



# Cálculo da Dose Equivalente Biológica Total em tratamentos de cancro do colo do útero com Braquiterapia e Radioterapia Externa

SARA CATARINA RIBEIRO DE CASTRO

Outubro de 2023

# **Cálculo da Dose Equivalente Biológica Total em tratamentos de cancro do colo do útero com Braquiterapia e Radioterapia Externa**

**Sara Catarina Ribeiro de Castro**

Engenheira Biomédica pelo Instituto Superior de Engenharia de Coimbra

Dissertação apresentada no Instituto Superior de Engenharia do Porto para a obtenção de  
grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadores:

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Gina Vilão Ramos (DFI-ISEP e CIETI-NBIN)

Especialista Dr. Alexandre Pereira e Dr.<sup>a</sup> Sara Patrícia Pinto (IPO-Porto)

Dr. Bruno Mendes (DigestAID)

**Setembro de 2023**

*“A ciência nunca resolve um problema sem criar, pelo menos,  
outros dez.”*

George Bernard Shaw



---

## Agradecimentos

O presente trabalho é o culminar de um percurso académico rico em aprendizagens, conquistas, momentos bons e outros menos bons, amizades e, sobretudo, de desenvolvimento e crescimento pessoal.

Como em tudo na vida, ninguém rema sozinho para chegar a bom porto. Quero, por isso, começar por agradecer aos meus pais, Rodrigo e Fernanda, que tanto lutaram para me permitir escalar o elevador social que é a educação superior, não olhando a meios para me ver realizada. À minha irmã Vânia, o meu exemplo em tudo na vida, por nunca me ter deixado duvidar de que seria capaz. Ao meu namorado João, pela palavra certa sempre no momento certo, por acreditar em mim e me incentivar a continuar nos dias mais difíceis de conciliação entre o estudo e o trabalho. Aos meus restantes amigos e colegas, pelo companheirismo e pela troca de vivências e conhecimentos.

Quero agradecer ao Instituto Superior de Engenharia do Porto, por me ter dado a perspetiva do que é a excelência no Ensino Superior de mãos dadas com a proximidade entre professores e alunos.

Aos meus colegas de trabalho, Patrícia e Bruno, por toda a paciência e boa vontade em perceber as minhas ausências desde o início, o meu muito obrigada.

Por último, mas não menos importante, agradecer à Professora Dr.<sup>a</sup> Gina Ramos do ISEP pela disponibilidade desde o início de conseguir uma parceria com o IPO Porto, para que eu pudesse investigar sobre um tema que me dissesse algo. O meu sincero agradecimento aos físicos médicos Dr. Alexandre Pereira (IPO Porto), Dr.<sup>a</sup> Sara Pinto (IPO Porto) e ao Dr. Bruno Mendes (IPO Porto/Digestaid), meus orientadores, por partilharem comigo os seus conhecimentos de física médica e por toda a paciência e disponibilidade ao longo de muitos meses para me ajudar a desenvolver este trabalho.



## Resumo

O tratamento primordial atual para o cancro cervical localmente avançado é uma combinação de Radioterapia Externa (RTE), Braquiterapia (BT) e Quimioterapia. A GEC-ESTRO criou várias recomendações para a prática deste tipo de tratamentos, sendo uma delas a forma como deve ser calculada a dose entregue aos Órgãos em Risco (OARs) em tratamentos de radiação. Esta recomendação indica que se faça uma adição direta da dose prescrita na RTE e dos parâmetros dos Histogramas de Dose-Volume (DVH) das frações de BT. No entanto, esta adição direta pode sobrestimar as doses cumulativas quando os *hotspots* não se sobrepõem entre frações. Tendo em conta que esta assunção genérica não é suficientemente precisa na realidade, estudou-se, no presente trabalho, a possibilidade de utilizar o registo deformável entre imagens de planeamento dos tratamentos, para posteriormente somar localmente, voxel a voxel, as doses de radiação. Para executar o registo deformável e calcular os parâmetros dos DVHs utilizou-se o *software* 3D Slicer. Foi criado um *script* em Python para transformar as matrizes de dose, voxel a voxel, num formato de dose comparável entre técnicas distintas (EQD<sub>2</sub>) de radioterapia. Para validar a eficácia dos registos deformáveis utilizou-se o Coeficiente Dice, sendo que se obteve uma média de 0.66 para a bexiga e de 0.57 para o reto. Os resultados obtidos da dose acumulada dão a entender que, sem registo das imagens, o método tradicional tende a sobrestimar a dose acumulada para a bexiga e a subestimar a dose acumulada para o reto.

**Palavras-chave:** Radioterapia Externa; Braquiterapia; Dose Equivalente; Histogramas de Dose-Volume; 3D Slicer.



## Abstract

The current primary treatment for locally advanced cervical cancer is a combination of External Beam Radiotherapy (EBRT), Brachytherapy (BT) and Chemotherapy. GEC-ESTRO has created several recommendations for the practice of this type of treatment, one of which is how the dose delivered to Organs at Risk (OARs) in radiation treatments should be calculated. This recommendation indicates that a direct addition should be made of the dose prescribed in the EBRT and the parameters of the Dose-Volume Histograms (DVH) of the BT fractions. However, this direct addition may overestimate cumulative doses when hotspots do not overlap between fractions. Bearing in mind that this generic assumption is not sufficiently accurate in reality, this study investigated the possibility of using deformable registration between treatment planning images, to subsequently sum the radiation doses locally, voxel by voxel. The 3D Slicer software was used to perform the deformable registration and calculate the DVH parameters. A Python script was created to transform the dose matrices, voxel by voxel, into a dose format comparable between different radiotherapy techniques (EQD<sub>2</sub>). The Dice Coefficient was used to validate the accuracy of the deformable registrations, obtaining an average of 0.66 for the bladder and 0.57 for the rectum. The results obtained for the accumulated dose suggest that, without image registration, the traditional method tends to overestimate the accumulated dose to the bladder and underestimate the accumulated dose to the rectum.

**Keywords:** External Beam Radiotherapy; Brachytherapy; Equivalent Dose; Dose-Volume Histograms; 3D Slicer.



# Índice

AGRADECIMENTOS .....	III
RESUMO .....	V
ABSTRACT .....	VII
ÍNDICE .....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS .....	XI
ÍNDICE DE TABELAS .....	14
LISTA DE ABREVIATURAS.....	15
1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. MOTIVAÇÃO .....	20
1.2. ESTRUTURA .....	20
2. ESTADO DA ARTE .....	25
2.1. REVISÃO HISTÓRICA DO TRATAMENTO DO CANCRO CERVICAL .....	25
2.2. RADIOTERAPIA EXTERNA E BRAQUITERAPIA NO TRATAMENTO DO CANCRO CERVICAL	26
2.2.1. <i>Braquiterapia de Dose Pulsada</i> .....	29
2.3. RADIOTERAPIA GUIADA POR IMAGEM .....	30
2.3.1. <i>Imagem por Tomografia Computorizada</i> .....	31
2.4. SOMA DAS DOSES DE RADIAÇÃO DA RADIOTERAPIA EXTERNA E BRAQUITERAPIA ....	32
2.4.1. <i>Soma das frações de Braquiterapia</i> .....	33
2.4.2. <i>Combinação das doses de RTE com BT</i> .....	35
2.4.2.1. Abordagem convencional.....	35
2.4.2.2. Enquadramento teórico: Modelo LQ.....	36
2.4.2.3. Registo de imagem rígido vs registo de imagem deformável.....	36
3. MATERIAIS E METODOLOGIA.....	41
3.1. SELEÇÃO DO CASO CLÍNICO .....	41
3.2. 3D SLICER .....	42
3.2.1. <i>Módulo SlicerRT</i> .....	43
3.2.2. <i>Dice Coefficient</i> .....	43
3.3. CONVERSÃO PARA BED E EQD <sub>2</sub> .....	44
3.3.1. <i>Biblioteca “Platipy”</i> .....	46
3.4. ADIÇÃO DOS PARÂMETROS DVH.....	46
3.5. ESQUEMA RESUMO DO PROCEDIMENTO.....	47
4. RESULTADOS .....	53

---

4.1.	COMPARAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DVH DO ONCENTRA VS EXPERIMENTAIS OBTIDOS NO 3D SLICER	53
4.2.	REGISTO DEFORMÁVEL.....	53
4.3.	CONVERSÃO DOS FICHEIROS DE DOSE PARA BED E EQD <sub>2</sub> .....	59
4.4.	DOSE ACUMULADA.....	62
4.4.1.	<i>Dose Acumulada entre frações de Braquiterapia</i> .....	62
4.4.2.	<i>Dose Acumulada entre frações de Braquiterapia e Radioterapia Externa</i> .....	64
	CONCLUSÕES.....	71
	REFERÊNCIAS .....	73
	ANEXOS.....	79

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Representação genérica do tratamento de Braquiterapia cervical (à esquerda) e de Radioterapia Externa (à direita) .....	27
<b>Figura 2</b> - Corte axial de uma das imagens tomográficas utilizadas no presente estudo, mostrando a bexiga (porção anterior), útero (porção central) e reto (porção posterior).....	32
<b>Figura 3</b> - Diagrama anatómico esquemático (vista sagital) que indica os volumes de tecido mais irradiados adjacentes ao aplicador para reto, sigmoide e bexiga: 0.1, 1 e 2 cm <sup>3</sup> [35].....	34
<b>Figura 4</b> – Exemplo de aplicadores utilizados no estudo (Fletcher CT/MR) [42] .....	42
<b>Figura 5</b> - Descrição visual do Coeficiente Dice .....	44
<b>Figura 6</b> - Esquema resumo do trabalho realizado. A verde: passos executados no Oncentra v4.6.0 (Elekta); A laranja: passos executados no 3D Slicer v5.4.0; A amarelo: passos executados em Python.....	47
<b>Figura 7</b> - Distribuição da dose planeada para a 1ª fração de BT a toda a zona pélvica. A estrutura delimitada a amarelo corresponde à bexiga e a estrutura a vermelho ao reto. ....	48
<b>Figura 8</b> - Distribuição da dose planeada para a RTE a toda a zona pélvica. A estrutura delimitada a verde corresponde à bexiga e a estrutura a castanho ao reto. ....	48
<b>Figura 9</b> - Processo de aplicação do registo deformável (DIR) no decorrer do trabalho: aplicação para fusão dos ficheiros de BT e, posteriormente, aplicação para fusão do ficheiro de RTE com os de BT. A amarelo: bexigas dos ficheiros de BT; a verde: bexiga do ficheiro de RTE.....	49
<b>Figura 10</b> - Registo deformável entre os 2 TCs de planeamento das frações de BT com representação das estruturas delineadas. A amarelo: bexigas das frações de BT; A verde: bexiga da fração de RTE; a vermelho: retos de todas as frações .....	54
<b>Figura 11</b> - Registo deformável entre as frações de BT e a fração de RTE com representação das estruturas delineadas. A amarelo: bexigas das frações de BT; A verde: bexiga da fração de RTE; a vermelho/castanho: retos de todas as frações. ....	54
<b>Figura 12</b> - Dice Score da bexiga (●) e do reto (▲) do registo entre as duas frações de Braquiterapia.....	55

