geralmente apresentam melhores resultados a longo prazo, possuem estabilidade e resposta mais uniforme que as câmaras com paredes plásticas; no entanto, estes últimos são mais robustos e, portanto, mais adequados para medições de rotina (ANDREO, *et al.*, 2006).

A câmara de ionização utilizada nesse projeto é do tipo Farmer (FC65-P, IBA) e tem como finalidade mensurar a dose entregue durante a simulação de um tratamento em um objeto simulador. As câmaras de ionização do tipo Farmer destinam-se à dosimetria absoluta dos feixes de fótons e elétrons nas taxas de dose utilizadas no tratamento de teleterapia. Além disso, quando essas câmaras são calibradas de acordo, podem ser usadas para medir as quantidades de dose absorvida na água, dose absorvida no ar, kerma no ar ou exposição ao ar, dependendo do tipo e qualidade da radiação e do código de prática relevante (“For Relative and Absolute Dosimetry”, 2019).

3. METODOLOGIA

Foram conduzidas duas etapas de desenvolvimento. Na primeira, um estudo experimental, o DIBH com Calypso® de superfície foi comparado ao sistema RPM através do uso de objetos simuladores. Foi avaliado o desvio térmico, a reprodutibilidade espacial, a precisão na localização estática, a precisão na localização dinâmica e a entrega de dose.

A segunda etapa, trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes com câncer de mama esquerda que trataram com a técnica DIBH e Calypso® de superfície no acelerador TrueBeam®. Foram avaliados os erros inter e intra-fração através das imagens de onze pacientes.

Na etapa 1, o resultado do estudo experimental da comparação entre a reprodutibilidade e a precisão da técnica DIBH com Calypso® de superfície em relação à da RPM trará uma maior segurança para pacientes com câncer de mama esquerda com Calypso®, uma vez que a técnica RPM já é bem aceita e amplamente utilizada para esse tipo de tratamento (LATTY, *et al.*, 2015).

Na etapa 2, a avaliação dos erros inter- e intra-fração possibilitará analisar se o *beacon* de superfície é um bom substituto para o movimento do arco costal das pacientes. A seguir, são descritos os procedimentos utilizados em cada etapa.

A Tabela 3 contém a metodologia utilizada em cada etapa. A seguir, cada uma delas são descritas com mais detalhes.

Tabela 3. Metodologia utilizada

ETAPA 1 - Reprodutibilidade e a precisão da DIBH com Calypso® de superfície	
Teste	Resumo da metodologia utilizada
Desvio térmico	1) As câmeras dos sistemas Calypso® e RPM foram desligadas e as medições da amplitude média da curva realizadas imediatamente após elas serem religadas (Tempo total: 100 minutos) Observação: utilizou-se o objeto simulador Quasar reproduzindo uma curva de <i>breath-hold</i> específica de paciente.
Reprodutibilidade	1) Logo após o teste de desvio térmico, os sistemas foram testados quanto a reprodutibilidade por um tempo total de 40min; 2) A cada 10min, os sistemas monitoravam a curva por 3 vezes e a amplitude média de cada curva era registrada. Observação: utilizou-se o objeto simulador Quasar reproduzindo uma curva de <i>breath-hold</i> específica de paciente.
Teste de precisão estática	1) Medidas da detecção da posição do <i>beacon</i> e do bloco refletor em todas as direções (laterais, longitudinais e verticais) foram realizadas; 2) As medidas obtidas foram verificadas a partir de distâncias conhecidas do isocentro do TrueBeam e da posição de referência da mesa.
Teste de precisão de localização dinâmica	1) Uma curva senoidal nas posições -1, 0 e 1, nas direções lateral, longitudinal e vertical foi reproduzida no Quasar; 2) Quantificado o desvio em cada posição por duas medidas de 15min
Teste de ponta-a-ponta	1) O Quasar foi tomografado e planejado no momento da DIBH de 6 curvas específicas de paciente; 2) A entrega da dose no acelerador linear foi realizada com a câmara de ionização se movimentando e a radiação sendo liberada no momento da DIBH. Os limites de rastreamento ($\pm 0,3\text{cm}$) foram obedecidos para os 6 planejamentos; 3) As doses foram comparadas com as doses do Quasar estático não rastreado, com a câmara de ionização na posição da DIBH de cada curva.
ETAPA 2 - Estudo retrospectivo de imagens de pacientes com câncer de mama esquerda que trataram com a técnica DIBH e o sistema Calypso®.	
Teste	Resumo da metodologia utilizada
Erros inter-fração	1) Foram avaliadas imagens de mulheres com câncer de mama esquerda tratadas com a técnica DIBH e o sistema Calypso® de uma clínica (Período: março de 2018 e julho de 2019) 2) Determinação do erro médio total, do erro sistemático e do erro aleatório: análise de imagens pré-tratamento, utilizando com respeito a média de erro total para todas as pacientes e todas as frações
Erros intra-fração	Avaliação da amplitude de deslocamento do arco costal nas imagens dinâmicas realizadas durante os campos de tratamento (interno e externo), de todas as pacientes e de todas as frações

3.1 Etapa 1: Avaliação da técnica DIBH com Calypso® em objetos simuladores

3.1.1 Controle de Qualidade pré-teste.

Antes da realização dos testes, deve-se seguir as diretrizes de controle de qualidade do TG142 para garantir que a indicação da posição da mesa de tratamento e isocentro do acelerador estejam dentro do limite exigidos no protocolo. Os valores da posição da mesa foram utilizados como referência de posição no teste de precisão na localização estática. E os sistemas RPM e Calypso® foram previamente calibrados quanto a posição do isocentro do acelerador linear TrueBeam® seguindo as indicações e recomendações dos fabricantes.

3.1.2 Procedimentos para a coleta de dados.

3.1.2.1 Desvio térmico e reprodutibilidade espacial

As câmeras que são utilizadas para monitoração dos pacientes estão suscetíveis a variações em suas características de operação ao longo do tempo. Essas variações podem ser logo após serem ligadas, no momento do aquecimento do sistema, no desvio térmico, ou, ao longo do processo de detecção.

Para avaliar o desvio térmico dos sistemas Calypso® e RPM, foi utilizada uma curva DIBH característica de paciente com câncer de mama esquerda tratada com Calypso® e simulado com o objeto simulador Quasar na posição de deslocamento vertical (Figura 17).

Logo após ligar as câmeras dos dois sistemas, no momento da DIBH, os dois sistemas foram configurados como sendo a posição zero (Figura 18). Nos primeiros 10 min a curva característica do paciente foi reproduzida a cada 2 min e seu valor registrado segundo a segundo. Após esse intervalo de tempo a curva foi reproduzida e registrada a cada 10 min. Esse procedimento foi repetido por 100 min.

Seguindo a mesma configuração para a medida do desvio térmico, foi medida a reprodutibilidade dos sistemas Calypso® e RPM. A cada 10 minutos, a curva característica da paciente (Uma das curvas, curva 1, retirada do sistema RPM que foi utilizado na simulação) foi reproduzida três vezes, tentando simular a quantidade mínima necessária que a paciente precisa realizar a inspiração profunda durante o tratamento com a técnica DIBH com Calypso®. Esse procedimento foi repetido por 40 minutos. Entre

cada medida, o *array* do sistema Calypso® foi reposicionado dentro das tolerâncias do fabricante, ± 5 mm e $\pm 2^\circ$, e o sistema de detecção do RPM foi reiniciado. A posição do Quasar não foi alterada entre as medidas.

Não foi possível ter acesso aos dados brutos das curvas dos sistemas Calypso® e RPM, portanto, para determinar o valor médio da amplitude durante a DIBH foi utilizada uma câmera filmadora e as curvas levantadas manualmente.

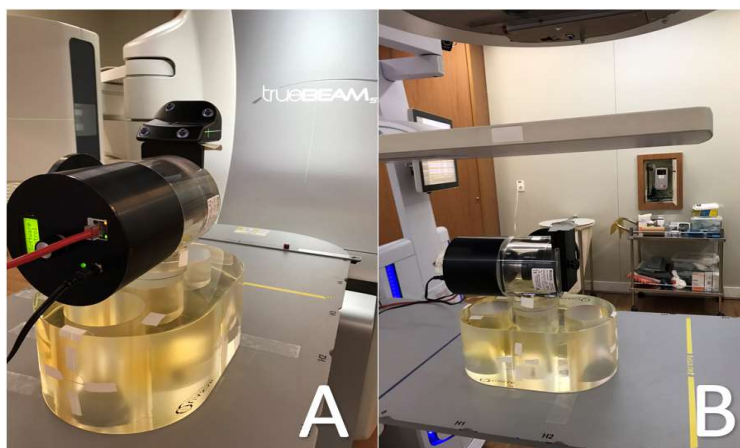


Figura 17. Configuração do objeto simulador Quasar para os testes de desvio térmico e reprodutibilidade, para o bloco refletor do RPM (A) e para o *beacon* do sistema Calypso® (B).

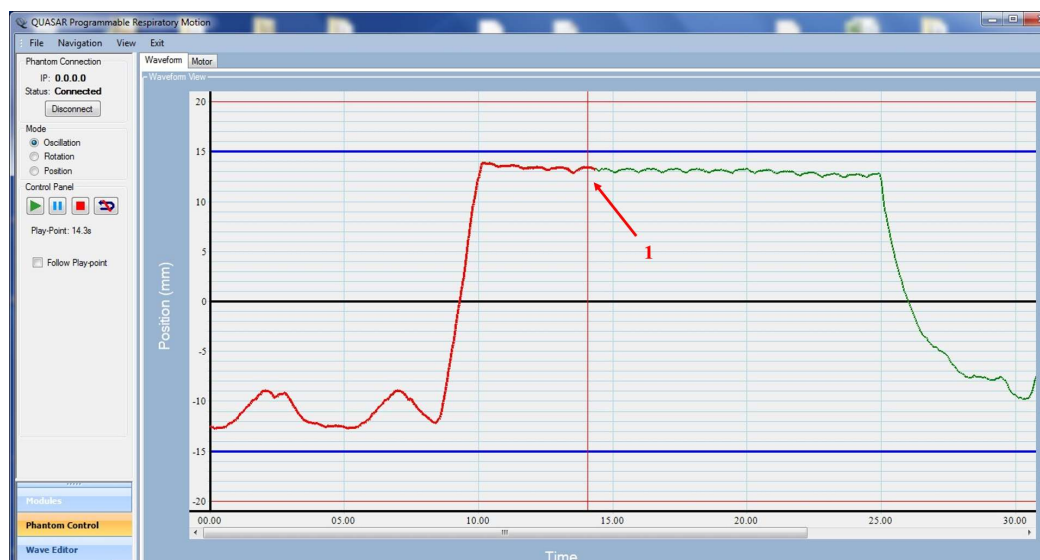


Figura 18. Curva característica de paciente em *breath-hold* utilizada para o teste de desvio térmico e reprodutibilidade.

Nota: (1) Posição que os sistemas Calypso® e RPM foram zerados.

3.1.2.2 Precisão na localização estática

Dependendo do tipo de tratamento, o sistema de verificação pode não estar localizado no isocentro de tratamento. Por isso, torna-se necessário avaliar a precisão na localização em um intervalo clínico que cubra todas as mudanças esperadas no sistema.

Em um tratamento de mama, por exemplo, o deslocamento do isocentro dos campos tangentes da mama para o isocentro supraclavicular pode ter cerca de 10 cm, enquanto em outras pacientes, o sistema de verificação pode estar alinhado ao isocentro de tratamento dentro de 3 cm.

Para as medidas da localização estática foi realizada uma imagem de tomografia computadorizada do *Beacon* no tomógrafo SOMATOM Definition AS (Siemens, Alemanha) com cortes de 1mm. O *Beacon* foi posicionado no centro de uma placa graduada conforme Figura 19a. A imagem foi importada no sistema de planejamento Eclipse (Varian) e, utilizando a ferramenta de identificação do *Beacon*, foi determinada a posição dos transponders. (A ferramenta de identificação automática do *Beacon* está identificada na Figura 19b).

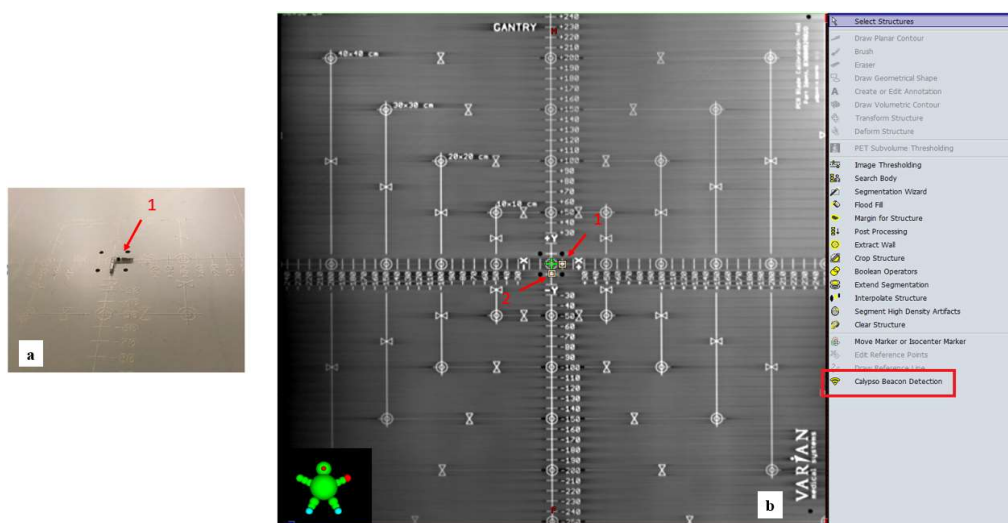


Figura 19. (a) Posicionamento do *Beacon* na imagem de tomografia computadorizada. 1: Faixa preta para auxiliar no posicionamento (b) Ferramenta de identificação automática do *Beacon* do Sistema Eclipse (*Calypso® Beacon Detection*), 1: posição do primeiro transponder e 2: posição do Segundo transponder.