<b>Figura 13</b> - Dice Score da bexiga (●) e do reto (▲) do registo entre as duas frações de Braquiterapia e a Radioterapia Externa. ....	56
<b>Figura 14</b> - Comparação do DSC da bexiga entre o 1º registo (●) e o 2º registo (○). ....	57
<b>Figura 15</b> - Comparação do DSC do reto entre o 1º registo (▲) e o 2º registo (▲). ....	57
<b>Figura 16</b> – Valores do DSC da bexiga (à direita) e do reto (à esquerda) obtidos no 1º registo comparados com a média. As linhas a tracejado correspondem aos máximos e mínimos. ....	58
<b>Figura 17</b> - Valores do DSC da bexiga (à direita) e do reto (à esquerda) obtidos no 1º registo comparados com a média. As linhas a tracejado correspondem aos máximos e mínimos. ....	59
<b>Figura 18</b> - Comparação dos valores EQD <sub>2</sub> obtidos para 2cc das estruturas na 1ª fração de BT. As bolas azuis correspondem aos valores da bexiga e os triângulos laranja aos valores para o reto. ....	60
<b>Figura 19</b> - Comparação dos valores EQD <sub>2</sub> obtidos para 2cc das estruturas na 2ª fração de BT. As bolas azuis correspondem aos valores da bexiga e os triângulos laranja aos valores para o reto. ....	60
<b>Figura 20</b> - Comparação dos valores EQD <sub>2</sub> obtidos para 2cc das estruturas na RTE. As bolas azuis correspondem aos valores da bexiga e os triângulos laranja os valores para o reto. ....	61
<b>Figura 21</b> - Comparação dos valores EQD <sub>2</sub> obtidos para 2cc de bexiga da Dose Acumulada entre as duas frações de BT. ....	63
<b>Figura 22</b> - Comparação dos valores EQD <sub>2</sub> obtidos para 2cc do reto da Dose Acumulada entre as duas frações de BT. ....	63
<b>Figura 23</b> - Representação visual da Dose Acumulada entre as duas frações de BT. ....	64
<b>Figura 24</b> - Comparação dos valores EQD <sub>2</sub> obtidos para 2cc de bexiga da Dose Acumulada entre as duas frações de BT e a RTE. ....	65
<b>Figura 25</b> - Comparação dos valores EQD <sub>2</sub> obtidos para 2cc de bexiga da Dose Acumulada entre as duas frações de BT e a RTE. ....	65
<b>Figura 26</b> - Representação visual da Dose Acumulada (BT + RTE) e de todas as estruturas sobrepostas (as 3 estruturas da bexiga e as 3 estruturas do reto). ....	66

**Figura 27** - Desvio (Gy) dos valores de Dose Acumulada da bexiga obtidos pelo 3D Slicer vs obtidos pela folha AAPM. As caixas preenchidas significam que os valores obtidos experimentalmente são superiores aos obtidos na prática clínica com a folha AAPM e vice-versa. .... 67

**Figura 28** - Desvio (Gy) dos valores de Dose Acumulada do reto obtidos pelo 3D Slicer vs obtidos pela folha AAPM. As caixas preenchidas significam que os valores obtidos experimentalmente são superiores aos obtidos na prática clínica com a folha AAPM e vice-versa. .... 68

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> nas taxas de dose utilizadas em LDR BT, PDR BT e HDR BT [25].	29
<b>Tabela 2</b> - Comparação geral entre técnicas de Braquiterapia [21].	29
<b>Tabela 3</b> - Resumo descritivo do caso clínico em estudo	41
<b>Tabela 4</b> - Comparação dos parâmetros DVH dos ficheiros de dose de BT originais obtidos no 3D Slicer e no Oncentra.	53

## Lista de abreviaturas e símbolos

- 2D – Duas dimensões
- 3D – Três dimensões
- BED – Dose Biológica Efetiva (*Biological Effective Dose*)
- BT – Braquiterapia
- cc – Centímetros cúbicos (cm<sup>3</sup>)
- DVH – Histograma de Dose-Volume (*Dose Volume Histogram*)
- EQD<sub>2</sub> - Dose Equivalente em Frações de 2 Gy
- FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
- GBq – Giga Becquerel
- GEC-ESTRO – *Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology*
- Gy – Grays (grandeza de dose absorvida de radiação ionizante)
- IGRT – Radioterapia Guiada por Imagem (*Image-Guided Radiotherapy*)
- IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada (*Intensity Modulated Arc Therapy*)
- OARs – Órgãos em Risco (*Organs At Risk*)
- keV – Mil elétrons-volt
- LQ – Linear-Quadrático
- MV – Mega Volt
- PTV – Volume-alvo de planeamento (*Planned Target Volume*)
- RM – Ressonância Magnética
- RTE – Radioterapia Externa
- SIB – *Boost Simultâneo Integrado (Integrated Simultaneous Boost)*
- TC – Tomografia Computorizada



# CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO



## 1. Introdução

O cancro do colo do útero é o 4º cancro mais comum entre as mulheres com uma estimativa de incidência mundial de 570 000 casos em 2018, das quais 265 672 (46.6%) morreram [1].

O tratamento padrão atual para o tipo de cancro supracitado passa, na maior parte dos casos, pela aplicação da técnica de Radioterapia Externa (RTE) seguida de um *boost* realizado com a técnica de Braquiterapia (BT) [2]. Esta combinação demora em média 8 semanas a ser concluída [3]. Estas duas técnicas distintas de tratamento são caracterizadas por distribuições dosimétricas espaciais e temporais diferentes, o que dificulta o processo da soma das contribuições da dose de radiação prescrita em cada técnica de tratamento.

Para além da disparidade dosimétrica espacial e temporal entre as duas técnicas, existe a possibilidade de que os tecidos vizinhos ao volume-alvo recebam uma dose de radiação indesejada. Os órgãos em risco (OAR's, do inglês *Organs At Risk*) mais importantes no tratamento do cancro do colo do útero são a bexiga, o reto, o sigmoide e os intestinos [3].

O cálculo da dose entregue através das técnicas RTE e BT pode ser feito com ou sem registo de imagem de planeamento e soma da dose biológica. De acordo com as recomendações do grupo de trabalho responsável pela área de BT (GEC-ESTRO), entre as estratégias existentes para o somatório de doses de radiação, a que deve ser utilizada é o cálculo a partir de parâmetros retirados de histogramas de Dose-Volume (DVH, do inglês *Dose-Volume Histogram*) [4], [5]. Um gráfico DVH é um gráfico bidimensional da distribuição cumulativa de frequências dose-volume [6]. A informação conseguida com este tipo de histogramas é uma aproximação da distribuição tridimensional real da radiação simulada dentro de um volume de interesse do paciente, sendo perdida a informação posicional no(s) volume(s) em consideração, portanto, não é adequado que seja este o único critério para a avaliação do plano de tratamento [4], [6].

A intenção principal do presente trabalho passa pela obtenção da distribuição espacial da dose através de registo de imagem de acordo com intensidades, atribuindo a cada voxel uma determinada quantidade de radiação (dose), para que a soma dos dois diferentes *datasets* (das frações de BT e da RTE) seja feita a partir de voxels idênticos [4], [6].

## 1.1.Motivação

Os Sistemas de Planeamento de Tratamento (TPS, do inglês “*Treatment Plan System*”) apenas podem ser utilizados para calcular dose em módulos separados e não conseguem mostrar visualmente nem quantificar de forma correta a dose de RTE somada à dose de BT. A dose equivalente total não pode ser calculada diretamente por dois motivos: a localização dos aplicadores de BT é diferente em cada fração, portanto os chamados “Pontos A”, que são os pontos de maior concentração de dose, também não serão exatamente os mesmos em cada fração. A forma de entrega de dose ao paciente é diferente na BT da RTE, sendo que na RTE a radiação é aplicada a toda a zona pélvica e a paciente pode estar numa posição diferente da do tratamento por BT, bem como a sua fisionomia não estar igual (por exemplo, no caso da RTE, a paciente deve ingerir água antes do *scan* de planeamento, pelo que o seu volume será superior ao encontrado nos *scans* de BT).

Dadas estas adversidades, estudou-se neste trabalho a possibilidade de usar o registo deformável entre imagens para sobrepor os diferentes *sets* de imagens de planeamento utilizadas, bem como os respetivos ficheiros de planeamento de dose, para tentar somar localmente, voxel a voxel, cada parte integrante de contribuição de radiação pelas duas técnicas.

## 1.2.Estrutura

No capítulo 1 deste documento é apresentado, de forma sucinta, o tema selecionado para a elaboração da presente dissertação, através de uma descrição das necessidades existentes e uma abordagem para uma possível solução.

Ao longo do capítulo 2 é feito um levantamento do estado da arte da prática de tratamento do cancro cervical recorrendo a radiação bem como das tentativas já existentes de utilizar o registo deformável para encontrar de forma mais fidedigna a quantidade de dose entregue aos OARs nesta modalidade de tratamento.

O capítulo 3 descreve o procedimento efetuado, tanto a metodologia como as ferramentas requeridas e a sua correlação entre si. É feita uma descrição do que já existe, das suas potencialidades e de como se adaptou ao problema que motivou esta dissertação.

Os principais resultados experimentais obtidos são descritos no capítulo 4, sendo também comparados com os obtidos na prática clínica do IPO Porto.

No Capítulo 5 são reunidas as conclusões e perspectivas futuros desenvolvimentos necessários.



## CAPÍTULO 2 – ESTADO DA ARTE



## 2. Estado da arte

### 2.1.Revisão histórica do tratamento do cancro cervical

A introdução de técnicas de rastreio do cancro do colo do útero revolucionou esta área, fazendo com que houvesse um decréscimo de complicações associadas ao mesmo quando detetados em fases primárias. Todavia, estas técnicas de rastreio apenas foram introduzidas em 1928, quando George Papanicolaou descobriu que este tipo de cancro podia ser detetado ao microscópio, o que levou ao desenvolvimento do chamado teste de Papanicolaou. Este teste permite detetar células cervicais anormais para que possam ser removidas antes de se tornarem cancerígenas [7].

Em 1896, Wilhelm Roentgen, físico alemão, escreveu um artigo onde descreve a técnica de imagem por raios-X [8]. Meses depois a técnica começou a ser utilizada para realizar diagnósticos, e 3 anos depois começou a ser utilizada no planeamento do tratamento do cancro recorrendo à técnica de RTE [9]–[11]. Durante os primeiros anos do século XIX foram publicados inúmeros estudos sobre o uso de raios-X e do elemento rádio na medicina. Anos depois foram descobertos novos isótopos radioativos mais adequados a este tipo de tratamento, o que permitiu o aparecimento de novas técnicas de tratamento, com propriedades temporais (fracionamentosfracionamentos) e dosimétricas (prescrições) distintas. No entanto, só nos anos 20 é que houve um consenso de como a administração da dose total de radiação de forma fracionada permitia a obtenção de melhores resultados clínicos e de menos efeitos secundários do que a administração de dose numa única sessão de tratamento [12].

No que diz respeito ao cancro do colo do útero, antes do início do século XIX, o único tratamento disponível era a cirurgia e os resultados associados a esta técnica eram muito pouco eficazes na remissão da doença. O panorama mudou a partir do momento em que Marie e Pierre Curie descobriram as potencialidades do rádio (1898) [10]. Em 1910, o cirurgião Robert Abbe foi pioneiro na utilização do rádio no tratamento do cancro do colo do útero, seguido do médico sueco Gösta Forsell, que aplicou o mesmo tratamento a casos inoperáveis, resultando na cura de vários doentes. Nas décadas seguintes, vários centros médicos desenvolveram diferentes técnicas de braquiterapia intracavitária, como os sistemas de Paris, Estocolmo, Manchester, Munique e Houston, sendo que neste último foi desenhado o sistema Fletcher na década de 40, que permite posicionar fontes

radioativas adjacentes à região cervical. Na década de 1970, a braquiterapia estava em uso generalizado [7], [9], [11].

## **2.2. Radioterapia Externa e Braquiterapia no tratamento do cancro cervical**

Nos dias de hoje, de entre as modalidades existentes para tratar pacientes com cancro do colo do útero, a escolha preferencial são os tratamentos com radiação, independentemente do estadio do tumor [13]. Estes tratamentos por radiação incluem a Radioterapia Externa (RTE), a Braquiterapia (BT) ou uma combinação de ambas as técnicas, sendo a BT usada como um *boost* à RTE [14].

A RTE fornece uma distribuição uniforme de dose para todas as estruturas presentes na região pélvica, sendo a fonte de radiação colocada a uma distância específica da paciente, geralmente realizada com um acelerador linear (Figura 1). Entre as técnicas de RTE utilizadas no tratamento de cancros ginecológicos destacam-se a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Arc Therapy*) e a Radioterapia em Arco Modulada Volumetricamente (VMAT, do inglês *Volumetric Modulated Arc Therapy*). Em alguns casos, estas técnicas de RTE podem ser aplicadas com a estratégia SIB (do inglês *Simultaneous Integrated Boost*), que envolve a irradiação simultânea de todos os volumes alvo durante o período de tratamento, mas com a administração de diferentes níveis de dose nos diferentes volumes alvo. A dose entregue ao paciente a partir desta técnica centra-se entre os 40 e os 50 Grays (Gy), podendo esta quantidade de dose ser entregue em diferentes combinações de frações [15].

A Braquiterapia é uma técnica que permite colocar uma fonte de radiação perto ou diretamente no local do tecido cancerígeno com o objetivo de conformar a dose prescrita para o tamanho e forma do tumor, minimizando-a no tecido saudável adjacente [16]. A BT no tratamento do cancro cervical pode ser intersticial ou intracavitária, ambas controladas por um *afterloader* (sistema computacional que entrega remotamente a dose requerida). A BT intersticial coloca agulhas e tubos no tecido tumoral (caso não tenha sido feita cirurgia de remoção do mesmo) ou na local tumoral (caso tenha sido feita cirurgia). Por sua vez, a BT intracavitária recorre à inserção de aplicadores em cavidades adjacentes ao volume tumoral (Figura 1) [16]. A distribuição da radiação através desta técnica é a mais localizada possível, percorrendo o feixe apenas uma curta distância, o que se traduz num menor risco de afetar de forma indesejada os órgãos em risco à volta

do tumor. O tipo de BT mais utilizado para tratar o cancro do colo do útero é a braquiterapia intracavitária, sendo a fonte de radiação inserida no canal uterino através de aplicadores específicos, embora também possa ser utilizada a BT intersticial [17].

O tratamento de radiação standard primário para doentes nos estadios IB-IVA (Anexo A) consiste numa combinação de RTE, quimioterapia e BT. Inúmeros estudos têm vindo a sugerir que a BT é essencial no processo de cura da doença e está intrinsecamente ligada a maiores taxas de sobrevivência [11], [13], [15]. A abordagem recorrendo ao *boost* de BT é referido na literatura como sendo uma mais-valia dado que, ao aumentar a dose na área de maior risco de recorrência de tumor, consegue-se uma diminuição de recorrência local [1], [3], [4], [18].



**Figura 1** - Representação genérica do tratamento de Braquiterapia cervical (à esquerda) e de Radioterapia Externa (à direita).

Geralmente, entre 10 e 20% do total de pacientes tratados com RTE, são também submetidos a BT [18]. Num estudo realizado com 907 pacientes com tumores em estadio IIB, submetidos a tratamentos por radiação, 641 pacientes que foram submetidos a BT tiveram uma taxa de sobrevivência em 5 anos de 45%, contrariamente aos 24% de sobrevivência nos restantes pacientes que apenas foram tratados com RTE [19]. Outro estudo mais recente comparou os resultados da taxa de sobrevivência a 5 anos entre pacientes que receberam apenas tratamento por RTE e pacientes que foram também submetidos a BT, tendo-se alcançado resultados percentuais semelhantes (68.5% para pacientes com *boost* de BT contra 35.4% para pacientes tratadas apenas com BT) [11].

O total de dose entregue ao volume-alvo de planeamento (PTV, do inglês *Planned Target Volume*), com a combinação das duas técnicas deve perfazer um total de 80-85 Gy. O tempo total de tratamento com as duas técnicas combinadas não deve exceder 8 semanas [3]-[4], [14].

Quando a BT é utilizada como complemento a outro tipo de tratamento, como é o caso da RTE, a dose total recebida pelo paciente é uma soma ponderada das doses administradas com as duas técnicas. No entanto, esta soma não é calculada com muita precisão, uma vez que as duas técnicas possuem métodos diferentes de administração de dose e de posicionamento dos pacientes durante o tratamento. Atualmente não há uma forma real e fidedigna de avaliar a dose administrada aos órgãos em risco aquando do tratamento do cancro do colo do útero com estas duas técnicas, existindo, portanto, uma dificuldade em encontrar um método capaz de somar as doses a um nível volumétrico [20].

A taxa de dose é um fator crucial nos efeitos biológicos da radiação. De forma geral, à medida que a taxa de dose aumenta, os efeitos radiobiológicos nos tecidos aumentam também. A causa principal destes efeitos é a redução da capacidade de reparação de danos subletais nos tecidos [21].

Existem vários tipos de BT, de acordo com a taxa de dose utilizada, como se pode verificar na Tabela 1: a BT de baixa taxa de dose de radiação (LDR BT, do inglês *Low-Dose Rate Brachytherapy*), em desuso atualmente no tratamento do cancro cervical; a BT de taxa de dose de radiação pulsada (PDR BT, do inglês *Pulsed-Dose Rate Brachytherapy*) e a BT de alta taxa de dose de radiação (HDR BT, do inglês *High-Dose Rate Brachytherapy*). As fontes radioativas utilizadas frequentemente são o  $^{60}\text{Co}$  e o  $^{192}\text{Ir}$ , sendo o  $^{192}\text{Ir}$  a escolha primordial nos dias de hoje, dada a sua energia média (~400 keV) e a sua atividade específica. A LDR BT utiliza várias fontes radioativas para conseguir taxas de dose entre 0.4 e 2 Gy/h. Por sua vez, a HDR BT utiliza uma fonte de  $^{192}\text{Ir}$ , com uma taxa de dose que pode exceder os 12 Gy/h. A PDR caracteriza-se por ser uma junção das outras duas técnicas citadas, combinando as vantagens físicas da HDR BT (otimização da isodose e segurança radiológica) com as vantagens radiobiológicas da LDR BT. Na PDR BT a dose é entregue em séries de 10 a 30 minutos de exposição a cada hora, perfazendo o total de dose que seria entregue com a LDR BT [22]–[24].

Embora o tipo de Braquiterapia utilizado na maior parte dos centros de tratamento de cancro do colo do útero, nos dias de hoje, seja a HDR BT [11], [25], [26], o tipo de BT utilizado no hospital onde foi realizado este estudo (IPO Porto - Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE) é a PDR BT.

**Tabela 1** - Diferenças nas taxas de dose utilizadas em LDR BT, PDR BT e HDR BT [25]

<i>Técnica</i>	<i>Taxa de Dose (Gy/h)</i>
<i>LDR BT</i>	0,4 – 2
<i>PDR BT</i>	≤ 3
<i>HDR BT</i>	>12

### 2.2.1. Braquiterapia de Dose Pulsada

A PDR BT consiste na utilização de uma fonte de radiação com maior atividade do que a utilizada na LDR BT em pequenos intervalos de tempo de exposição (entre 10 e 30 minutos) espaçados de uma hora, perfazendo o total de dose entregue pela técnica de LDR BT em cada fração. Esta técnica usa uma fonte *single* de  $^{192}\text{Ir}$  de 15-74 GBq (0.5-2Ci) e a taxa de dose ronda os 0.8 Gy/h, podendo esta ser pulsada a cada hora, 24 vezes por dia, perfazendo o tempo total de tratamento de 1 dia [21], [24].

Na Tabela 2 encontra-se um resumo comparativo entre as técnicas de BT mais utilizadas.

**Tabela 2** - Comparação geral entre técnicas de Braquiterapia [21].

	<b>LDR</b>	<b>PDR</b>	<b>HDR</b>
<b>TAXA DE DOSE</b>	Baixa	Alta	Alta
<b>DURAÇÃO DE CADA TRATAMENTO/FRAÇÃO</b>	2-6 dias	10-30 minutos (até 24x/dia)	Poucos minutos
<b>DURAÇÃO TOTAL DO TRATAMENTO</b>	2-6 dias	1 dia	3-5 semanas
<b>OTIMIZAÇÃO DA DOSE</b>	Não	Sim	Sim

Contrariamente à RTE, a BT é invasiva, sendo que a intracavitária (utilizada nas pacientes do presente estudo) requer a inserção de aplicadores específicos na região do tumor sob anestesia ou sedação [24]. Esta modalidade recorre a uma vasta diversidade de aplicadores, concebidos para abranger o colo do útero e toda a cavidade uterina e tem vindo a evoluir no que toca à diversidade de geometria dos aplicadores, *loading* da fonte e equipamento em geral [27]. Mais informações sobre os aplicadores utilizados na prática de PDR BT no presente estudo serão descritas no subcapítulo 3.1.

### 2.3. Radioterapia guiada por imagem

Com o avanço tecnológico das técnicas de radioterapia, o seu acompanhamento através de imagens tem vindo a ser cada vez mais importante e necessário [28]. No que diz respeito à maioria dos tumores localizados na região pélvica, estão publicadas e implementadas na prática clínica diversas diretrizes de delineamento e utilização da Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT, do inglês “*Image-Guided Radiotherapy*”). A utilização da IGRT deve ser meticulosamente selecionada de forma a conseguir-se otimizar a entrega de dose ao paciente [28].

Para além da utilização da IGRT para planear a conformação da dose entregue aos pacientes, salvaguardando o mais possível os OARs, esta também é necessária para inferir a localização dos órgãos no decorrer dos tratamentos. Os tumores podem sofrer alterações quanto à localização, pois os volumes tumorais podem mover-se entre as várias sessões de tratamento, devido ao movimento natural dos órgãos, e até mesmo existir diferenças no volume dos órgãos adjacentes. Como tal, a IGRT auxilia na deteção de desvios de posicionamento do doente bem como em localizar a posição do tumor nos dias dos tratamentos [28].