As referências do isocentro e dos transponders foram, posteriormente, inseridas no sistema *Calypso®*. Esse procedimento para o *Calypso®* é necessário porque o sistema precisa primeiro identificar as frequências específicas do *Beacon*, bem como as

localizações dos transponders em relação ao isocentro, e, esse procedimento só é habilitado quando existe um paciente teste criado.

Para o Sistema RPM, esse procedimento não se fez necessário porque existe uma ferramenta no modo de serviço capaz de identificar a posição do bloco refletor (Figura 20).

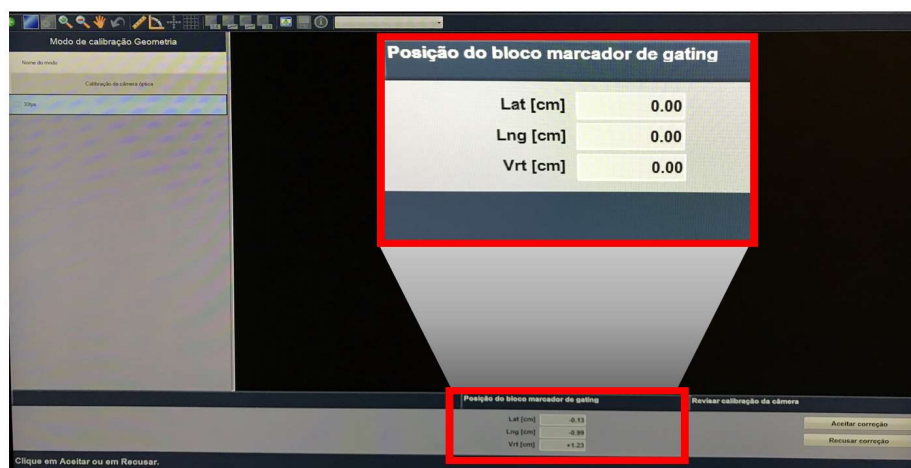


Figura 20. Tela de indicação do isocentro do RPM no modo de serviço do acelerador linear TrueBeam®.

O *beacon* e o bloco refletor foram colocados no isocentro do acelerador linear TrueBeam®. Utilizando os lasers e a posição da mesa de tratamento, o *beacon* foi movido nas seguintes direções em relação ao isocentro: esquerda e direita (posição lateral X), em direção ao acelerador e se afastando do acelerador (posição longitudinal Y), para cima e para baixo (posição vertical Z). Para cada uma das direções, o *Beacon* foi movido 0.2 cm, 0.5 cm, 1 cm, 5 cm, 7 cm e 10 cm, e com o sistema de localização foi levado de volta ao isocentro. O valor da posição final da mesa foi anotado. Cada teste foi repetido duas vezes para reduzir a incerteza aleatória. O mesmo procedimento de medida foi aplicado para o bloco refletor. A Figura 21 mostra a posição do *Beacon* e do bloco refletor no momento das medidas.

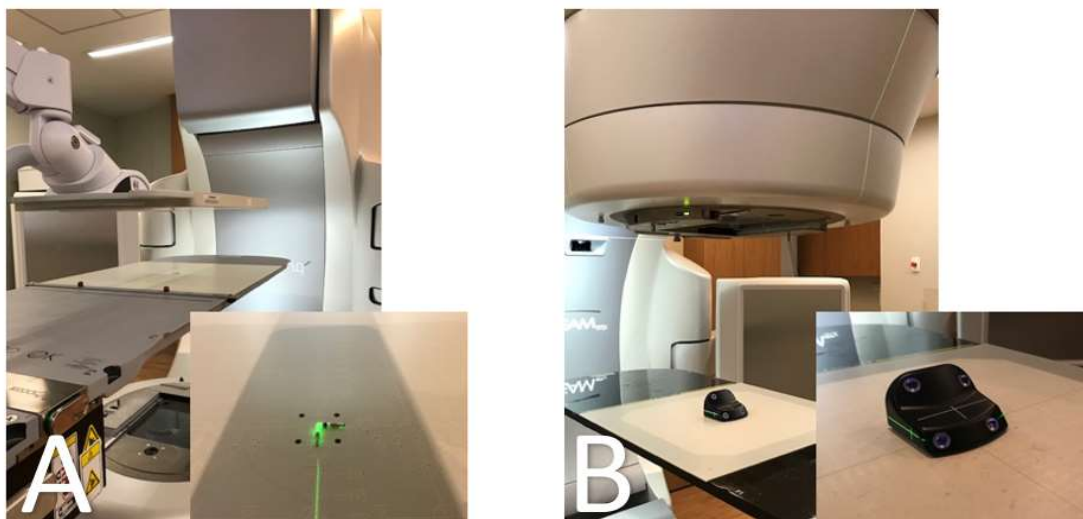


Figura 21. Posicionamento do *Beacon* (A) e do bloco refletor (B) para a realização do teste de precisão da localização estática.

3.1.2.3 Precisão na localização dinâmica

Para os sistemas de localização de rastreamento de pacientes em tempo real, é importante avaliar se as indicações de movimento são temporal e espacialmente precisas. Essa verificação é feita em duas etapas. A primeira, trata-se da precisão espacial dinâmica, e a segunda, da entrega dinâmica de radiação.

Precisão espacial dinâmica

Para realizar a medida espacial de maneira dinâmica, no software Quasar, foi programada uma curva de padrão sinusoidal de 1 cm, posições 1 cm, 0 cm e -1 cm, e, em cada posição a curva ficava por 5s para ser possível registrar a medida (Figura 22).

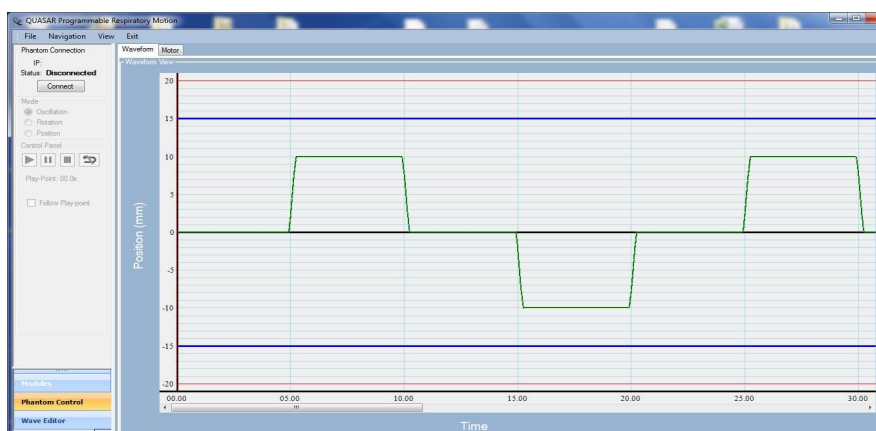


Figura 22. Curva sinusoidal criada no programa Quasar para o teste de precisão espacial dinâmica.

A curva sinusoidal foi enviada para o objeto simulador Quasar para movimentar o braço de movimento linear nas posições programadas anteriormente, 0, 1 cm e -1 cm. O *Beacon* e o bloco refletor do RPM foram colocados sobre o braço de movimento linear.

Para que todas as direções de medições fossem testadas, o Quasar foi colocado de três maneiras diferentes em relação ao isocentro do acelerador linear de modo que a curva de padrão sinusoidal movimentasse o braço nas direções, lateral, longitudinal e vertical (Figura 23).

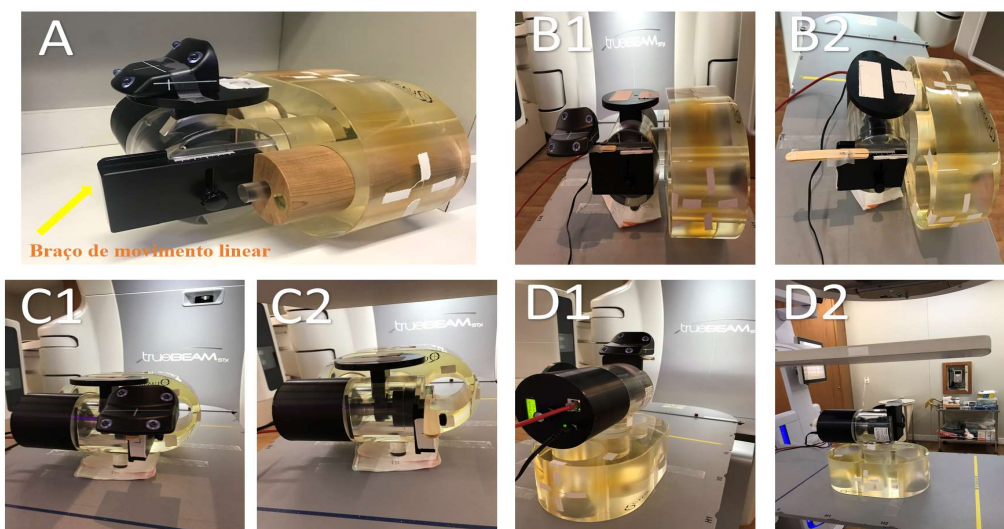


Figura 23. Posicionamento do bloco refletor e do *beacon* sobre o braço de movimento linear para as medidas da precisão espacial dinâmica.

Nota: A) Braço de movimento linear do Quasar; B1 e B2) Configuração para o movimento na direção lateral (direção X positivo e X negativo em relação ao acelerador linear); C1 e C2) Configuração para o movimento na direção longitudinal (direção Y positivo e Y negativo em relação ao acelerador linear); e, D1 e D2) Configuração para o movimento na direção vertical (direção Z positivo e Z negativo em relação ao acelerador linear).

As posições programadas no objeto simulador Quasar e as localizações medidas pelo Sistema Calypso® e pelo Sistema RPM foram registradas durante 15 min e por duas vezes a fim de reduzir a incerteza aleatória. Esse tempo de rastreamento de 15 min foi escolhido por ser o tempo necessário para tratar uma paciente de mama em DIBH com o Calypso®.

Entrega dinâmica de radiação com curvas respiratórias reais (teste ponta-a-ponta)

Para os testes, foi utilizado o objeto simulador Quasar, com o *Beacon* e com o Bloco refletor sobre a plataforma que simula o movimento da parede torácica e a câmara de ionização tipo Farmer (IBA) dentro do cilindro que simula o pulmão (Figura 24).

Seis arquivos respiratórios de pacientes que trataram mama esquerda com Calypso®, previamente gravados no sistema do RPM do tomógrafo, foram inseridos no programa do objeto simulador Quasar para simular tratamentos reais de DIBH.

Para cada padrão respiratório e no momento da DIBH, foi realizada uma imagem tomográfica com cortes de 1mm do Quasar, baseado na configuração descrita na Figura 24A. Essas imagens também são feitas para as pacientes de mama esquerda que tratam *breath-hold* e utilizam o *beacon* de superfície.

No sistema de planejamento Eclipse, foi definido o isocentro, a posição do *beacon* e simulado um tratamento hipofracionado de mama esquerda com planejamento 3D, energia 6MV, *gantry* nas posições 330° e 150°, para cada uma das seis imagens tomográficas (Figura 25).

Para a medida de dose, foi utilizada a câmara de ionização, que se movimentava no sentido longitudinal do Quasar, contrário ao movimento do suporte da parede torácica (Figura 24B).

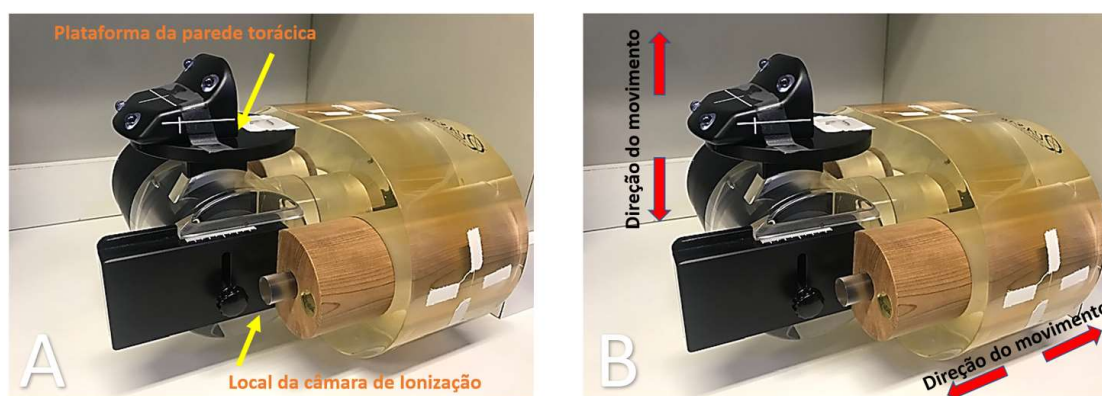


Figura 24. A) Configuração do Quasar para as medidas de dose com as curvas específicas do paciente, o *beacon* e o bloco refletor sobre a plataforma. B) Direção do movimento da plataforma que simula a parede torácica e do pulmão com o suporte da câmara de ionização.

O Quasar foi posicionado no acelerador linear TrueBeam® no isocentro planejado no sistema Eclipse (Figura 26). Com a curva 1, a câmara foi levada até a posição de DIBH, e irradiada com dose de 267cGy, campo assimétrico de 14,3cm em x 7,2 cm em y, *gantry* na posição 0° e energia de 6MV para determinar a dose de calibração. Com as seis curvas, foram entregues as doses planejadas de três maneiras diferentes: (i) na primeira, a câmara de ionização foi levada até a posição DIBH e permaneceu estática durante toda a entrega da dose; (ii) na segunda, foi utilizado o sistema Calypso® para monitorar o padrão respiratório e entregar a dose apenas na parte DIBH da curva; (iii) na terceira, foi utilizado o sistema RPM para monitorar a respiração, e como no Calypso®, entregar a dose planejada apenas no momento da DIBH. Todas as medidas foram realizadas três vezes.