No que diz respeito à RTE, a IGRT, ao combinar o gradiente de dose acentuado da IMRT e a imagiologia diária, pode diminuir ainda mais a toxicidade da irradiação pélvica total em doentes com cancro do colo do útero, uma vez que o volume alvo de planeamento pode ser reduzido com segurança sem comprometer a cobertura do alvo [28], [29].

A BT guiada por imagem em tratamentos de cancro do colo do útero tem vindo a ser desenvolvida para ser uma componente o mais fiável e eficiente possível nos casos em que serve como *boost* à RTE. Esta técnica permite fazer uma cobertura espacial altamente eficaz da dose-alvo, enquanto salvaguarda o mais possível os OAR's através do ajuste do posicionamento dos implantes (sonda intrauterina, ovoides e agulhas intersticiais) e do planeamento tridimensional de vários parâmetros. Segundo o estado da arte, a Ecografia é a modalidade de imagem usada para ajudar a guiar a inserção dos aplicadores na posição correta; a Ressonância Magnética (RM) é utilizada para delimitar volumes de interesse e OARs e, por fim, as imagens TC (Tomografia Computorizada, do inglês “*Computed Tomography*”) são usadas para construir modelos anatómicos e físicos

do paciente tridimensionalmente permitindo assim fazer o planeamento do tratamento [4], [30].

Numa perspetiva histórica, a BT era calculada com uma dosimetria a duas dimensões (2D) e raios-X laterais para aceder à posição do aplicador e estimar a dose para os pontos de referência de dose, os chamados pontos A. Nas últimas décadas, a BT guiada por imagem (IGBT, do inglês *Image Guided Brachytherapy*), faz uso de imagens TC ou de RM para otimizar a entrega de dose à região tumoral e reduzir a dose entregue aos tecidos saudáveis, com o planeamento tridimensional (3D) baseado em volume [4][27].

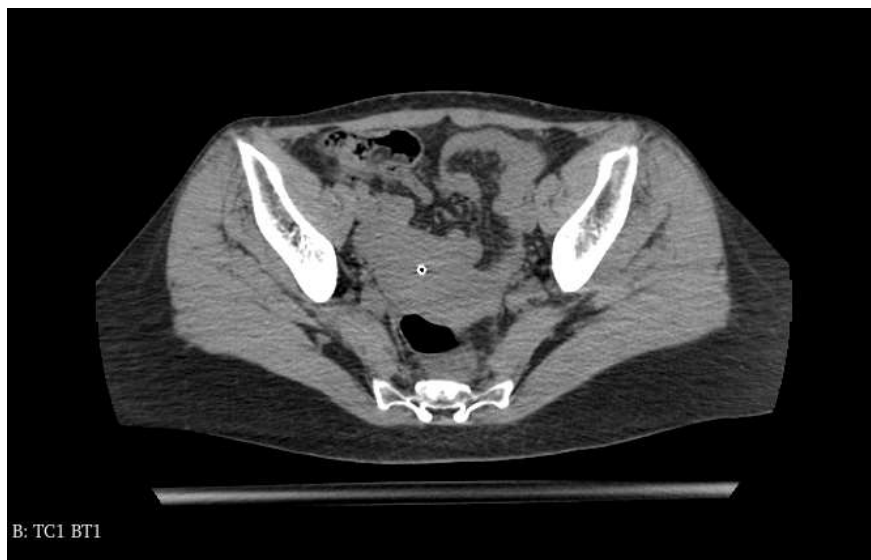
As imagens TC como base à BT fornecem uma visualização 3D tanto da região tumoral como dos OAR's. A HDR/PDR BT guiada por imagens TC tem demonstrado reduções significativas em toxicidades gastrointestinais, genitais e urinárias. Por sua vez, as imagens de RM como base à BT mostram uma resolução superior às imagens TC, o que se revê numa melhoria na delimitação de OAR's. Quando combinadas, geralmente as imagens TC, dado que fornecem os coeficientes de atenuação dos tecidos (fundamentais para o cálculo da distribuição de doses) são, conseqüentemente, utilizadas para o planeamento do tratamento e as imagens de RM são usadas como segundo *data set*, para delimitação do alvo. As imagens TC voltam a ser utilizadas para reconstrução do aplicador e para o contorno de OAR's [4], [31].

### **2.3.1. Imagem por Tomografia Computorizada**

A Tomografia Computorizada (originalmente apelidada de tomografia axial computadorizada), ou simplesmente TC, é uma modalidade de imagem que utiliza raios-X de baixa energia e permite a reconstrução seccional do corpo [32]. No presente estudo, este tipo de exame é utilizado para fazer o planeamento dos tratamentos e as suas imagens servirão como base para o registo. A matriz de transformação/deformação desse mesmo registo foi aplicada aos ficheiros de dose correspondentes para a soma de doses.

O equipamento que permite a obtenção do TC é constituído por uma fonte giratória e detetores dispostos circularmente. Os modelos mais atuais adquirem diversos cortes simultaneamente, permitindo formar uma imagem final tridimensional. O princípio base desta técnica de aquisição de imagem é a de que cada tecido possui um coeficiente de atenuação distinto e essa atenuação dos raios-X em cada direção é captada pelos

detetores. O sinal gerado é então processado para formar a imagem do corte tomográfico [32]. Na Figura 2 pode-se ver representado um corte axial de uma das imagens TC da região pélvica utilizadas no decorrer deste estudo.



**Figura 2** - Corte axial de uma das imagens tomográficas utilizadas no presente estudo, mostrando a bexiga (porção anterior), útero (porção central) e reto (porção posterior).

#### **2.4.Soma das doses de radiação da Radioterapia Externa e Braquiterapia**

Durante mais de um século, a BT era realizada em baixa taxa de dose, a 2 dimensões (LDR BT), com doses específicas para os pontos A's de referência, sendo que a dose total entregue ao paciente era calculada através da soma física das doses entregues pelas duas componentes de terapia. Atualmente, a BT para cânceres ginecológicos utiliza a alta taxa de dose (HDR BT) ou a taxa de dose pulsada (PDR BT), dada a melhoria de resultados quer em termos de rapidez como de flexibilidade dosimétrica [4].

Os efeitos biológicos dos tratamentos por radiação dependem não apenas da dose entregue ao paciente, mas também da taxa de dose de radiação, da sua distribuição no volume a tratar e do tempo de tratamento (tanto o tempo total de tratamento como o tempo entre frações) [4],[20]. Tal como referido no capítulo anterior, a RTE e a BT têm diferentes métodos de entrega de dose ao paciente e requerem que o paciente esteja em diferentes posições. Dada esta disparidade, e de não terem os mesmos efeitos biológicos,

não existe um método com certeza exata para somar volumetricamente a quantidade de dose entregue ao paciente na totalidade dos tratamentos [20].

O grupo de trabalho responsável pela área de BT (GEC-ESTRO) criou algumas recomendações para os tratamentos de câncros ginecológicos através de IGRT a 3 dimensões. Esta entidade recomendou adicionar os parâmetros dos DVH de cada fração de BT e de RTE em doses equivalentes de frações de 2 Gy (EQD<sub>2</sub>) [15].

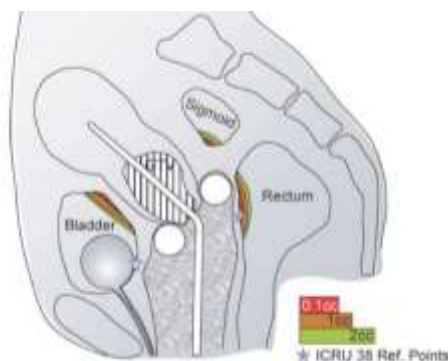
A EQD<sub>2</sub> é uma fórmula que permite a conversão de uma determinada dose de radiação, normalmente administrada em múltiplas frações, numa dose equivalente administrada numa única fração de 2 Gy de radiação padrão. A utilidade da formulação EQD<sub>2</sub> reside no facto de as doses resultantes estarem na mesma escala e, por conseguinte, serem somáveis. Desta forma, torna-se possível aplicar os limites de dose aos OARs. Os pontos finais para avaliação (como é o caso, por exemplo, da Dose de 2cm<sup>3</sup> (em formato EQD<sub>2</sub>) são discutidos com o médico para estarem em conformidade com os critérios de aceitação de limites de dose impostos pela GEC-ESTRO [5], [33].

#### 2.4.1. Soma das frações de Braquiterapia

Num tratamento de BT fracionada, a dose entregue aos OAR's é calculada através da adição dos parâmetros do DVH de cada fração. As áreas mais perto do aplicador recebem uma quantidade de dose superior às mais afastadas (a energia depende do inverso do quadrado da distância) o que é possível ver quando comparado por exemplo a parede anterior do reto com a posterior. A adição direta de doses entregues em diferentes frações de tratamento, nomeadamente doses avaliadas em pequenos volumes é vista como a pior assunção possível pela GEC-ESTRO [34].

Como supracitado, os parâmetros de dose para cada OAR são obtidos a partir de histogramas de dose-volume dos ficheiros de dose de planeamento. Segundo as recomendações do estudo EMBRACE (levado a cabo pela GEC-ESTRO e iniciado em 2008), o mínimo de dose para 0.1 e 2 cm<sup>3</sup> (D<sub>0.1cm<sup>3</sup></sub> e D<sub>2cm<sup>3</sup></sub>) dos OARs deve ser registado, correspondendo aos *endpoints* biológicos (toxicidade dos órgãos) [33]. Uma representação esquemática destes volumes pode ser visualizada na Figura 3. De forma resumida, um dos objetivos do EMBRACE passou por verificar a relação existente entre a limitação de dose a estes pequenos volumes dos OARs e a consequente previsão de morbilidade rectal tardia após o tratamento do cancro cervical com RTE e BT. Os

resultados sugerem que se limite a  $D_{2\text{cm}^3}$  da bexiga a um máximo de 80 Gy EQD<sub>2</sub> e a  $D_{2\text{cm}^3}$  do reto a um máximo de 65 Gy EQD<sub>2</sub> [15], [33].



**Figura 3** - Diagrama anatómico esquemático (vista sagital) que indica os volumes de tecido mais irradiados adjacentes ao aplicador para reto, sigmoide e bexiga: 0.1, 1 e 2 cm<sup>3</sup> [35].

Aquando da adição de doses das várias frações de BT deve-se ter em conta que os efeitos biológicos dos tratamentos por Radioterapia não dependem apenas da dose administrada, mas também da sua distribuição, do volume a tratar, da taxa de dose e do tempo de exposição ao tratamento. O cálculo da dose biológica efetiva (BED, do inglês *Biological Effective Dose*) é feito através de uma dose equivalente em frações de 2 Gy utilizando razões  $\frac{\alpha}{\beta}$  de 10 Gy para volumes tumorais e de 3 Gy para órgãos em risco. O a razão  $\frac{\alpha}{\beta}$  representa a resposta dos tecidos à radiação (estes parâmetros são descritos de forma mais pormenorizada no subcapítulo 2.4.2.2) [20], [36]. O fator EQD<sub>2</sub> determina a dose que produziria os mesmos danos biológicos se fossem entregues em frações de 2 Gy, o que permite de forma generalizada calcular a dose total dos dois tratamentos [20].