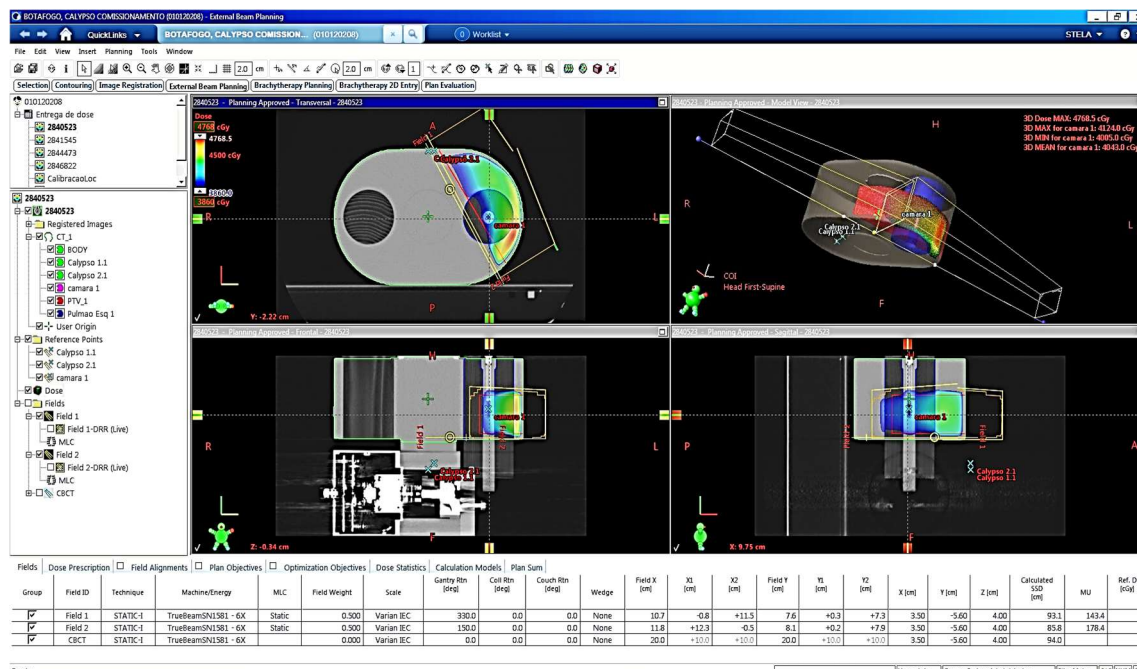


Figura 25. Simulação de um planejamento 3D de mama no objeto simulador Quasar na posição DIBH de uma curva específica de paciente.



Figura 26. Posicionamento do objeto simulador Quasar para a medida de dose no teste ponta-a-ponta para seis diferentes curvas específicas de paciente.

3.1.3 Análise de dados

Será realizada uma análise descritiva, onde serão apresentados os dados de observação por meio de tabelas, gráficos e medidas.

Para determinar se os valores obtidos nos testes para o sistema Calypso® têm alguma divergência dos valores obtidos para o sistema RPM, será utilizado o intervalo de confiança para a diferença das médias, ao nível de 95%.

3.2 Etapa 2: Avaliação da técnica DIBH com Calypso® nas pacientes com câncer de mama esquerda

3.2.1 Procedimentos para a coleta de dados

3.2.1.1 Erros inter- e intra- fração sofridos pelas pacientes com câncer de mama esquerda tratadas com Calypso®

Para a coleta de dados, utilizou-se as informações obtidas de uma clínica situada na cidade do Rio de Janeiro, RJ. O projeto de pesquisa está incluído no projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa parecer número 1.971.435.

Foram selecionadas todas as pacientes com câncer de mama esquerda submetidas ao tratamento hipofracionado de teleterapia no acelerador linear TrueBeam® com o Sistema Calypso® de Superfície utilizando a técnica BIDH no período de março de 2018 a Julho de 2019. Foram excluídas as pacientes que receberam tratamento convencional, as pacientes que foram submetidas ao reforço adicional (*boost*) e as pacientes que foram tratadas com técnicas diferente da técnica 3D. As pacientes com reforço adicional e as que trataram com técnicas diferente da técnica 3D foram excluídas porque, para analisar o movimento intra-fração, foi utilizada a imagem dinâmica gerada com o EPID. Essa imagem só é possível ser realizada para determinados ângulos do acelerador e para campos não modulados, não abrangendo o range utilizado pelo reforço e nem a modulação encontrada em um tratamento de IMRT e VMAT.

A seguir são descritos os processos de simulação, planejamento e tratamento das pacientes com câncer de mama tratadas no TrueBeam® com Calypso® utilizando a técnica DIBH.

Simulação

Todas as pacientes foram simuladas no tomógrafo em decúbito dorsal, braços acima da cabeça no suporte de tórax. O *Beacon* foi colocado no externo ou sobre a mama esquerda. Para a imagem tomográfica em *breath-hold*, foi utilizado cortes de 1mm.

Planejamento

No sistema de planejamento Eclipse, as posições do isocentro e dos *Beacons* foram determinadas e para a distribuição de dose utilizou-se a técnica 3D modulada com campos tangentes, interno e externo.

Tratamento

As pacientes foram posicionadas nas marcações da tomografia com a ajuda dos lasers e posteriormente deslocada para o isocentro. Com o Sistema Calypso® as frequências do *Beacon* são associadas e o padrão respiratório em DIBH rastreado. Antes de realizar o tratamento, são realizadas imagens com o campo da tangente interna e, se necessário, a mesa do tratamento é deslocada até a paciente chegar no mesmo posicionamento da tomografia. Em cada campo do tratamento são adquiridas imagens em modo contínuo com o EPID.

Retrospectivamente, utilizando o *Software ARIA* no modo *Offline Review*, retirou-se os dados dos deslocamentos nas direções, lateral, longitudinal e vertical, realizados com as imagens pré-tratamento de todas as pacientes e de todas as frações. Em todas as imagens dinâmicas, de cada campo, de cada fração e de todas as pacientes, foram medidos o deslocamento máximo em três posições da costela na região do isocentro, 3 cm acima e 3 cm abaixo (Figura 27).

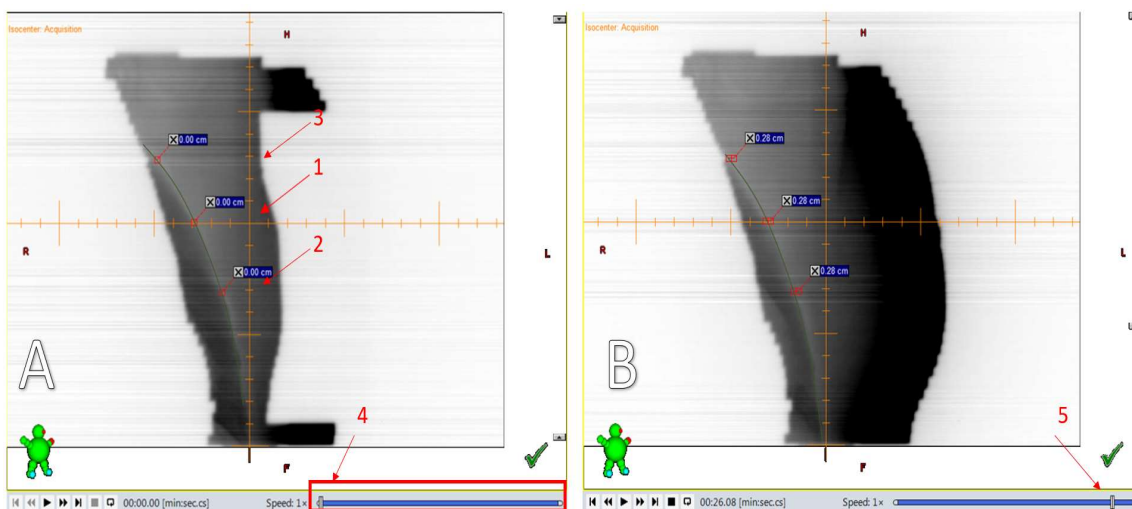


Figura 27. Imagem de uma paciente utilizada na medida dos deslocamentos dos arcos costais (linha verde) nas imagens dinâmicas do EPID.

Notas: (A) Diferença entre a posição inicial dos arcos costais e (B) posição de maior movimentação. 1) Isocentro, 2) medida 3 cm abaixo do isocentro, 3) medida 3 cm acima do isocentro, 4) Indicação inicial dos quadros da imagem dinâmica e 5) Indicação do tempo em que o arco costal apresentou o maior deslocamento dentro do campo.

3.2.2 Análise de dados

3.2.2.1 Erros inter- e intra- fração sofridos pelas pacientes com câncer de mama esquerda tratadas com Calypso®

O erro de configuração entre as frações, após a correção das imagens pré-tratamento com o EPID, foi quantificado quanto ao erro médio geral da amostra (M), erros sistemáticos (Σ), e erros randômicos (σ), demonstrados nas equações 1, 2 e 3, respectivamente. Os erros foram quantificados nas direções, lateral (X), longitudinal (Y) e vertical (Z) (van HERK, 2004).

Essas quantificações representam a precisão geral do tratamento, incluindo incertezas no procedimento de configuração do IGRT, a reprodutibilidade no procedimento da monitoração da respiração para a realização das imagens e imprecisões técnicas.

Erro médio geral da amostra (M):

$$M = \frac{\Sigma m_i}{\text{número de pacientes}} \quad \text{Equação 1}$$

onde, $m_i = \frac{\text{erro por fração}}{\text{número de frações}}$.

Erro sistemático (Σ), é o desvio padrão das médias dos erros individuais dos pacientes:

$$\Sigma = \sqrt{\frac{\Sigma(m_i - M)^2}{\text{número de pacientes}}} \quad \text{Equação 2}$$

Erro randômico (σ), raiz quadrada da média quadrática dos desvios padrão (SD) dos erros individuais dos pacientes:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma(SD_i)^2}{\text{número de pacientes}}} \quad \text{Equação 3}$$

No cálculo da margem do PTV, para que a dose mínima no CTV seja de 95% em 90% dos pacientes utilizou-se a fórmula de van Herk para as três direções, lateral, longitudinal e vertical: $2,5 \Sigma + 0,7 \sigma$ (van Herk, *et al.*, 2000).

O deslocamento intra-fração será analisado quanto à amplitude de deslocamento (a diferença entre a posição inicial e o deslocamento máximo) do arco costal durante a o

tratamento em todos os campos, frações e pacientes. Essa análise visa descrever o movimento interno do arco costal e conseqüentemente da mama esquerda (volume alvo) durante o *breath-hold*, isto é, a estabilidade e a precisão do tratamento DIBH com Calypso®.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Etapa 1: Avaliação da técnica DIBH com Calypso® em objetos simuladores

4.1.1 Desvio térmico e reprodutibilidade espacial

A Figura 28 representa graficamente o desvio térmico, medido pela amplitude média da curva específica de paciente no momento da DIBH (curva 1), desde o momento que a câmera infravermelha é ligada até o tempo de 100 min.

Observou-se que a diferença da média entre o primeiro 30min e o segundo 30 min da posição de detecção do *beacon* e do bloco refletor pelos sistemas Calypso® e RPM, derivam $-0,001 \pm 0,001$ mm e $0,001 \pm 0,001$ mm, respectivamente. Esses desvios térmicos são considerados pequenos, pois estão abaixo da precisão do objeto simulador Quasar, estimada em $\pm 0,1$ mm. Também podem ser considerados clinicamente irrelevante, por ser bem menor que a margem de planejamento utilizada (0,5 cm). Apesar dos desvios serem bem pequenos é recomendável esperar os sistemas estabilizarem antes de realizar qualquer calibração ou medida. A duração e magnitude dessa instabilidade inicial são dependentes de cada câmera.

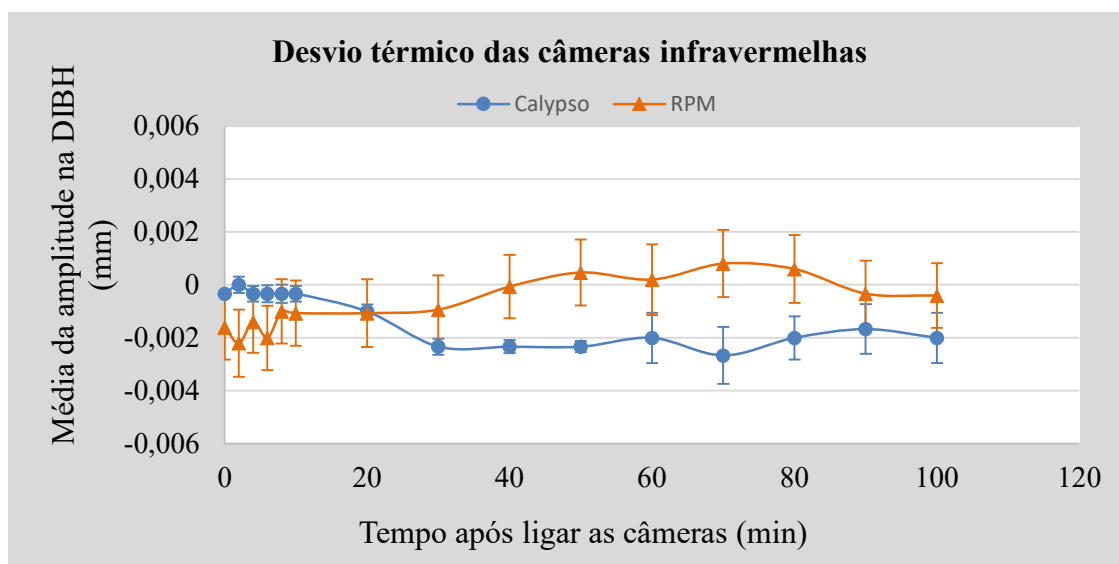


Figura 28. Desvio térmico das câmeras dos sistemas Calypso® e RPM.