Existem várias razões para a necessidade do cálculo da dose BED. Dentro destas razões destacam-se: a sua utilização na comparação de diferentes esquemas de fracionamento e de taxas de dose e possíveis mudanças necessárias nestes parâmetros; na correção de possíveis erros clínicos e de atrasos nos tempos de tratamento (correção de períodos indesejados de paragem de tratamento e no cálculo do efeito da modificação dos tempos de tratamento).

## 2.4.2. Combinação das doses de RTE com BT

### 2.4.2.1. Abordagem convencional

Idealmente, quando se juntam as doses entregues aos tecidos através das duas técnicas de tratamento, cada elemento de volume (voxel) de RTE precisa de corresponder exatamente ao mesmo voxel de cada fração de BT. Este “*match*” de voxels requer cálculos complexos e registo de imagens, sendo que esta complexidade leva a que, no dia a dia, se assumam alguns pressupostos não reais. Para além desta dificuldade, a inserção do aplicador nas diferentes frações de BT (bem como as diferenças anatómicas por exemplo do volume da bexiga) tornam esta sobreposição pouco precisa. Dado que atualmente existem diversas técnicas de aquisição de imagem utilizadas como auxiliares durante o planeamento dos tratamentos de radioterapia, tais como a Tomografia Computorizada e a Ressonância Magnética (RM) [37], o registo de imagem é essencial para combinar as diferentes imagens e encontrar correspondência entre as regiões tumorais e de órgãos em risco.

A abordagem atualmente consensual é a da adição de parâmetros de dose obtidos através dos DHVs. Os parâmetros sugeridos incluem  $D_{0.1\text{cm}^3}$  e  $D_{2\text{cm}^3}$  (máximo para 0.1 e 2  $\text{cm}^3$  de tecido normal) para OAR's. Tal como abordado no subcapítulo anterior, a GEC-ESTRO recomenda que a BED da RTE combinada com a BT seja obtida através do Modelo Linear-Quadrático (Modelo LQ). A dose biológica equivalente converte todas as doses diferentes em doses comparáveis. A dose equivalente para 2 Gy determina a dose que seria necessária para causar o mesmo dano biológico que o tratamento por RTE “entregaria” em frações de 2 Gy. Posto isto, o fator EQD<sub>2</sub> permite somar as doses de cada fração de BT bem como somar essa dose resultante à dose entregue pela RTE de forma a perfazer a dose total do tratamento. Na prática, se o total de dose absorvida em 45 Gy entregues através de RTE, for entregue frações de 1.8 Gy, corresponderá a um valor EQD<sub>2</sub> homogéneo de 43.2 Gy para OARs ( $\frac{\alpha}{\beta} = 3$  Gy) e 44.3 Gy ao tumor ( $\frac{\alpha}{\beta} = 10$  Gy). Em cada fração física de PDR BT é entregue 20 Gy e convertida para EQD<sub>2</sub> através do modelo LQ para tumores e OARs e somadas com a dose uniforme de RTE EQD<sub>2</sub> [4].

A adição linear dos parâmetros pode ser uma boa aproximação para o cálculo da  $D_{2\text{cc}}$  (dose para exposição máxima de 2  $\text{cm}^3$  de OARs) para os OARs sem a RTE. No entanto, só é uma aproximação válida se, juntando a uma distribuição de dose através da

RTE na zona pélvica entregue de forma uniforme, cada fração de BT produza *hotspots* espaciais, geométricos e dosimétricos aproximadamente iguais em cada fração [4].

#### 2.4.2.2. Enquadramento teórico: Modelo LQ

A abordagem comum para a soma de doses entre RTE e BT é baseada no Modelo LQ com o cálculo da dose equivalente em frações de 2 Gy (EQD<sub>2</sub>). Para *inputs* do modelo, a GEC-ESTRO recomenda utilizar um valor uniforme de  $\frac{\alpha}{\beta} = 10$  Gy para tecido tumoral e  $\frac{\alpha}{\beta} = 3$  Gy para os tecidos normais (OARs) [30].

A técnica de PDR BT requer um valor adicional para o tempo médio de reparação dos tecidos ( $T_{1/2}$ ), no entanto, este parâmetro ainda não está tão consolidado como os restantes. A GEC-ESTRO refere 1.5h como o valor a considerar para este parâmetro, sendo este um valor estimado dado que é usado para todos os tecidos [15], [23]. Uma explicação mais pormenorizada dos cálculos para a obtenção da dose equivalente para PDR BT está presente no subcapítulo 3.3.

A equação genérica subjacente ao Modelo LQ para cálculo da dose equivalente em 2Gy está presente na Equação (Eq.) 1:

$$EQD_2 = D \times \left[ \frac{d + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)}{2 + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right] \quad \text{Equação 1}$$

Onde  $D$  é a Dose física total,  $d$  é a dose por fração,  $\alpha$  é o componente linear de morte celular;  $\beta$  é o componente quadrático de morte celular;  $\frac{\alpha}{\beta}$  é a dose na qual a destruição de células pelos componentes linear ( $\alpha$ ) e quadrático ( $\beta$ ) são iguais na curva de resposta à dose, com base no modelo LQ.

#### 2.4.2.3. Registo de imagem rígido vs registo de imagem deformável

O registo de imagem é um processo para encontrar correspondência espacial entre dois ou mais *sets* de imagens e determinar a transformação matemática para alcançar este objetivo [37]. Este processo tem sido ao longo dos anos uma parte importante no planeamento e execução da RTE guiada por imagem 3D e na BT [38].

Existem duas modalidades distintas de registo de imagem: registo de imagem rígido (RIR, do inglês *Rigid Image Registration*) e o registo de imagem deformável (DIR, do inglês *Deformable Image Registration*). Estas técnicas diferem no número de graus de liberdade. Entende-se como graus de liberdade na transformação de coordenadas, por exemplo, a rotação (3 graus de liberdade) e a translação (outros 3 graus de liberdade) [39].

O RIR é uma técnica que conta apenas com seis graus de liberdade, permitindo apenas translacionar ou rodar a imagem que se move face à imagem de referência. Este tipo de registo não se consegue ajustar a qualquer mudança que exista entre duas imagens de TC, por exemplo, em duas frações de BT distintas, não se conseguindo reajustar ao aumento do volume dos órgãos ou ao seu esvaziamento (caso da bexiga, por exemplo) nem à inserção diferente do aplicador. Depois do registo rígido, as distâncias entre pontos na imagem são preservadas [39].

No registo deformável, uma imagem é deformada relativamente à outra. O DIR possui um maior número de graus de liberdade (três vezes o número de voxels numa imagem) que o RIR, resultando, portanto, numa matriz de deformação ou num vetor campo de deformação, que especifica a correspondência entre a imagem de referência e a imagem que se move. Nesta modalidade de registo, para além de rotação e translação, são também aplicados movimentos de ampliação e de flexão. Cada voxel da imagem de referência é sobreposto pelo voxel correspondente na imagem móvel. No RIR, todos os voxels envolvidos na transformação da imagem movem-se uniformemente, resultando numa relação voxel a voxel estável antes e depois da transformação, ao passo que no DIR estas relações voxel a voxel mudam [33][40].

Dada a complexidade das técnicas atuais de tratamentos por radioterapia, a adição linear dos parâmetros dos DVH entre RTE e HDR BT não é consensual para representar a distribuição combinada da dose entregue ao paciente, uma vez que estamos a assumir que os pontos quentes estão exatamente na mesma posição da imagem para cada fração de BT e para a RTE [4]. Dado este desafio, o registo de imagem deformável surge como uma opção para tentar colmatar a falha de precisão da adição linear. De uma forma sucinta, o registo de imagem deformável procura relações de transformações não lineares [41], fazendo corresponder a cada voxel de tecido irradiado em cada fração de radiação do feixe externo com o voxel correspondente irradiado por cada fração de BT [38][39].



## CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E METODOLOGIA



### 3. Materiais e metodologia

#### 3.1. Seleção do caso clínico

Para este estudo foram utilizados dados de PDR BT e de RTE de 20 pacientes com idades compreendidas entre os 33 e os 67 anos de idade. Os tratamentos decorreram entre março de 2022 e fevereiro de 2023. Das 20 pacientes, apenas serão apresentados os resultados de 14, dado que seis delas realizaram uma parte dos tratamentos noutra instituição hospitalar.

Inicialmente todas as pacientes foram submetidas a RTE com irradiação de toda a zona pélvica utilizando técnicas de IMRT ou de SIB (do inglês, “*Simultaneous Integrated Boost*”), com energia de feixe dos raios-X de 6 MV. Todas as pacientes foram tratadas com BT intracavitária e esta foi realizada com uma dose prescrita entre 17.5 e 21 Gy. As combinações de dose prescritas a cada paciente bem como o seu estadio da doença, segundo o Sistema FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), encontram-se resumidos na Tabela 3.

**Tabela 3** - Resumo descritivo do caso clínico em estudo

<i>Paciente</i>	Idade	Estadio	BT – Fração 1		BT – Fração 2		RTE	
			Dose/pulso (Gy)	Nº pulsos	Dose/pulso (Gy)	Nº pulsos	Dose/fração (Gy)	Nº frações
1	60	IB1	0.72	25	0.72	25	1.8	30
2	47	IIB	0.74	27	0.74	27	1.8	25
3	44	IIB/IIIC1	0.67	27	0.75	24	2.1	28
4	52	IIB	0.8	25	0.74	27	1.8	25
5	59	cIIB/IIIC1	0.71	28	0.71	28	1.8	25
6	55	cIIIB	0.74	27	0.77	26	1.8	25
7	48	IIB/IIIC1	0.71	28	0.71	28	1.8	25
8	33	IIB/IIIC1	0.71	28	0.71	28	1.8	25
9	55	IIIC1	0.71	28	0.77	26	1.8	25
10	39	IIA2	0.78	27	0.75	28	1.8	25
11	50	IIB	0.74	27	0.74	27	1.8	25
12	67	cIIIB	0.74	27	0.74	27	1.8	25
13	47	IIIB	0.71	28	0.71	28	2.4	25
14	60	cIIIB	0.69	26	0.72	25	1.8	28

A PDR BT recorreu a aplicadores ginecológicos constituídos por uma sonda uterina e dois ovoides laterais. Estes aplicadores têm uma geometria simples, inseridos sempre com a mesma profundidade e são representados em cada fração, razão pela qual são ideais para serem analisados através de registo de imagem deformável. Os aplicadores utilizados são todos semelhantes aos representados na Figura 4.



**Figura 4** – Exemplo de aplicadores utilizados no estudo (Fletcher CT/MR) [42]

Neste estudo, apenas foram considerados como OARs, a bexiga e o reto. O sigmoide e os intestinos foram excluídos do estudo devido às diferenças de contornos entre frações bem como à variação das suas posições em cada tratamento. Estes órgãos foram delineados no *software* Oncentra v4.6.0 (Elekta) e foi feito um planeamento tridimensional do tratamento com base numa imagem de TC.

### 3.2.3D Slicer

Neste estudo, parte do trabalho foi realizado no *software* “3D Slicer” (versão 5.0.3.). Sendo este uma ferramenta *open-source* capaz de facilitar o registo de imagens, utilizou-se para este mesmo fim, tendo em vista uma contabilização automatizada da quantidade de dose entregue ao paciente em tratamentos de RTE e BT [43].

Este software gratuito foi criado inicialmente para visualizar de forma volumétrica e analisar imagens médicas em formato DICOM, sendo mais tarde adaptado e atualizado para prover funcionalidades de estudo e pesquisa em termos de radioterapia guiada por imagem. Para este propósito, existe um *toolkit* customizável (SlicerRT).

### 3.2.1. Módulo SlicerRT

A extensão de Radioterapia SlicerRT é uma das criações do projeto Sparkit (do inglês, “*Software Platform and Adaptive Radiotherapy Kit*”), desenvolvido pelo *Cancer Care Ontario e o Ontario Consortium for Adaptive Interventions in Radiation Oncology* com vista a permitir fornecer um conjunto de ferramentas *open source* para Radioterapia e outras intervenções guiadas por imagem [44].

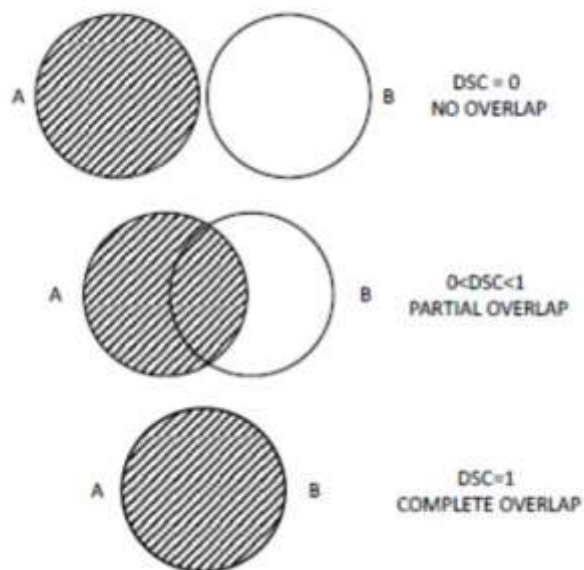
O SlicerRT foi integrado no 3D Slicer como extensão específica para interpretar dados terapêuticos experimentais. Contém módulos e algoritmos capazes de analisar imagens de radioterapia, incluindo: módulos para importar e carregar formatos DICOM-RT; funções para segmentar e registar imagens, tendo ainda capacidade para contabilizar e comparar estruturas sobrepostas de imagens registadas; delinear estruturas (embora as estruturas usadas neste estudo tenham sido delineadas no software Oncentra v4.6.0 (da Elekta)); visualizar isodoses e superfícies e ainda um algoritmo de renderização de volume para calcular, visualizar e comparar estruturas tridimensionais e volumes de dose [44]. Possui ainda um módulo de *Dose Accumulation* que permite calcular a dose acumulada para vários ficheiros de dose, sendo que o peso de cada volume de dose pode ser definido pelo utilizador. Este módulo faz uma soma das doses voxel a voxel, devendo, por isto, os ficheiros estar alinhados para obter uma soma fidedigna (para tal é necessário adicionar o registo das imagens a um dos ficheiros de dose) [44], [45].

### 3.2.2. Dice Coefficient

O coeficiente de similaridade Dice (DSC – do inglês *Dice Similarity Coefficient*), ou simplesmente Índice de Sobreposição, é uma métrica estatística que compara a sobreposição entre duas estruturas [46]. O DSC (representado visualmente na Figura 5 e matematicamente na Eq. 2) sendo um parâmetro estatístico que investiga o volume de interseção de dois objetos, foi utilizado para avaliar quantitativamente a precisão do registo deformável obtido no 3D Slicer, através da sobreposição das estruturas em estudo (bexiga e reto). Esta grandeza relativa varia entre zero e um, indicando nenhuma sobreposição e uma sobreposição perfeita, respetivamente [46]. Corresponde à razão entre o dobro do volume de interseção dos dois contornos e a soma dos volumes dos mesmos, como se pode verificar pela Eq.2:

$$DSC = \frac{2 (V_{\text{referência}} \cap V_{\text{deformado}})}{(V_{\text{referência}} + V_{\text{deformado}})} \quad \text{Equação 2}$$

Onde  $V_{\text{referência}}$  corresponde ao contorno do volume no TC de referência e o  $V_{\text{deformado}}$  corresponde ao contorno do volume no TC deformado (correspondente ao TC usado no planeamento da segunda fração do tratamento ou ao TC usado no planeamento da RTE).



**Figura 5** - Descrição visual do Coeficiente Dice

### 3.3. Conversão para BED e EQD<sub>2</sub>

O Modelo LQ foi utilizado para converter as doses nominais físicas (Gy) para distribuições BED voxel a voxel para cada uma das frações de BT e, posteriormente, para calcular a dose equivalente (isoefetiva) em frações de 2 Gy.

No IPO Porto, o cálculo das doses entregues aos OARs é feito através do preenchimento de um ficheiro Excel. Este ficheiro é adaptado do “Microsoft (®) Excel Reporting GYN HDR BT sheet”, baseado no modelo linear-quadrático para a reparação subletal das células e desenvolvido pela AAPM (do inglês, “*American Association of Physicists in Medicine*”) [47]. Neste ficheiro modelo apenas é tida em conta a reparação devida a diferentes esquemas de fracionamento e taxas de dose, sendo ignorados os

efeitos de repovoamento, reoxigenação, redistribuição e heterogeneidade da dose e da taxa de dose.

Tendo como base o ficheiro usado pelo IPO Porto, a mesma lógica presente nas equações das folhas foi adaptada num algoritmo em Python para converter cada voxel das matrizes dos ficheiros de dose diretamente para BED e EQD<sub>2</sub>, adicionando uma “máscara” aos mesmos. Para cada voxel  $i$  dos ficheiros de dose de RTE, a dose BED foi calculada com base na equação genérica (Eq. 3) existente para o efeito:

$$BED = D \times \left[ 1 + \frac{d}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right] \quad \text{Equação 3}$$

Onde:  $D$  é a dose total (número de frações multiplicado ao valor de dose por fração);  $d$  é a dose por fração e  $\frac{\alpha}{\beta}$  a capacidade de reparação da célula.

Posteriormente, para cada voxel  $i$ , a dose em frações de 2 Gy foi convertida para o equivalente em frações de 2 Gy utilizando a Eq.3:

$$EQD_2 = \frac{BED}{\left[ 1 + \frac{2}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right]} \quad \text{Equação 4}$$

O esquema de fracionamento em BT é bastante diferente do da RTE, o que se traduz em contas complexas para obtenção da dose BED. Para além do modelo LQ, é utilizado para efeitos de cálculo um modelo de reparação mono-exponencial [48]. Assume-se que as lesões induzidas pela radiação durante o intervalo entre as frações de BT podem ser, de forma incompleta, reparadas, especialmente se este valor for relativamente elevado. Esta reparação incompleta exige uma correção adequada nos cálculos de dose e, portanto, a estimativa do BED para este tratamento tem em conta o fator de reparação incompleta ( $H_n$ ), que depende do número de pulsos ( $n$ ), do intervalo entre pulsos ( $\Delta T$ ) e ainda do tempo médio de reparação de danos subletais ( $T_{1/2}$ , correspondente a 1.5h nos tratamentos deste estudo). Posto isto, o BED para cada fração de BT calcula-se de acordo com a Eq. 5:

$$BED = D \left[ 1 + \frac{d}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} + H_n \cdot \frac{d}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right] \quad \text{Equação 5}$$

Onde,

$$H_n = \frac{2}{n} \cdot \left[ \frac{\Phi}{1 - \Phi} \right] \cdot \left[ m - \left( \frac{1 - \Phi^n}{1 - \Phi} \right) \right] \quad \text{Equação 6}$$

$$\Phi = \exp\left(-\frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \Delta T\right) \quad \text{Equação 7}$$

### 3.3.1. Biblioteca “Platipy”

A biblioteca “Platipy” do Python é uma ferramenta desenvolvida para processar, manipular e analisar imagens médicas, segmentações e ainda matrizes de doses. Dado que permite a integração de dados complexos e a aplicação de algoritmos de deformação, tem vindo a ser bastante útil em pesquisas e experimentos na área da radioterapia e na medicina nuclear [49].

Embora esta biblioteca suporte diversas funcionalidades, foi usada neste trabalho como auxílio ao desenvolvimento de um *script* que permitiu transformar todas os voxels das matrizes de doses (de BT e de RTE) para BED e, posteriormente, EQD<sub>2</sub>. Desta forma, aquando da importação destes novos ficheiros para o 3D Slicer, cada voxel já estaria diretamente na conversão requerida para se fazer a soma de doses final em BED e EQD<sub>2</sub>.

Para esta transformação teve-se em conta o número de pulsos e a dose por pulso (Gy) de cada fração de BT e o número de frações e a dose por fração dos tratamentos por RTE.

### 3.4. Adição dos parâmetros DVH

As doses cumulativas foram calculadas face à abordagem comum (Eq. 8) para termos comparativos, adicionando os valores de  $D_{0.1\text{cm}^3}$  e  $D_{2\text{cm}^3}$  obtidos na análise do DVH da dose da RTE aos valores de  $D_{2\text{cm}^3}$  e  $D_{0.1\text{cm}^3}$  obtidos na análise dos DVHs da dose acumulada da BT, tanto para o reto como para a bexiga, seguindo a seguinte lógica:

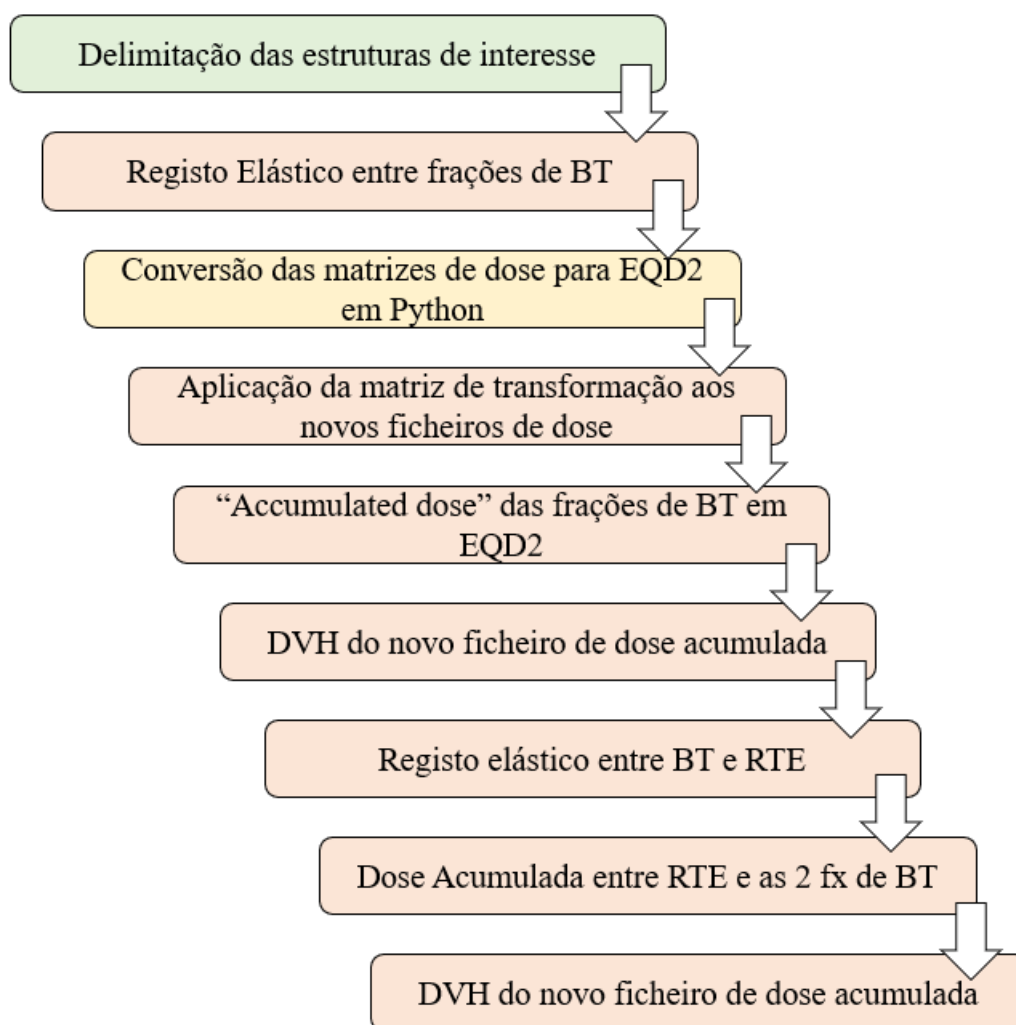
$$D_{x\text{cm}^3} = D_{x\text{cm}^3}(\text{RTE}) + \sum_{i=1}^n D_{x\text{cm}^3}(\text{BT})_i \quad \text{Equação 8}$$

Onde  $D_{x\text{cm}^3}$  representa a dose entregue a um determinado volume ( $x = 2 \text{ cm}^3$  ou  $x = 0.1 \text{ cm}^3$ ) pela RTE e pela BT. Para a BT, o  $i$  representa o número de frações (2 frações dado que se tratou de PDR BT). Cada  $D_{x\text{cm}^3}$  foi calculado como sendo a dose biológica equivalente em frações de 2 Gy.

O presente trabalho, tem como base o facto de que o módulo “*Dose Accumulation*” faz esta soma cumulativa de doses nos pontos corretos de sobreposição, voxel a voxel, de forma automatizada depois de que se registam as imagens e, consequentemente, os ficheiros de dose.

### 3.5. Esquema resumo do procedimento

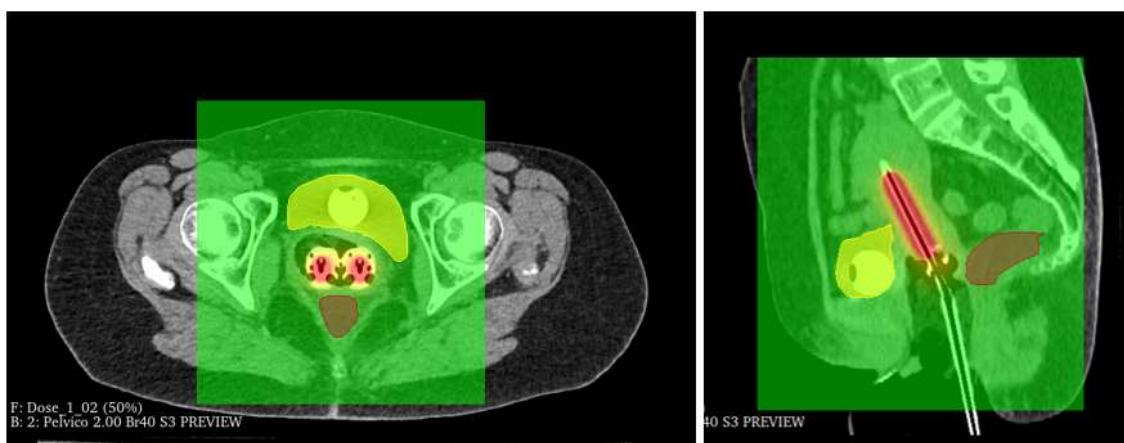
De forma a resumir de forma clara e sucinta o trabalho desenvolvido, foi criado o diagrama da Figura 6 onde é possível verificar, passo a passo, o que foi feito e as ferramentas utilizadas em cada etapa. De seguida, encontra-se uma explicação sucinta do mesmo.



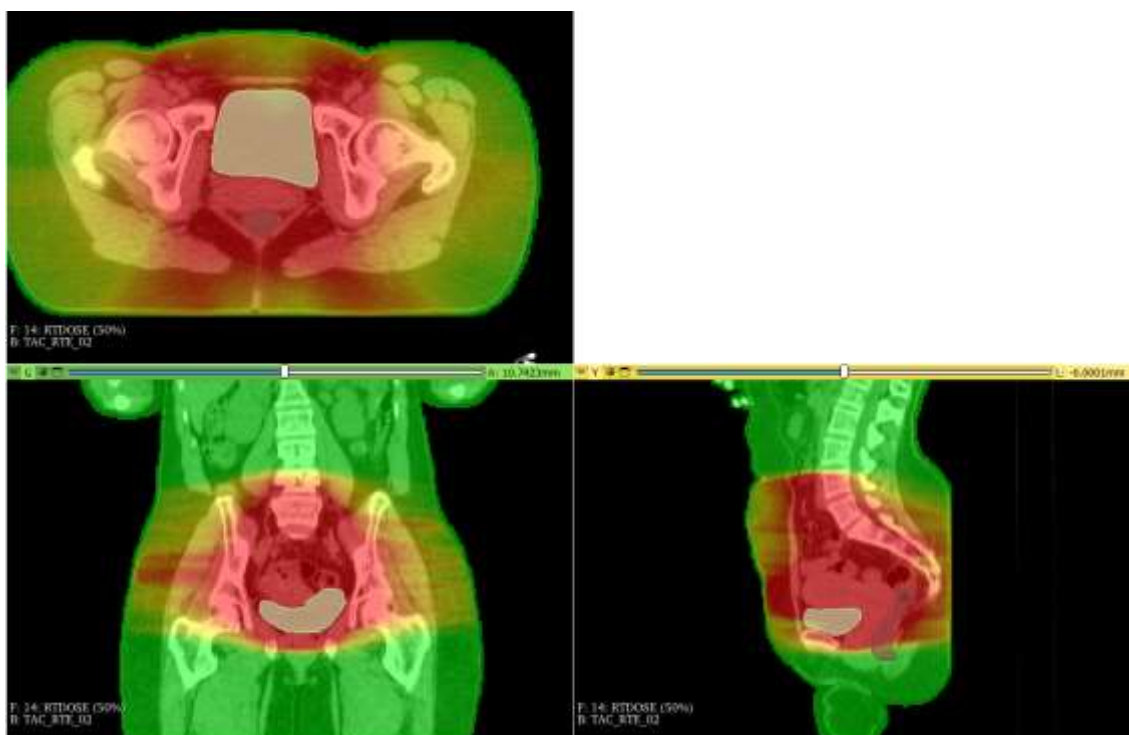
**Figura 6** - Esquema resumo do trabalho realizado. A verde: passos executados no Oncentra v4.6.0 (Elekta); A laranja: passos executados no 3D Slicer v5.4.0; A amarelo: passos executados em Python.

Delimitaram-se as estruturas de interesse (bexiga e reto) no Oncentra v4.6.0 (Elektra). Neste *software* foi também delineado o planeamento de entrega de dose (tanto das frações de BT como da RTE) às pacientes.

Os ficheiros DICOM existentes (TCs de planeamento, ficheiros de estruturas delineadas e ficheiros de dose) foram importados para o 3D Slicer. Um exemplo da distribuição de dose sobreposta aos TCs pode ser observado na Figura 7 para a BT e na Figura 8 para a RTE.



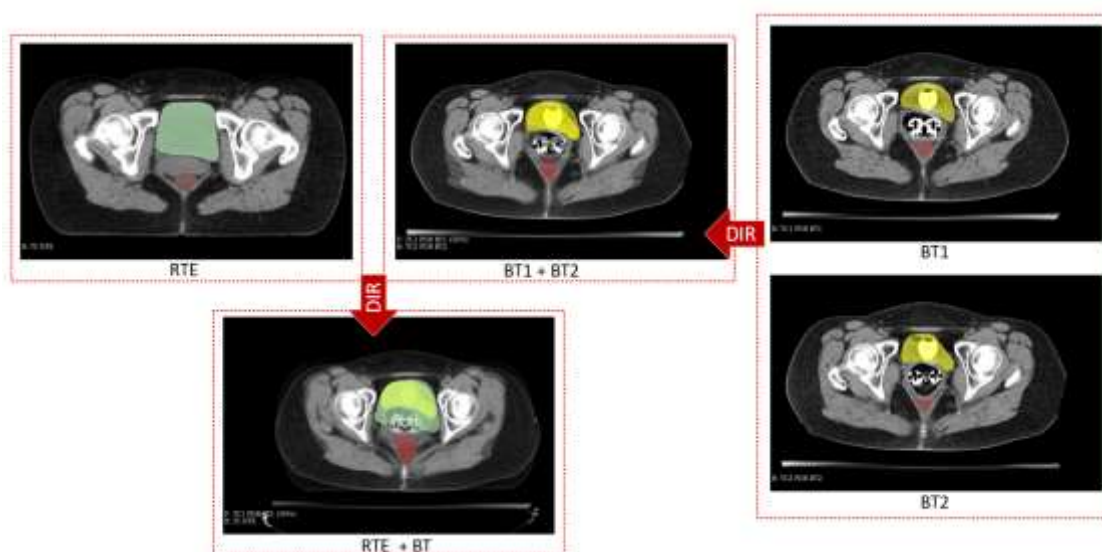
**Figura 7** - Distribuição da dose planeada para a 1ª fração de BT a toda a zona pélvica. A estrutura delimitada a amarelo corresponde à bexiga e a estrutura a vermelho ao reto.



**Figura 8** - Distribuição da dose planeada para a RTE a toda a zona pélvica. A estrutura delimitada a verde corresponde à bexiga e a estrutura a castanho ao reto.

Inicialmente foram calculados histogramas de Dose-Volume e comparados os parâmetros obtidos com os utilizados pelo hospital, verificando-se que os valores dos parâmetros obtidos eram muito semelhantes.

Numa primeira fase, registaram-se os TCs de planeamento das duas frações de Braquiterapia recorrendo a um registo deformável. Em alguns casos em que o registo não produzia os melhores resultados foi aplicada uma B-Spline ao mesmo. Foram calculados os coeficientes Dice entre bexiga e reto para as duas frações, para todas as pacientes depois de aplicado o registo. O mesmo processo repetiu-se de seguida para realizar o registo deformável entre as frações de BT e os TCs de RTE. Os coeficientes Dice voltaram a ser calculados para bexiga e reto. Guardaram-se localmente as matrizes de deformação para serem utilizadas posteriormente. O resumo deste processo pode ser visualizado na Figura 9.