Após o aquecimento inicial do sistema, a reprodutibilidade foi avaliada continuando a amostrar as posições do objeto simulador com o *beacon* e com o bloco refletor. A Figura 29 mostra os resultados de três medições repetidas tirada em intervalos de 10 minutos por um tempo total de 40 min após as câmeras se estabilizarem.

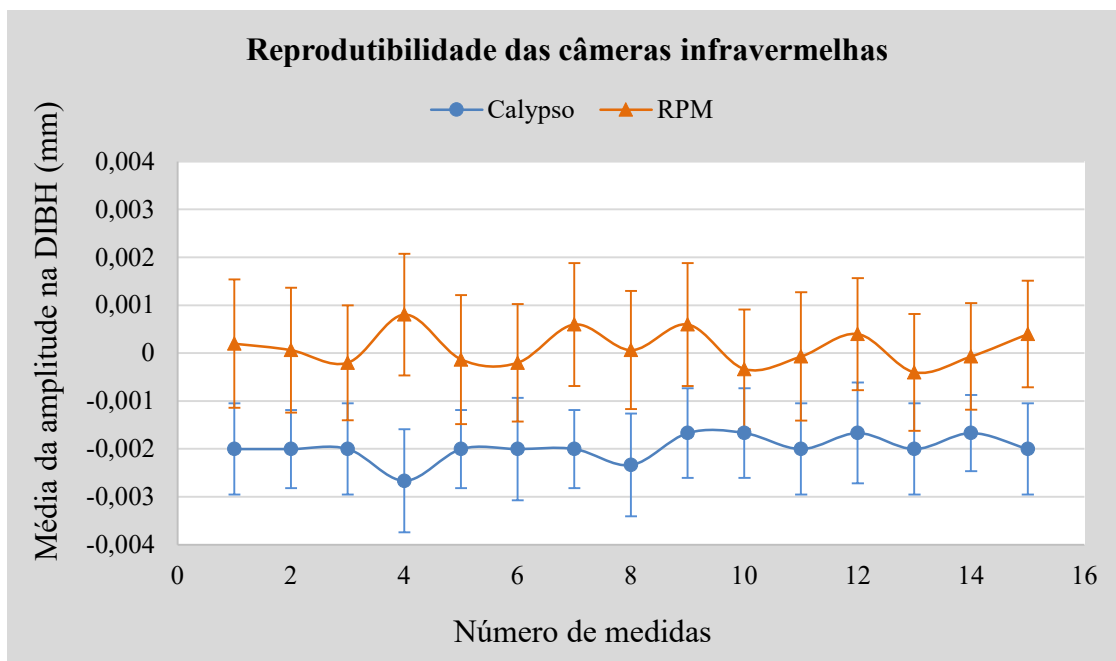


Figura 29. Reprodutibilidade das câmeras dos sistemas Calypso® e RPM.

Utilizando o método de regressão linear dos mínimos quadrados para identificar o melhor ajuste à distribuição de reprodutibilidade dos sistemas Calypso® e RPM, foram obtidas as seguintes curvas, $-0,002\text{mm}/\text{unidade de tempo}$ e $0,002\text{mm}/\text{unidade de tempo}$, respectivamente. Esses resultados sugerem uma distribuição constante próxima ao zero (valor normalizado nas medidas para a curva DIBH).

Para verificar se os sistemas, além de serem reprodutíveis dentro das próprias medidas, eles também conseguem reproduzir adequadamente o movimento gerado pelo Quasar, as amplitudes médias dos sistemas Calypso® e RPM foram comparados à amplitude gerada pelo Quasar (Figura 30).

Foram encontradas amplitude média e desvio padrão durante a DIBH da curva 1 para o Quasar de $-0,020 \pm 0,006$ cm, para o Calypso® de $-0,020 \pm 0,018$ cm e para o RPM de $0,001 \pm 0,016$ cm. Utilizando o método do intervalo de confiança de 95% para diferença das médias para comparar os sistemas, foi obtido o seguinte intervalo, $[-0,01; 0,01]$, para o sistema Calypso® *versus* Quasar e $[-0,03; -0,01]$, para o RPM *versus* o Quasar. Ou seja, não há diferença estaticamente significativa entre os sistemas Calypso® e Quasar. Já entre os sistemas RPM e Quasar, pode-se concluir que há uma diferença entre os sistemas. Como a variação obtida é muito pequena, pode ser que mais medidas precisem ser feitas para chegar a essa conclusão de fato.

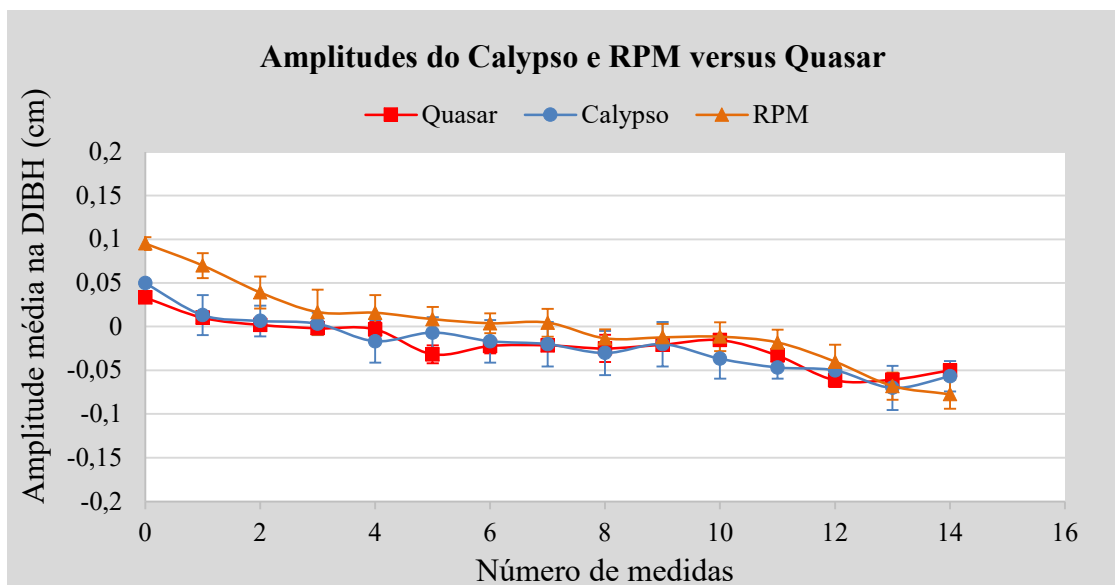


Figura 30. Amplitude média na DIBH da curva específica de paciente 1 dos sistemas Calypso® e RPM em comparação com a amplitude média do objeto simulador Quasar.

4.1.2 Precisão na localização estática

Nas realizações das medidas, o sistema de coordenadas do acelerador TrueBeam® foi utilizado. Quando o paciente se deita na mesa na posição supina com a cabeça em direção ao gantry, a direção X positiva aponta na direção esquerda do paciente, a direção Y positiva para a cabeça do paciente e a direção Z positiva para o posterior do paciente (Tabela 4).

Tabela 4. Referência do sistema de coordenadas do acelerador TrueBeam® com o paciente na posição supina com a cabeça em direção ao acelerador.

Direção de deslocamento	Referência no TrueBeam®	Sentido	
		Positivo	Negativo
Lateral	X	Esquerda	Direita
Longitudinal	Y	Cranial	Caudal
Vertical	Z	Posterior	Anterior

As Tabelas 5 e Tabela 6 mostram os resultados do teste de precisão estática para os sistemas Calypso® (resolução do sistema 0,05cm) e RPM (resolução do sistema 0,01cm).

Tabela 5. Coordenadas estáticas de posicionamento obtidas no teste de precisão estática para o sistema Calypso®.

Direção	Deslocamento em relação ao isocentro						
	0,2 cm	0,5 cm	1 cm	3 cm	5 cm	7 cm	10 cm
X positivo	0,19	0,50	0,98	2,99	4,99		
X negativo	0,19	0,49	1,00	2,99	4,99		
Y positivo	0,19	0,50	1,00	2,99	5,00		
Y negativo	0,19	0,49	0,98	2,98	4,99		
Z positivo	0,20	0,49	0,99	3,00	5,00		
Z negativo	0,19	0,52	1,00	3,01	5,01		

O sistema Calypso® apresenta uma limitação quanto a detecção do *beacon* pelo *array*. Quando o *beacon* é afastado mais do que 5 cm do isocentro do acelerador e, conseqüentemente, do isocentro do sistema Calypso®, a posição do *beacon* não é detectada. Isso se dá devido a triangulação do *array*. Na Tabela 5 os dados dessa região ficaram representados com a cor cinza. Já o bloco refletor do sistema RPM é detectado em toda a área clínica proposta (Tabela 6).

Tabela 6. Coordenadas estáticas de posicionamento obtidas no teste de precisão estática para o sistema RPM.

Direção	Deslocamento em relação ao isocentro						
	0,2 cm	0,5 cm	1 cm	3 cm	5 cm	7 cm	10 cm
X positivo	0,20	0,50	1,00	3,00	5,00	6,99	10,00
X negativo	0,21	0,51	1,01	3,00	5,01	7,01	10,02
Y positivo	0,20	0,52	1,01	2,99	4,99	7,00	10,00
Y negativo	0,20	0,50	1,01	3,00	5,00	6,99	10,00
Z positivo	0,21	0,51	1,01	3,01	5,00	7,00	10,00
Z negativo	0,20	0,50	1,00	3,00	5,01	7,00	10,00

O TG147 recomendada que os sistemas de rastreamento tenham uma incerteza na localização estática menor do que 2mm. Para os dois sistemas, Calypso® e RPM, as precisões espaciais estáticas encontradas para todas as direções e as distâncias variadas do isocentro ficaram abaixo de 1mm.

Com o cálculo do intervalo de confiança de 95% para a diferença das médias dos sistemas Calypso® e RPM, foi verificado que não há nenhuma diferença estatisticamente significativa entre eles (Tabela 7).

Tabela 7. Valores dos intervalos de confiança de 95% da diferença das médias dos sistemas Calypso® e RPM no teste de precisão espacial estática.

Direção	IC 95% ^(*)	Deslocamento em relação ao isocentro				
		0,2 cm	0,5 cm	1 cm	3 cm	5 cm
X positivo	[LI; LS]	[-0,16; 0,10]	[-0,07; 0,06]	[-0,40; 0,36]	[-0,15; 0,11]	[-0,22; 0,17]
X negativo	[LI; LS]	[-0,09; 0,04]	[-0,21; 0,18]	[-0,07; 0,06]	[-0,07; 0,06]	[-0,08; 0,05]
Y positivo	[LI; LS]	[-0,08; 0,05]	[-0,22; 0,17]	[-0,08; 0,04]	[-0,08; 0,05]	[-0,06; 0,07]
Y negativo	[LI; LS]	[-0,15; 0,11]	[-0,20; 0,19]	[-0,09; 0,04]	[-0,08; 0,05]	[-0,07; 0,06]
Z positivo	[LI; LS]	[-0,13; 0,12]	[-0,20; 0,19]	[-0,07; 0,06]	[-0,05; 0,07]	[-0,05; 0,07]
Z negativo	[LI; LS]	[-0,13; 0,13]	[-0,24; 0,26]	[-0,13; 0,13]	[-0,07; 0,06]	[-0,07; 0,06]

(*) IC de 95%: Intervalo de confiança para diferença entre as médias (Calypso® - RPM), ao nível de 95%. LI: Limite inferior e LS: Limite superior do intervalo.

4.1.3 Precisão na localização dinâmica

Precisão espacial dinâmica

Na Tabela 8, são demonstrados os valores máximos, mínimo, médias, desvios padrões das localizações registradas pelo sistema Calypso® e pelo sistema RPM. Foram coletadas informações durante os 30 min de medida em cada direção (lateral, longitudinal e vertical).

Pelos valores de IC95% da diferença das médias das localizações dinâmicas nas posições -1, 0 e 1 de todas as direções dos sistemas RPM e Calypso®, verificou-se que não existe diferença estatisticamente significantes entre os dois sistema (Tabela 8). A fim de ilustrar a comparação entre os dois sistemas, foi plotado um gráfico (Figura 31) das representações espaciais dos pontos medidos nas direções, lateral, longitudinal e vertical, nas posições -1, 0 e 1.

A precisão durante o rastreamento é a diferença entre a localização programada do objeto simulador Quasar e a localização medida pelos sistemas. O deslocamento médio e o desvio padrão encontrado para as posições -1 cm, 0 e 1 cm foram, $0,00 \pm 0,02$ cm,

0,00±0,01cm e 0,00±0,02cm, para o sistema Calypso®, e, 0,00±0,00cm, 0,00±0,00cm e 0,00±0,00cm para o sistema RPM, respectivamente. Todos os deslocamentos ficaram abaixo do recomendado pelo TG147 (menor que 2mm) (Tabela 8 e Figura 31).

Tabela 8. Dados de estabilidade espacial dinâmica nos sentidos lateral, longitudinal e vertical para os dois sistemas de monitoração, Calypso® e RPM.

Direção		Calypso®			RPM		
		-1 cm	0 cm	1 cm	-1 cm	0 cm	1 cm
Lateral	Mínimo	-1,05	-0,05	0,95	-1,01	0,00	1,00
	Máximo	-1,00	0,00	1,00	-1,00	0,00	1,00
	Média	-1,00	-0,01	0,99	-1,00	0,00	1,00
	Desvio Padrão	0,00	0,02	0,02	0,00	0,00	0,00
			-1 cm		0 cm		1 cm
	IC 95% (*)		[-0,09; 0,09]		[-0,05; 0,07]		[-0,02; 0,03]
Longitudinal	Mínimo	-1,05	-0,05	0,95	-1,01	-0,01	-0,01
	Máximo	-0,95	0,00	1,00	-1,00	0,01	0,00
	Média	-1,00	0,00	0,99	-1,00	0,00	1,00
	Desvio Padrão	0,00	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00
			-1 cm		0 cm		1 cm
	IC 95% (*)		[-0,04; 0,03]		[-0,01; 0,01]		[-0,03; 0,04]
Vertical	Mínimo	-1,05	0,00	1,00	-1,00	0,00	1,00
	Máximo	-1,00	0,00	1,05	-1,00	0,00	1,01
	Média	-1,00	0,00	1,00	-1,00	0,00	1,01
	Desvio Padrão	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01
			-1 cm		0 cm		1 cm
	IC 95% (*)		[-0,05; 0,05]		[-0,01; 0,01]		[-0,09; 0,09]

(*) IC de 95%: Intervalo de confiança para diferença entre as médias (Calypso® - RPM), ao nível de 95%

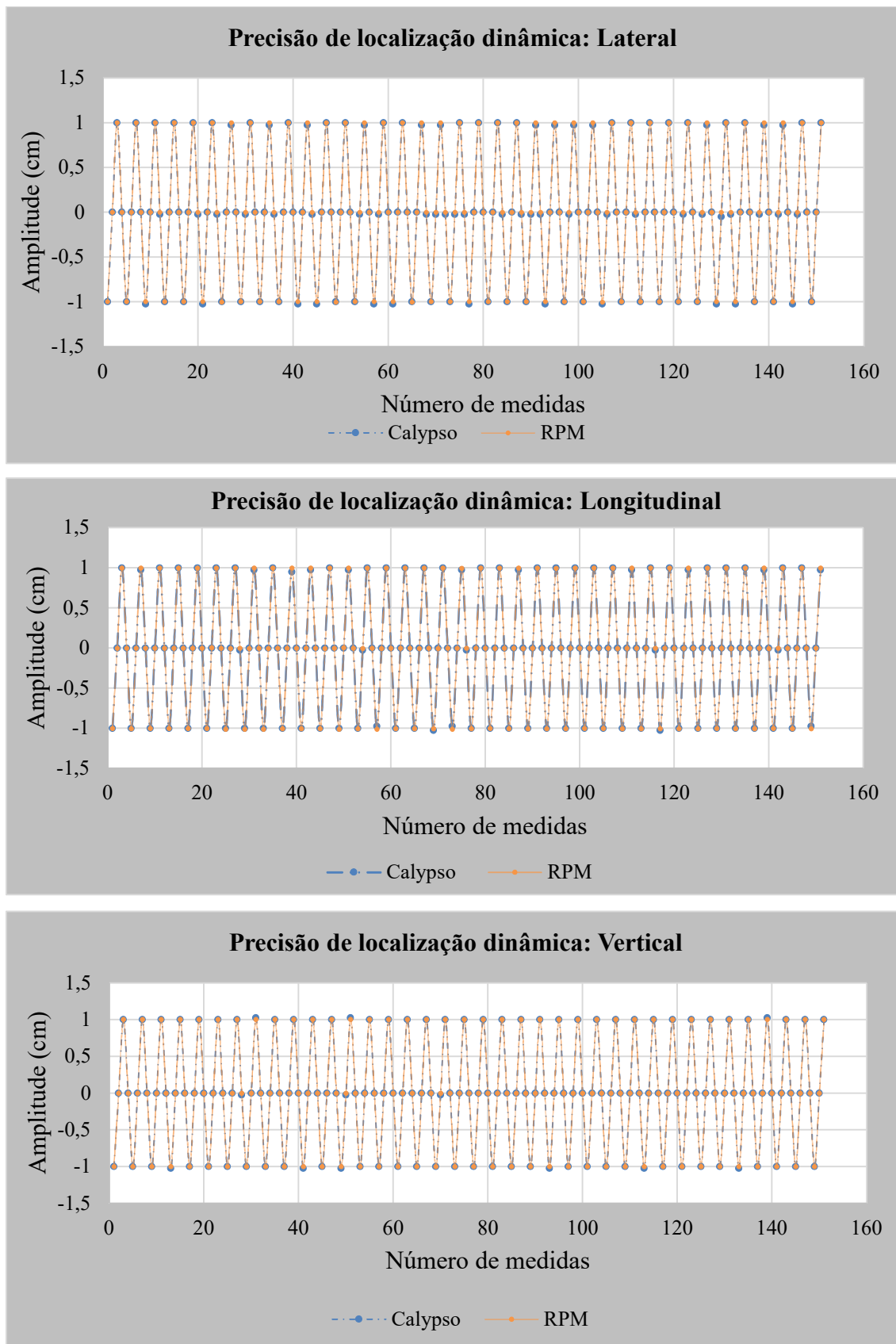


Figura 31. Representação gráfica dos pontos medidos no teste de Precisão na localização dinâmica, nas direções, lateral, longitudinal e vertical.

Entrega dinâmica de radiação com curvas respiratórias reais

A funcionalidade do mecanismo de retenção de feixe foi testada para os dois sistemas, Calypso® e RPM, utilizando o objeto simulador Quasar. Esse teste foi realizado através da medida da dose com a câmara de ionização para as cinco curvas DIBH de pacientes. Na Tabela 9, são apresentados: a dose média e o desvio padrão para o objeto simulador estático e para o objeto simulador em movimento rastreado pelos dois sistemas Calypso® e RPM.

A dose média dinâmica utilizando os sistemas de rastreamento Calypso® e RPM, e a dose média estática para os cinco padrões respiratórios específicos de pacientes estão dentro do esperado pois todos se encontram abaixo de 3% da dose planejada no sistema de planejamento Eclipse (Doses obtidas para os 6 planejamentos no sistema de planejamento: curva 1: 269,53cGy; curva 2: 270,60cGy; curva 3: 270,69cGy; curva 4: 271,04cGy; curva 5: 270,71cGy e curva 6: 270,19cGy).

Um teste *ponta-a-ponta* foi realizado com a câmara de ionização se movimentando e a radiação sendo liberada dentro dos limites de rastreamento $\pm 0,3$ cm. As doses foram então comparadas com o sistema estático não rastreado, com a câmara de ionização na posição da DIBH.

Os resultados obtidos demonstraram que as doses médias medidas com os sistemas de rastreamento Calypso® e RPM, quando comparadas com as doses média com o sistema estáticos apresentaram uma diferença menor que 1% para ambos os sistemas (Tabela 10). O gráfico da Figura 32 ilustra essa comparação. Os valores obtidos estão dentro do exigido pelos protocolos de controle de qualidade que é de 2% (WILLOUGHBY, *et al.*, 2012).

Tabela 9. Dose média dinâmica utilizando os sistemas de rastreamento Calypso® e RPM, e dose média estática para seis padrões respiratórios específicos de paciente.

Curvas respiratórias específicas de paciente	Calypso®		RPM		Estático	
	Dose média (cGy)	Desvio Padrão (cGy)	Dose média (cGy)	Desvio Padrão (cGy)	Dose média (cGy)	Desvio Padrão (cGy)
Curva 1	261,90	0,7	264,14	0,38	264,40	0,4
Curva 2	263,59	0,15	263,64	0,31	263,90	0,37
Curva 3	263,44	0,1	264,24	0,21	264,17	0,2
Curva 4	264,91	0,03	264,79	0,31	264,97	0,29
Curva 5	263,78	0,18	263,50	0,87	265,00	0,98
Curva 6	264,79	0,07	265,32	0,11	265,26	0,34

Apesar dos dois sistemas estarem de acordo com o protocolo, foi também verificado o intervalo de confiança da diferença das médias, ao nível de 95%, entre os sistemas Calypso® e RPM, e verificou-se que não existe diferença significativa entre eles (Tabela 10).

Tabela 10. Diferença percentual entre as doses médias dos sistemas de rastreamento Calypso® e RPM com o objeto simulador Quasar em movimento e a dose média estática.

Curvas respiratórias específicas de paciente	Diferença entre Calypso® e Estático (%)	Diferença entre RPM e Estático (%)	IC de 95% (*)
Curva 1	-0,95	-0,10	[-0,16; 1,08]
Curva 2	-0,12	-0,10	[-0,35; 1,63]
Curva 3	-0,28	0,02	[-0,58; 2,61]
Curva 4	-0,02	-0,07	[-0,35; 1,65]
Curva 5	-0,46	-0,57	[-0,82; 3,82]
Curva 6	-0,17	0,02	[-0,22; 0,06]

Nota: (i) a dose média estática é sem rastreamento e o objeto simulador parado na DIBH (ii) As medidas foram avaliadas para seis padrões respiratórios específicos de pacientes.

(*) IC de 95%: Intervalo de confiança para diferença entre as médias (Calypso® - RPM), ao nível de 95%

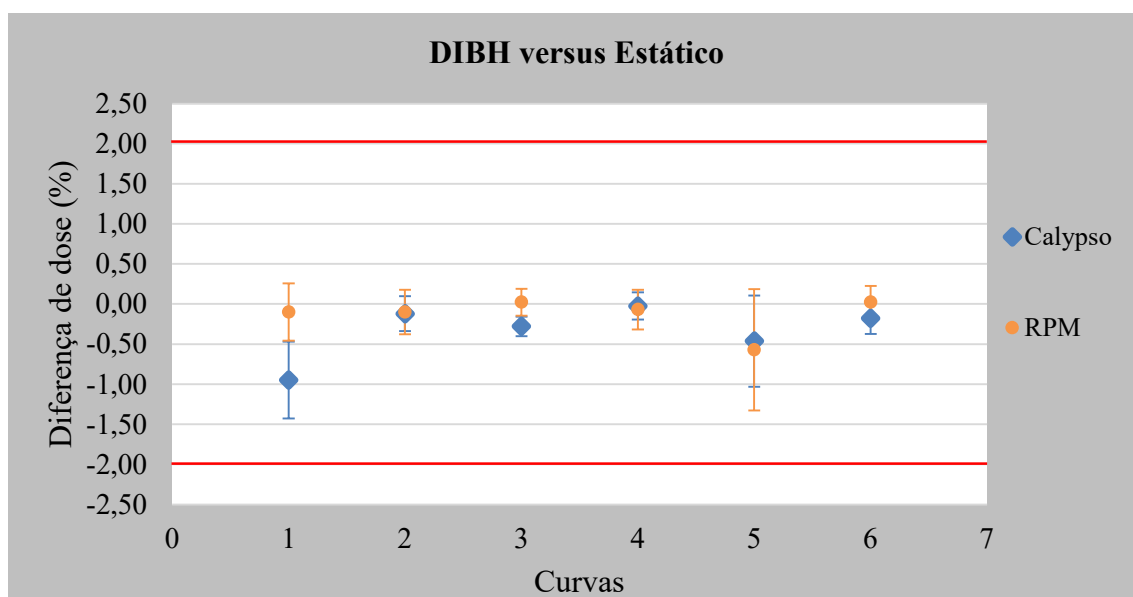


Figura 32. Diferenças percentuais entre as médias de dose medidas com a câmara de ionização na posição estática (no momento da DIBH) e em movimento (com emissão de radiação dentro dos limites de rastreamento) para as seis curvas específicas de paciente. Nota: Linha vermelha: limite de $\pm 2\%$ recomendado pelo TG147.

Os sistemas Calypso® e RPM parecem ser capazes de fornecerem consistentemente uma precisão submilimétrica em uma variedade de testes. Embora uma diferença na amplitude tenha sido detectada no teste de reprodutibilidade entre o sistema RPM e o objeto simulador Quasar, ela não é clinicamente significativa, porque o desvio foi menor do que a precisão estimada para o Quasar ($\pm 0,1$ mm). Para avaliar melhor essa diferença serão necessários novos testes e acesso aos dados brutos para verificar se foi apenas uma falha na medida ou se o sistema Calypso® representa melhor o movimento do objeto simulador Quasar do que o sistema RPM. Esse acesso, no entanto, não foi fornecido pela fabricante Varian.

Os testes de reprodutibilidade da curva DIBH ao longo do tempo apresentaram variações abaixo da resolução do Quasar para ambos os sistemas, o que está de acordo com a literatura encontrada. Belanger, *et al* (2016), utilizou o objeto simulador Quasar para reproduzir cinco vezes uma curva senoidal de aproximadamente 8min e encontrou uma amplitude média de $0,02 \pm 0,11$ mm no pior caso, e concluiu que os valores submilimétricos do desvio padrão total indicaram que o sistema mantém uma resolução de medição clinicamente útil (BELANGER, *et al.*, 2016).

As medidas de precisão da localização estática e dinâmica demonstraram que os valores submilimétricos dos desvios padrões de ambos os sistemas indicam que eles

mantêm uma resolução de medição clinicamente útil. Comparações e resultados semelhantes aos encontrados nesse estudo foram feitas por outros autores para o sistema Calypso® e RPM onde chegaram a mesma conclusão deste projeto, de que, as variações encontradas na precisão de localização estática e dinâmica não são clinicamente relevantes (BELANGER, *et al.*, 2016; SANTANAM, *et al.*, 2008).

As diferenças de dose entre o objeto simulador em movimento monitorado com os sistemas Calypso® e RPM em relação ao Quasar estático encontradas neste estudo foram menores que 1%. De acordo com Woods (2015), que realizou um teste *ponta-a-ponta* em oito aceleradores lineares TrueBeam, as doses encontradas ficaram abaixo de 5% em relação às doses planejadas. (WOODS, *et al.*, 2015).

O presente trabalho possui algumas limitações. Entre elas está a impossibilidade de ter acesso aos dados brutos do sistema Calypso® devido à necessidade de um programa específico do fabricante. Essa limitação além de reduzir a precisão no momento de coletar os dados dinâmicos (foi necessário utilizar uma câmera fotográfica com precisão de segundos) também impossibilitou a realização do teste de precisão temporal. Outra limitação é o número pequeno de medidas que podem ter impactado nos resultados da análise estatística.

4.2 Etapa 2: Avaliação da técnica DIBH com Calypso® nas pacientes com câncer de mama esquerda

4.2.1 Erros inter- e intra- fração sofridos pelas pacientes com câncer de mama esquerda tratadas com Calypso®

Nessa etapa do estudo foi investigado a precisão e a estabilidade do tratamento das pacientes com câncer de mama esquerda tratadas com a técnica DIBH e monitoradas com o sistema Calypso® de superfície no acelerador TrueBeam® através da análise das imagens pré-tratamento e das imagens contínuas adquiridas durante o tratamento.

No período analisado, 48 pacientes com câncer de mama esquerda foram submetidas ao tratamento DIBH com Calypso® no acelerador TrueBeam®. Foram excluídas 11 pacientes que receberam fracionamento convencional, 25 que receberam reforço concomitante com VMAT e 1 paciente que recebeu tratamento com IMRT.

Das 48 pacientes apenas 11 foram tratadas na modalidade 3D com campos tangentes, dose hipofracionada e sem reforço adicional. Um resumo com as informações dos tratamentos destas pacientes e o número de imagens analisadas se encontram na Tabela 11. Das 11 pacientes analisada, 6 receberam uma dose cumulativa de 42,50Gy em 16 frações e, as outras 5, receberam uma dose de 40Gy em 15 frações. Para todas, os limites superior e inferior de rastreamento foram 0,3cm. E para o planejamento 3D o ângulo de tratamento do campo interno variou de 299° a 318° e para o campo externo, de 120° a 140°. Sendo possível realizar as imagens dinâmicas com o EPID intra-campo.

Na Tabela 12 e na Tabela 13, estão apresentados os erros inter-frações e o movimento intra-fração, respectivamente.

Tabela 11. Informações do tratamento das pacientes do estudo.

<i>Número de pacientes</i>	11
<i>Dose e fracionamento</i>	
40,05 Gy/15fr	5
42,50 Gy/16fr	6
<i>Limites superior e inferior de rastreamento (cm)</i>	
Lateral	0,3
Longitudinal	0,3
Vertical	0,3
<i>Ângulo do Gantry (°)</i>	
<i>Tangente Interna</i>	
Média (intervalo)	306 (299-318)
<i>Tangente Externa</i>	
Média (intervalo)	128 (120-140)
<i>Número de imagens</i>	
inter-fração	171
intra-fração	342

A maioria das pacientes nesse estudo mostraram pequenos erros de posicionamento durante todo o tratamento, sendo que os erros de posicionamento ficaram abaixo de 5mm em 97% de todas as imagens analisadas (Figura 33 e Figura 34). Essa reprodutibilidade é comparável ao encontrado na literatura para outras técnicas de monitoração. Ippolito, *et al.* (2018) encontrou, em um estudo com 30 pacientes tratadas com DIBH voluntário e monitoradas com ExacTrac (BrainLab AG, Alemanha), que 95%

das pacientes apresentaram um erro de posicionamento menor que 5mm. Enquanto que em um outro estudo, realizado por LUTZ, *et al.* (2016), onde 58 pacientes foram tratadas com DIBH e RPM, encontrou 97,8%.

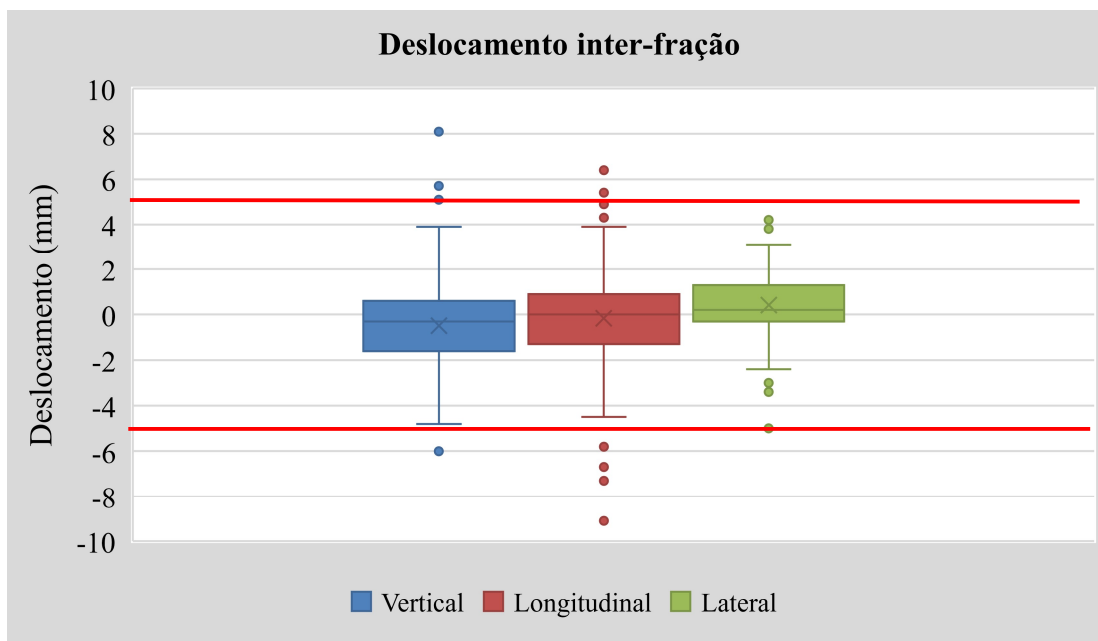


Figura 33. Deslocamentos inter-frações de todas as frações das pacientes que trataram mama esquerda com a técnica DIBH e Calypso® analisadas nesse estudo, nas direções vertical, longitudinal e lateral. As linhas vermelhas representam a margem de planejamento 5 mm.

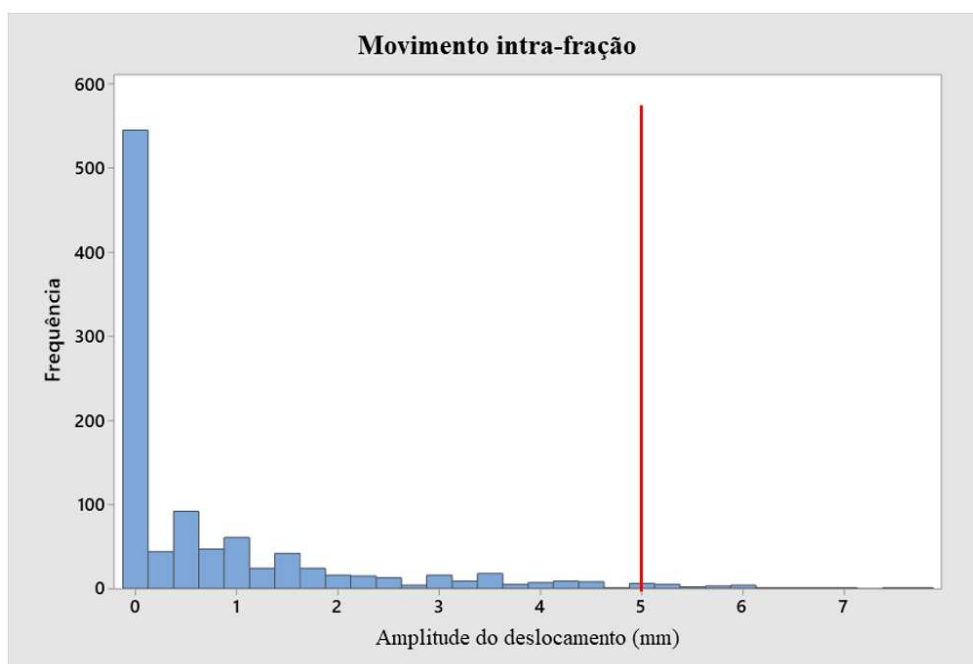


Figura 34. Distribuição da amplitude de movimento intra-fração do arco costal.

A média total do erro de posicionamento inter-fração, bem como o erro sistemático e o erro aleatório, deste estudo (Tabela 12) são comparáveis aos observados em um estudo realizado com 16 pacientes tratadas com respiração livre, $M=-0,7\text{mm}$, $\Sigma=1,4\text{mm}$ e $\sigma=1,7\text{mm}$ (THOMSEN, *et al.*, 2014). Apesar de alguns erros fora do esperado, sugere-se que a técnica DIBH no tratamento não afeta o erro inter-fração, tornando a técnica uma boa alternativa quando se deseja reduzir a dose no coração.

Tabela 12. Erro no posicionamento das pacientes inter-fração para as direções lateral, longitudinal e vertical.

Erro inter-fração (mm)	Direção		
	Lateral	Longitudinal	Vertical
Erro médio total (M)	0,4	-0,16	-0,47
Erro sistemático (Σ)	0,8	1,1	1,1
Erro randômico (σ)	1,3	2,33	1,71

Tabela 13. Movimento intra-fração das pacientes

Movimento Intra-fração (mm)	Pacientes										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Desvio Padrão	0,13	0,08	0,18	0,17	0,48	0,11	0,27	0,43	0,27	0,31	0,49
Amplitude de deslocamento	0-1,6	0-2,2	0-4,6	0-3,4	0-7,8	0-5	0-6,9	0-5,2	0-5,3	0-3,7	0-5,5

A reprodutibilidade do tratamento com DIBH e o sistema Calypso® já foi previamente estudada (FANG, *et al.*, 2013, KALET, *et al.*, 2019, KATHPAL, *et al.*, 2016). Esses estudos avaliaram a reprodutibilidade e estabilidade do tratamento através da análise da curva gerada pelo movimento da parede torácica no sistema Calypso® e concluíram que a técnica é reprodutível e viável para uso clínico. Entretanto, em nenhum desses trabalhos foi realizada uma imagem contínua durante o campo de tratamento para avaliar a relação entre o movimento externo da parede torácica com o movimento interno do arco costal como foi realizado neste trabalho. O erro total inter- e intra-fração encontrado nos trabalhos prévios (2,13mm) é semelhante ao encontrado neste estudo, $2,4 \pm 1,5$ mm. Baseado na fórmula de van Herk: $2,5 \Sigma + 0,7 \sigma$ (van Herk, *et al.*, 2000), a

margem de PTV de 5mm foi suficiente em todas as direções (Lateral: 3mm , longitudinal: 4mm e, vertical: 4mm).

Outros estudos da reprodutibilidade do DIBH utilizaram diferentes métodos de rastreamento, como dispositivos como o controle ativo da respiração (ABC), imagem de superfície 3D (AlignRT e Catalyst), imagem por fluoroscopia, imagem eletrônica digital, RPM (ALDERLIESTEN, *et al.*, 2013, BARTLETT, *et al.*, 2013, BETGEN, *et al.*, 2013, BORST, *et al.*, 2010, IPPOLITO, *et al.*, 2018, LUTZ, *et al.*, 2016, TANG, *et al.*, 2014, THOMSEN, *et al.*, 2014). A precisão do tratamento neste estudo está em conformidade com esses estudos previamente publicados sobre DIBH. Grandes erros de configuração específicos do paciente, conforme observado no presente estudo ou não foram relatados ou não observado nos estudos anteriores, com exceção do estudo de Lutz, *et al* (2016), onde o maior erro de posicionamento foi de 16,3 mm e uma amplitude de movimento intra-campo máxima de 9,8 mm.

O maior erro de posicionamento encontrado nesse estudo foi de -9,1 mm e a amplitude de deslocamento máximo sofrido pelo arco costal durante o tratamento foi de 7,8mm (Tabela 13). O movimento do arco costal durante o tratamento excedeu os limites de monitoração (0,3 cm) em 91 medidas das 1026 (9%). E em apenas 3% das pacientes o movimento intra-campo excedeu 5mm (Figura 34).

Os erros de posicionamento e de movimento intra-fração maiores do que o esperado, 5mm (margem de planejamento), podem estar relacionados com o alinhamento inicial, o que também pode afetar a orientação e magnitude da direção do *breath-hold* e levar a um desalinhamento do arco costal em relação à parede torácica. Podem ser devido, também, à dificuldades em atingir o nível correto de retenção da respiração durante o posicionamento devido à falta de referência visual. Alternativamente, o movimento residual intra-fração, pode estar associado à uma diferença entre a representação da amplitude de movimento externo do tórax da paciente monitorado pelo *beacon* e o movimento interno do arco costal. Neste estudo, também foi utilizado limites fixos no rastreamento (0,3 cm em todas as direções). Portanto, não foi possível quantificar até que ponto esse limite afeta a precisão.

Um exemplo da monitoração pelo sistema Calypso®, para uma mesma paciente, em dois diferentes dias de tratamento estão apresentados na Figura 35.

Na figura 35, os gráficos mostram o deslocamento do tórax monitorado pelo *beacon* nas direções, lateral, longitudinal e vertical. A região marcada com a cor cinza representa o momento que a radiação foi emitida (momento da DIBH), imagem pré-

tratamento, campo interno e campo externo. As linhas vermelhas são os limites de rastreamento ($\pm 0,3\text{cm}$). Através da análise das imagens dinâmicas durante o tratamento, verificou-se que o arco costal ficou fora do limite planejado de $0,5\text{cm}$ (Figura 35A) mesmo dentro dos limites de rastreamento. Comparando a direção vertical do gráfico da Figura 35A com o da Figura 35B, é possível notar uma maior aproximação da curva DIBH do limite de rastreamento na fração do dia A, o que, possivelmente, tenha ocasionado esse maior deslocamento do arco costal, já que o movimento de amplitude do tórax pode não representar tão bem o movimento interno.

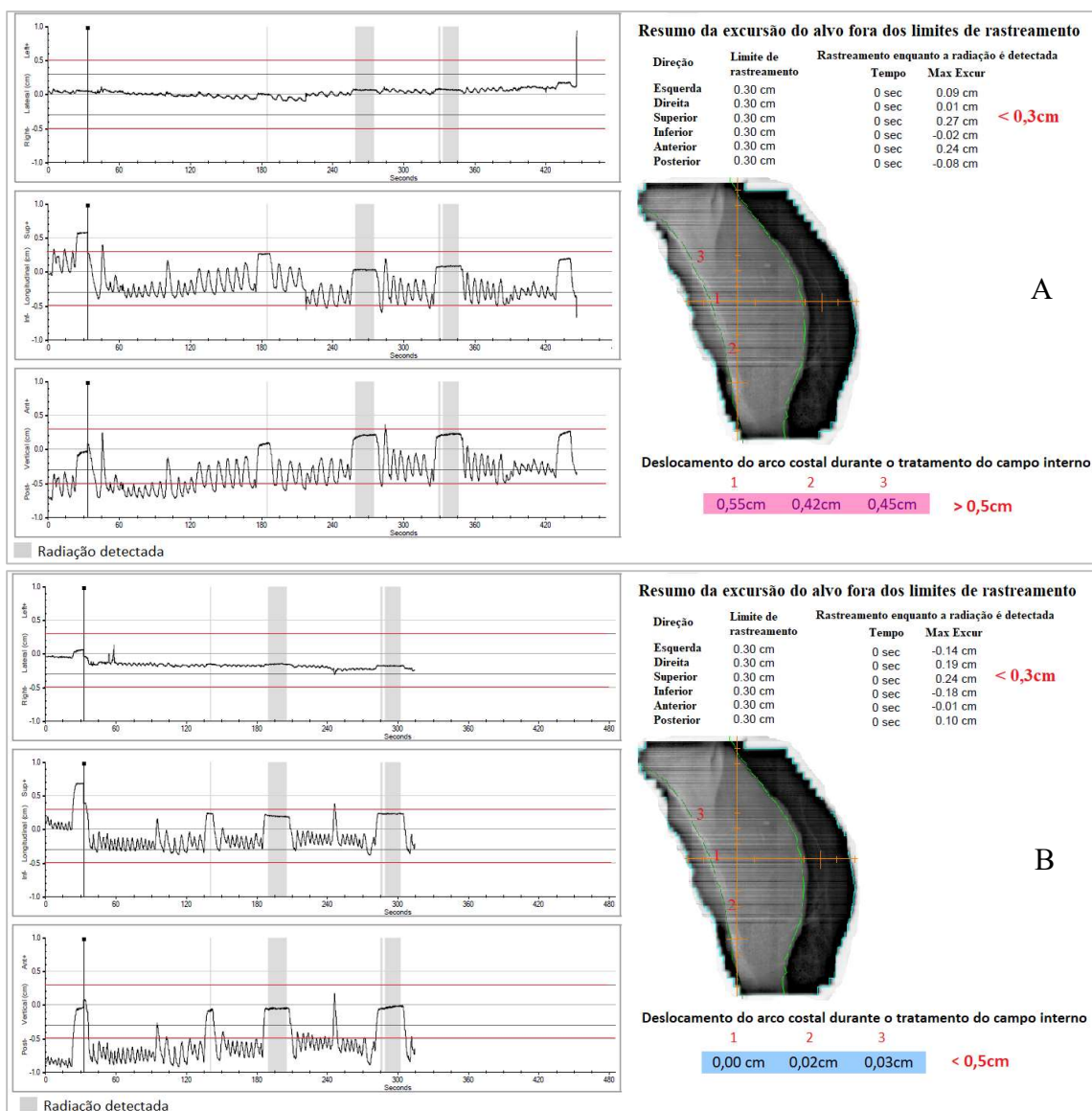


Figura 35. Resumo de dois dias de tratamento de uma paciente com câncer de mama esquerda em *breath-hold* com o sistema Calypso®. (A) Deslocamento pelo arco costal maior do que $0,5\text{cm}$. (B) Deslocamento pelo arco costal menor do que $0,5\text{cm}$.

Essa etapa do estudo sofre de limitações significativas, com a limitação primária sendo um pequeno tamanho de amostra. Outra limitação inclui as imprecisões inerentes ao uso de uma medida manual da posição da parede torácica nas imagens intra-fração dinâmicas geradas pelo EPID. No entanto, o uso de um o algoritmo de correspondência automática (*offline review*) permitiu comparar objetivamente as imagens pré-tratamento e os erros potencialmente introduzidos através da medição manual dos deslocamentos da parede torácica devem ser muito pequenos.

5. CONCLUSÃO

A técnica DIBH surgiu como uma alternativa para reduzir a exposição cardíaca ao campo de tratamento de mulheres com câncer de mama esquerda. Considerando a escassez da literatura sobre o uso da técnica DIBH com Calypso® de superfície, sobretudo em uma perspectiva brasileira, o presente trabalho é uma importante contribuição para a área.

Este capítulo irá rever e resumir a pesquisa de dissertação, identificar os principais métodos utilizados e discutir suas implicações no estudo.

Foram realizadas duas etapas no trabalho. Na etapa 1, foram avaliadas a reprodutibilidade e a precisão da DIBH com Calypso® de superfície em comparação à DIBH com RPM. Os testes utilizados, nessa etapa, são recomendados pelo TG147, sendo eles: desvio térmico, reprodutibilidade, precisão de localização estática, precisão de localização dinâmica e teste de ponta-a-ponta para verificação da entrega de dose (**Tabela 3**).

Na etapa 2, por meio do rastreamento do movimento da parede torácica durante a DIBH, foi verificado se o *beacon* de superfície é um bom substituto na reprodução do movimento do arco costal das pacientes. Para isso, foi realizado um estudo retrospectivo nas imagens das pacientes com câncer de mama esquerda que trataram com a técnica DIBH e o sistema Calypso®. Por meio da análise das imagens realizadas pré-tratamento e durante a entrega do campo, determinou-se o erro médio total, o erro sistemático e o erro aleatório. Com a avaliação das imagens dinâmicas realizadas durante os campos de tratamento (interno e externo), foi determinada a amplitude de deslocamento do arco costal. Os testes dessa etapa foram realizados para todas as pacientes e para todas as frações (**Tabela 3**).

Os resultados obtidos na etapa 1 demonstram que a reprodutibilidade e a precisão da DIBH com Calypso® de superfície obtidas estão dentro do esperado e de acordo com as literaturas encontradas:

- (i) O desvio térmico, durante o aquecimento das câmeras dos dois sistemas, variou menos de 0,01mm entre o primeiro 30min e o segundo 30 min;
- (ii) A reprodutibilidade dos sistemas Calypso® e RPM sugerem uma distribuição constante próxima ao zero;
- (iii) As precisões espaciais estáticas encontradas para todas as direções e as distâncias variadas do isocentro ficaram abaixo de 1mm para os dois sistemas;

- (iv) A precisão dinâmica, o deslocamento médio e o desvio padrão encontrado para as posições -1 cm, 0 e 1 cm foram, 0,00 com desvio padrão máximo de $\pm 0,02$ cm. Todos os deslocamentos ficaram abaixo do recomendado pelo TG147 (menor que 2mm);
- (v) As doses médias medidas com os sistemas de rastreamento Calypso® e RPM, quando comparadas com as doses média com o sistema estático, apresentaram uma diferença menor que 1% para ambos os sistemas.

O sistema Calypso® de superfície se mostrou estável, preciso e reproduzível. A resolução submilimétrica foi obtida em todos os testes realizados. Nenhum desvio de posição foi observado nos testes de precisão estática e dinâmica e os resultados estão dentro da precisão clínica requerida (<1 mm). Como pretendido no início do trabalho, o sistema Calypso® se mostrou igual ao sistema RPM em todos os testes realizados. Isso quer dizer que é possível utilizar a técnica DIBH com Calypso® de superfície para o tratamento de pacientes com câncer de mama do lado esquerdo, uma vez que ele se mostra uma técnica estável, precisa e reproduzível.

Os resultados obtidos na avaliação das imagens de pacientes com câncer de mama esquerda demonstram que a maioria possui pequenos erros de posicionamento durante todo o tratamento. Isso porque os erros de posicionamento ficaram abaixo de 5mm em 97% de todas as imagens analisadas e o movimento do arco costal durante o tratamento excedeu os limites de monitoração (0,3 cm) em 9% das imagens analisadas. Em apenas 3% das pacientes o movimento intra-campo excedeu 5mm e eles podem ser explicados por um alinhamento inicial não preciso da paciente e à dificuldade da paciente em atingir o nível correto de retenção da respiração durante o posicionamento e o tratamento devido à falta de referência visual ou dificuldade na respiração.

Nesse estudo foram analisadas imagens do movimento do arco costal das pacientes com o sistema Calypso® de superfície e não apenas da parede torácica, como em estudos anteriores. Foi possível encontrar que a ocorrência e a frequência de grandes erros de configuração inter-fração e movimento intra-fração foram específicos de paciente. Os resultados indicaram, também, que o substituto do movimento da parede torácica (transponder de superfície) não foi capaz de representar de forma confiável o movimento do arco costal para todas as pacientes.

Conclui-se que, apesar da técnica ser reproduzível, estável e precisa, quando avaliadas as pacientes, ainda há erros de posicionamento inter-fração e no movimento

intra-fração maiores que o tolerável. Para a técnica ser utilizada na prática clínica, sugere-se protocolos de simulação, planejamento, posicionamento e de revisão de imagens mais rigorosos. Portanto, recomenda-se a revisão das imagens contínuas do portal adquiridas durante as frações de tratamento para conseguir reduzir as variações de amplitude de movimento do arco costal durante o curso do tratamento.

Investigações futuras devem incluir avaliações da eficiência de tratamento em pacientes com câncer de mama esquerda das duas técnicas Calypso® e RPM com reduções nos intervalos de rastreamento, a fim de determinar qual a melhor combinação, técnica e intervalo de rastreamento que melhor representam o movimento do arco costal.

REFERÊNCIAS

- ALDERLIESTEN, T., SONKE, J., BETGEN, A., *et al.* "Accuracy Evaluation of a 3-Dimensional Surface Imaging System for Guidance in Deep-Inspiration Breath-Hold Radiation Therapy", **Radiation Oncology Biology**, v. 85, n. 2, p. 536–542, 2013. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.04.004>.
- ALMAHARIQ, M. F., QUINN, T. J., SIDDIQUI, Z., *et al.* "Breast conserving therapy is associated with improved overall survival compared to mastectomy in early-stage, lymph node-negative breast cancer", **Radiotherapy and Oncology**, n. xxxx, 2019. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.09.018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.09.018>.
- ANDREO, P., BURNS, D. T., HOHLFELD, K., *et al.* "Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water", v. 2006, n. June, 2006.
- BOR, A., FREEDMAN, G. M., ARTHUR, D. W. "A Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation with Hypofractionation Plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost For Early-Stage Breast Cancer", **Radiation Therapy Oncology Group RTOG 1005**, p. 1–86, 2013. .
- BARTELINK, H., HORIOT, J.-C., POORTMANS, P. M., *et al.* "Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial.", **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 25, n. 22, p. 3259–65, 1 ago. 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4991. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577015>.
- BARTLETT, F. R., COLGAN, R. M., CARR, K., *et al.* "The UK HeartSpare Study : Randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy", **Radiotherapy and Oncology**, v. 108, n. 2, p. 242–247, 2013. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.04.021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.04.021>.
- BELANGER, M., SALEH, Z., VOLPE, T., *et al.* "Validation of the Calypso® Surface Beacon Transponder", **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 17, n. 4, p. 223–234, 2016. DOI: 10.1120/jacmp.v17i4.6152. .
- BELL, L. J., EADE, T., KNEEBONE, A., *et al.* "Initial experience with intra-fraction motion monitoring using Calypso® guided volumetric modulated arc therapy for definitive prostate cancer treatment", **Journal of Medical Radiation Sciences**, v. 64, n. 1, p. 25–34, 2017. DOI: 10.1002/jmrs.224. .
- BETGEN, A., ALDERLIESTEN, T., SONKE, J., *et al.* "Assessment of set-up variability during deep inspiration breath hold radiotherapy for breast cancer patients by 3D-surface imaging", **Radiotherapy and Oncology**, v. 106, n. 2, p. 225–230, 2013. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.12.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.12.016>.
- BORST, G. R., SONKE, J.-J., HOLLANDER, S. Den, *et al.* "CLINICAL RESULTS OF IMAGE-GUIDED DEEP INSPIRATION BREATH HOLD BREAST IRRADIATION", v. 78, n. 5, p. 1345–1351, 2010. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.006. .
- BOYAGES, J., BAKER, L. "Evolution of radiotherapy techniques in breast conservation treatment", **Gland Surgery**, v. 7, n. 6, p. 576–595, 2018. DOI: 10.21037/g.2018.11.10. .
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., *et al.* "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.", **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>.
- CLARKE, M., COLLINS, R., DARBY, S., *et al.* "Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.", **Lancet (London, England)**, v. 366, n. 9503, p. 2087–106, 17 dez. 2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>.

- DARBY, S. C., EWERTZ, M., MCGALE, P., *et al.* "Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer", **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 11, p. 987–998, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209825>.
- E., I., M., F., A., D. D., *et al.* "Implementation of a voluntary deep inspiration breath hold technique (vDIBH) using BrainLab ExacTrac infrared optical tracking system", **PLoS ONE**, v. 13, n. 5, p. e0195506, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0195506>. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0195506&type=printable%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=622109184>.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), DARBY, S., MCGALE, P., *et al.* "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials.", **Lancet (London, England)**, v. 378, n. 9804, p. 1707–16, 12 nov. 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019144>.
- EBCTCG (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP), MCGALE, P., TAYLOR, C., *et al.* "Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials.", **Lancet (London, England)**, v. 383, n. 9935, p. 2127–35, 21 jun. 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656685>.
- FAIZ M. KHAN; JOHN P. GIBBONS; PAUL W. SPERDUTO (Org.). **Treatment Planning in Radiation Oncology**. 4th. ed. [S.l.: s.n.], 2016.
- FANG, L., KIM, J., KAURIN, D., *et al.* "Novel Method of Cardiac Sparing With Deep-Inspiration Breath-Hold Utilizing Surface Electromagnetic Transponders in Women With Left-Sided Breast Cancer", **Radiation Oncology Biology**, v. 87, n. 2, p. S69, 2013. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.179. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.179>.
- FENG, M., MORAN, J. M., PH, D., *et al.* "Exposure To Radiation Following Treatment for Breast Cancer", v. 79, n. 1, p. 10–18, 2012. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058. Development.
- FISHER, B, LAND, S., MAMOUNAS, E., *et al.* "Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience.", **Seminars in oncology**, v. 28, n. 4, p. 400–18, ago. 2001. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90133-2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498833>.
- FISHER, Bernard, ANDERSON, S., BRYANT, J., *et al.* "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.", **The New England journal of medicine**, v. 347, n. 16, p. 1233–41, 17 out. 2002. DOI: 10.1056/NEJMoa022152. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393820>.
- For Relative and Absolute Dosimetry**. 2019. Disponível em: https://www.iba-dosimetry.com/fileadmin/user_upload/products/02_radiation_therapy/_Detectors/Detectors-RD-_AD_Rev.3_0718_E.pdf.
- GROUP, A. T., KEALL, P. J., MAGERAS, G. S., *et al.* **The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76**. [S.l.: s.n.], 2006. v. 33. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089851>.
- GUIDE, A. T. "Active Breathing Coordinator™ R3 . 0", 2013. .
- HAHN, C., KAVANAGH, B., BHATNAGAR, A., *et al.* "Choosing Wisely: The American Society for Radiation Oncology's Top 5 list", **Practical Radiation Oncology**, v. 4, n. 6, p. 349–355, 2014. DOI: 10.1016/j.prro.2014.06.003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2014.06.003>.
- HAMILTON, D. G., MCKENZIE, D. P., PERKINS, A. E. "Comparison between electromagnetic transponders and radiographic imaging for prostate localization: A pelvic phantom study with rotations and translations", **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 18, n. 5, p. 43–

- 53, 2017. DOI: 10.1002/acm2.12119.
- HAVILAND, J. S., OWEN, J. R., DEWAR, J. A., *et al.* "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials.", **The Lancet. Oncology**, v. 14, n. 11, p. 1086–1094, out. 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055415>.
- HERK, M. Van. "Errors and Margins in Radiotherapy", v. 14, n. 1, p. 52–64, 2004. DOI: 10.1053/j.semradonc.2003.10.003.
- INCA. **A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas**. [S.l.: s.n.], 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf.
- INCA. **Estimativa 2018. Incidência de câncer no Brasil**. [S.l.: s.n.], 2017.
- KALET, A. M., CAO, N., SMITH, W. P., *et al.* "Physica Medica Accuracy and stability of deep inspiration breath hold in gated breast radiotherapy – A comparison of two tracking and guidance systems", **Physica Medica**, v. 60, n. October 2018, p. 174–181, 2019. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.03.025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.03.025>.
- KATHPAL, M., TINNEL, B., SUN, K., *et al.* "Deep inspiration breath hold with electromagnetic confirmation of chest wall position for adjuvant therapy of left-sided breast cancer: Technique and accuracy", **Practical Radiation Oncology**, v. 6, n. 5, p. e195–e202, 2016. DOI: 10.1016/j.prro.2015.12.008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2015.12.008>.
- KING, R. B., AGNEW, C. E., O'CONNELL, B. F., *et al.* "Time-resolved dosimetric verification of respiratory-gated radiotherapy exposures using a high-resolution 2D ionisation chamber array", **Physics in Medicine and Biology**, v. 61, n. 15, p. 5529–5546, 2016. DOI: 10.1088/0031-9155/61/15/5529. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/61/15/5529>.
- KUPELIAN, P., WILLOUGHBY, T., MAHADEVAN, A., *et al.* "Multi-institutional clinical experience with the Calypso® System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy", **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 67, n. 4, p. 1088–1098, 2007. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.026.
- LAKHANI, S. R. **WHO Classification of Tumours of Breast**. 4th. ed. [S.l.], International Agency for Research on Cancer, 2012.
- LANDBERG, T., CHAUDAUDRA, J., DOBBS, J., *et al.* "Report 62", **Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements**, v. os32, n. 1, p. NP-NP, 1 nov. 1999. DOI: 10.1093/jicru/os32.1.Report62. Disponível em: <https://academic.oup.com/jicru/article/2924047/Report>.
- LATTY, D., STUART, K. E., WANG, W., *et al.* "Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer", **Journal of Medical Radiation Sciences**, v. 62, n. 1, p. 74–81, 2015. DOI: 10.1002/jmrs.96.
- LUTZ, C. M., POULSEN, P. R., FLEDELIUS, W., *et al.* "Setup error and motion during deep inspiration breath-hold breast radiotherapy measured with continuous portal imaging", **Acta Oncologica**, v. 55, n. 2, p. 193–200, 2016. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1045625. .
- LYMBERIS, S. C., DEWYNGAERT, J. K., PARHAR, P., *et al.* "Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients.", **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 84, n. 4, p. 902–9, 15 nov. 2012. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.040. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494590>.
- MATE, T. P., KRAG, D., WRIGHT, J. N., *et al.* "A new system to perform continuous target tracking for radiation and surgery using non-ionizing alternating current electromagnetics", **International Congress Series**, v. 1268, n. C, p. 425–430, 2004. DOI: 10.1016/j.ics.2004.03.209.
- MCCORMICK, B., HUNT, M. "Intensity-modulated radiation therapy for breast: is it for everyone?", **Seminars in radiation oncology**, v. 21, n. 1, p. 51–4, jan. 2011. DOI: 10.1016/j.semradonc.2010.08.009.

- Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134654>.
- MITCHELL, J., FORMENTI, S. C., DEWYNGAERT, J. K. "Interfraction and Intrafraction Setup Variability for Prone Breast Radiation Therapy", **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 76, n. 5, p. 1571–1577, abr. 2010. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1683.
- Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609027813>.
- NADER MARTA, G., ABDALLAH HANNA, S., MARTELLA, E., *et al.* "Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização", **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 4, p. 468–474, 2011. DOI: 10.1590/s0104-42302011000400024.
- NCT01872975. "Standard or comprehensive radiation therapy in treating patients with early-stage breast cancer previously treated with chemotherapy and surgery", **Journal of Clinical Oncology**, 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975>.
- NIELSEN, M. H., BERG, M., PEDERSEN, A. N., *et al.* "Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: National guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group", **Acta Oncologica**, v. 52, n. 4, p. 703–710, 2013. DOI: 10.3109/0284186X.2013.765064.
- QIAN, J., XING, L., LIU, W., *et al.* "Dose verification for respiratory-gated volumetric modulated arc therapy", **Physics in Medicine and Biology**, v. 56, n. 15, p. 4827–4838, 7 ago. 2011. DOI: 10.1088/0031-9155/56/15/013. Disponível em: <http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=15/a=013?key=crossref.99b14668d6fdb7b98ad4be285413919>.
- REMOUCHAMPS, V. M., LETTS, N., YAN, D., *et al.* "Three-dimensional evaluation of intra- and interfraction immobilization of lung and chest wall using active breathing control: A reproducibility study with breast cancer patients", **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 57, n. 4, p. 968–978, nov. 2003. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00710-7.
- Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301603007107>.
- ROMESTAING, P., LEHINGUE, Y., CARRIE, C., *et al.* "Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France.", **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 15, n. 3, p. 963–8, mar. 1997. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.963. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060534>.
- RTOG. "Contouring Atlases", **Radiation Therapy Oncology Group**, v. 1, p. 1–2, 2018. Disponível em: <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>.
- SAKKA, M., KUNZELMANN, L., METZGER, M., *et al.* "Cardiac dose-sparing effects of deep-inspiration breath-hold in left breast irradiation: Is IMRT more beneficial than VMAT?", **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 193, n. 10, p. 800–811, 2017. DOI: 10.1007/s00066-017-1167-0.
- SANTANAM, L., MALINOWSKI, K., HUBENSHMIDT, J., *et al.* "Fiducial-Based Translational Localization Accuracy of Electromagnetic Tracking System and On-Board Kilovoltage Imaging System", **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 70, n. 3, p. 892–899, 2008. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.005.
- SECO, J., PARTRIDGE, M. "Review on the characteristics of radiation detectors for dosimetry and imaging", n. November, 2014. DOI: 10.1088/0031-9155/59/20/R303.
- SYSTEMS, V. M. "Calypso® System Operator's Manual", 2013a.
- SYSTEMS, V. M. "Calypso® System Surface Transponder Usage Guide", p. 1–20, 2013b. .
- TANG, X., ZAGAR, T. M., BAIR, E., *et al.* "Clinical experience with 3-dimensional surface matching-based deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiation therapy", **Practical Radiation Oncology**, v. 4, n. 3, p. e151–e158, 2014. DOI: 10.1016/j.prro.2013.05.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2013.05.004>.
- TEH, B. S., LU, H. H., SOBREMONTTE, S., *et al.* "The potential use of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in women with pectus excavatum desiring breast-conserving therapy", **Breast Journal**, v. 7, n. 4, p. 233–239, 2001. DOI: 10.1046/j.1524-4741.2001.20036.x.
- THIYAGARAJAN, R., SINHA, S., RAVICHANDRAN, R., *et al.* "Respiratory gated radiotherapy-pretreatment patient specific quality assurance", **Journal of Medical Physics**, v. 41, n. 1, p. 65, 2016. DOI: 10.4103/0971-6203.177279. Disponível em:

- <http://www.jmp.org.in/text.asp?2016/41/1/65/177279>.
- THOMSEN, M. S., HARROV, U., FLEDELIUS, W., *et al.* "Inter- and intra-fraction geometric errors in daily image-guided radiotherapy of free-breathing breast cancer patients measured with continuous portal imaging", 2014. DOI: 10.3109/0284186X.2014.905700.
- U, H. S. I. N. G. L., ASH, E. T. C., HEN, M. I. N. G. H. U. I. C., *et al.* "REDUCTION OF CARDIAC VOLUME IN LEFT-BREAST TREATMENT FIELDS BY RESPIRATORY MANEUVERS : A CT STUDY", v. 47, n. 4, p. 895–904, 2000.
- UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER. **TNM: Classificação de Tumores Malignos**. 7. ed. Rio de Janeiro, INCA, 2012.
- VAN DEN BOGAARD, V. A. B., TA, B. D. P., VAN DER SCHAAF, A., *et al.* "Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures.", **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 35, n. 11, p. 1171–1178, 10 abr. 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.8480.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28095159>.
- VAN HERK, M., REMEIJER, P., RASCH, C., *et al.* "THE PROBABILITY OF CORRECT TARGET DOSAGE : DOSE-POPULATION HISTOGRAMS FOR DERIVING TREATMENT MARGINS IN RADIOTHERAPY", **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 47, n. 4, p. 1121–1135, 2000. DOI: 10863086.
- VARIAN MEDICAL SYSTEMS. **TrueBeam Technical Reference Guide—Volume 2: Imaging**. [S.l: s.n.], 2013. v. 2.
- VIKSTRÖM, J., HJELSTUEN, M. H. B., MJAALAND, I., *et al.* "Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage.", **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 50, n. 1, p. 42–50, jan. 2011. DOI: 10.3109/0284186X.2010.512923.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843181>.
- VUONG, W., GARG, R., BOURGEOIS, D. J., *et al.* "Dosimetric comparison of deep-inspiration breath-hold and free-breathing treatment delivery techniques for left-sided breast cancer using 3D surface tracking", **Medical Dosimetry**, v. 0, p. 3–8, 2018. DOI: 10.1016/j.meddos.2018.06.002.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.06.002>.
- WANG, X., PAN, T., PINNIX, C., *et al.* "Cardiac Motion During Deep-Inspiration Breath-Hold: Implications for Breast Cancer Radiotherapy", **International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics**, v. 82, n. 2, p. 708–714, fev. 2012. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.035.
Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301611002021>.
- WHO. **WHO | Breast cancer. Who**. [S.l: s.n.], 2017
- WILLOUGHBY, T., LEHMANN, J., BENCOMO, J. A., *et al.* "Quality assurance for nonradiographic radiotherapy localization and positioning systems: Report of Task Group 147", **Medical Physics**, v. 39, n. 4, p. 1728–1747, 2012. DOI: 10.1118/1.3681967. .
- WOODS, K., RONG, Y. "Technical Report: TG-142 compliant and comprehensive quality assurance tests for respiratory gating", **Medical Physics**, v. 42, n. 11, 2015. DOI: 10.1118/1.4932363.
- ZHAO, F., SHEN, J., LU, Z., *et al.* "Abdominal DIBH reduces the cardiac dose even further: A prospective analysis", **Radiation Oncology**, v. 13, n. 1, p. 1–8, 2018. DOI: 10.1186/s13014-018-1062-6.
- ZHAO, H., SARKAR, V., WANG, B., *et al.* "Calculation of delivered composite dose from Calypso® tracking data for prostate cancer: And subsequent evaluation of reasonable treatment interruption tolerance limits.", **Journal of applied clinical medical physics**, v. 20, n. 8, p. 105–113, ago. 2019. DOI: 10.1002/acm2.12684. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31355998>.