**Figura 9** - Processo de aplicação do registo deformável (DIR) no decorrer do trabalho: aplicação para fusão dos ficheiros de BT e, posteriormente, aplicação para fusão do ficheiro de RTE com os de BT. A amarelo: bexigas dos ficheiros de BT; a verde: bexiga do ficheiro de RTE.

Os ficheiros de distribuição de dose foram guardados no formato .nrrd e criaram-se dois algoritmos em Python distintos (um para as frações de BT e outro para RTE) para ler e converter cada voxel destes ficheiros para os valores equivalentes de BED e EQD<sub>2</sub>. O *script* permitiu guardar estas conversões em ficheiros DICOM (com a mesma

orientação espacial dos ficheiros originais) para posteriormente voltarem a ser importados para o 3D Slicer.

Foram calculados os DVHs dos novos ficheiros de dose (das frações de BT e de RTE) e comparados com os obtidos no Oncentra para verificar de novo que os valores obtidos eram semelhantes aos obtidos através do Oncentra e do cálculo feito pela folha Excel.

Depois da validação supracitada, aplicou-se a matriz de transformação obtida inicialmente pelo registo entre as frações de BT aos novos ficheiros de dose BED e EQD<sub>2</sub> da segunda fração. Utilizou-se o módulo “Dose Accumulation” para efetuar a acumulação de dose voxel a voxel entre as duas frações, à partida no mesmo ponto. Registaram-se os resultados de Dose Acumulada obtidos e compararam-se com os obtidos pelo IPO Porto. Aplicou-se a matriz de deformação pré-existente entre ficheiros TC de BT e de RTE aos novos ficheiros de dose da RTE e utilizou-se uma vez mais o módulo “Dose Accumulation” para efetuar a acumulação voxel a voxel entre o ficheiro de Dose Acumulada obtido entre frações e o ficheiro de dose registado de RTE. Obteve-se então o ficheiro final, objetivo deste trabalho, de dose acumulada entre BT e RTE. Criou-se o DVH de cada um destes novos ficheiros finais de Dose Acumulada e compararam-se os resultados obtidos com os obtidos através da soma direta utilizada no hospital.

## CAPÍTULO 4 – RESULTADOS



## 4. Resultados

### 4.1. Comparação entre parâmetros DVH do Oncentra vs experimentais obtidos no 3D Slicer

Inicialmente, para validar que o 3D Slicer estaria a calcular de forma correta os parâmetros dos DVHs de cada fração de BT e da RTE, obtiveram-se todos os valores para os mesmos. Na Tabela 4 encontram-se os resultados comparativos entre os parâmetros DVH obtidos no 3D Slicer e os obtidos pelo Oncentra (utilizados no IPO Porto) para a paciente 4. Pode-se verificar que os resultados são bastante idênticos, no entanto, não são exatamente iguais, pelo que se pôde inferir que os algoritmos de cálculo entre os dois softwares são ligeiramente diferentes. Estas ligeiras diferenças podem também ser devidas diferenças na precisão (*floating point*) dos dois sistemas.

Embora se tenham efetuado todos os procedimentos para 0.1 cm<sup>3</sup> e 2 cm<sup>3</sup>, apenas serão apresentados os resultados referentes a 2 cm<sup>3</sup>. Esta decisão deve-se a vários fatores: os 0.1 cm<sup>3</sup> não são usados na prática para limitar a dose no IPO-Porto; 2 cm<sup>3</sup> é o valor presente de forma mais frequente na literatura com correspondência ao assunto aqui estudado e são os pontos onde há menos oscilações de dose. Para simplificação, considere-se daqui em diante, no resto do documento, cm<sup>3</sup> = cc.

**Tabela 4** - Comparação dos parâmetros DVH dos ficheiros de dose de BT originais obtidos no 3D Slicer e no Oncentra.

	3D Slicer		Oncentra	
	D <sub>2CC</sub>	D <sub>0.1CC</sub>	D <sub>2CC</sub>	D <sub>0.1CC</sub>
<b>PDR BT1</b>				
<b>Bexiga</b>	0.37	0.49	0.37	0.48
<b>Reto</b>	0.30	0.47	0.34	0.47
<b>PDR BT2</b>				
<b>Bexiga</b>	0.30	0.46	0.32	0.46
<b>Reto</b>	0.32	0.49	0.32	0.48

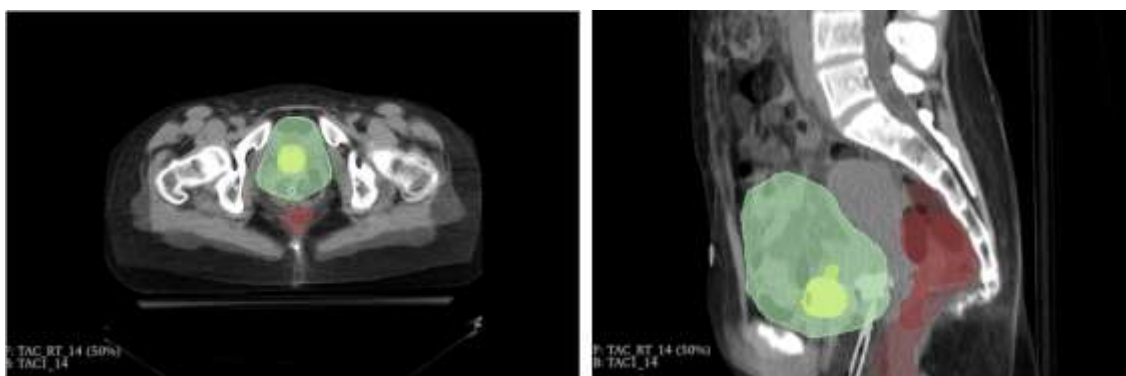
### 4.2. Registo deformável

A precisão do registo deformável foi avaliada pelo *Dice Score* das estruturas da bexiga e do reto sobrepostas entre frações de BT e entre o registo de BT e RTE de forma a quantificar a sobreposição total das frações. Na Figura 10 está presente o resultado

visual para o registo entre frações de BT, sendo visível a amarelo as bexigas sobrepostas das duas frações e a vermelho são visíveis os retos sobrepostos também. Na Figura 11 está representado um exemplo de um dos registos deformáveis realizados para deformar as frações de BT juntamente com a RTE. sendo visível a amarelo as bexigas sobrepostas das duas frações de BT, a verde a bexiga da fração de RTE e a vermelho e castanho são visíveis os retos sobrepostos também. De notar que, na Figura 11 é possível visualizar uma discrepância grande entre o volume das bexigas nas frações de BT e o volume da bexiga na fração de RTE. Esta diferença de volumes deve-se ao facto de que, na RTE, a paciente ingere uma grande quantidade de líquido antes da realização do TC de planeamento.

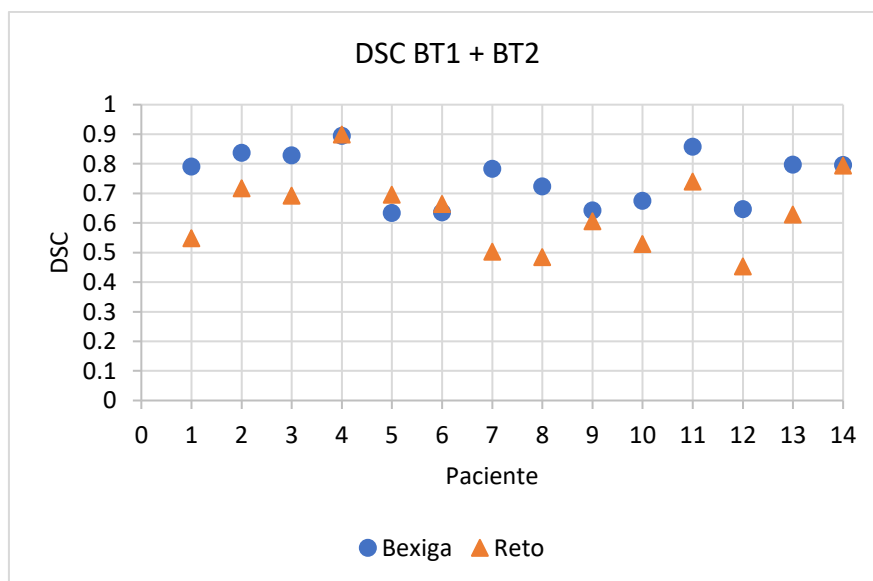


**Figura 10** - Registo deformável entre os 2 TCs de planeamento das frações de BT com representação das estruturas delineadas. A amarelo: bexigas das frações de BT; A verde: bexiga da fração de RTE; a vermelho: retos de todas as frações

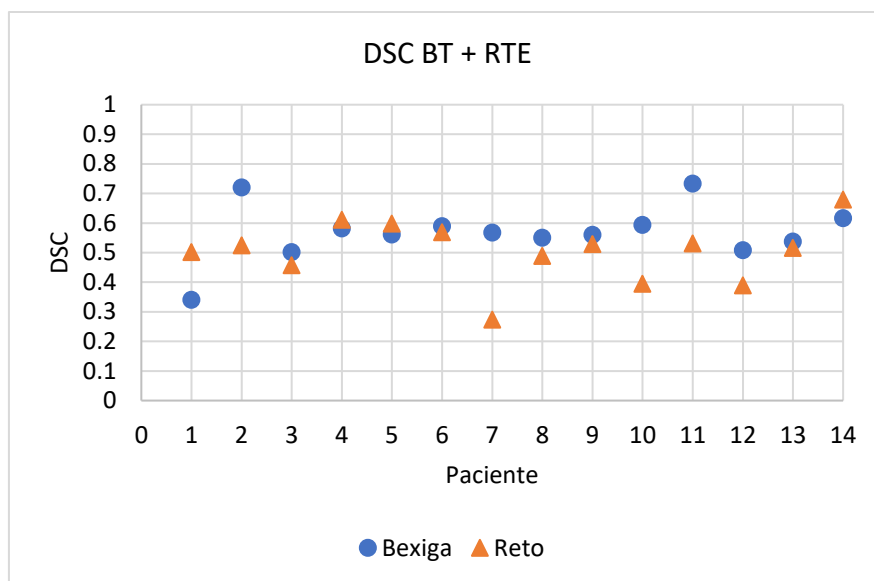


**Figura 11** - Registo deformável entre as frações de BT e a fração de RTE com representação das estruturas delineadas. A amarelo: bexigas das frações de BT; A verde: bexiga da fração de RTE; a vermelho/castanho: retos de todas as frações.

Os resultados numéricos do DSC entre frações de BT estão representados no gráfico das Figura 12, correspondendo os pontos azuis aos valores para a bexiga, ao passo que, os triângulos, correspondem ao reto. É possível verificar uma certa tendência de o DSC ser superior para as estruturas da bexiga, obtendo-se na maioria dos casos resultados inferiores para as estruturas do reto. Na Figura 13 estão representados os coeficientes DSC para a bexiga e para o reto obtidos com o registo entre as frações de BT e a RTE. Uma vez mais, os valores do DSC para a bexiga (a azul) tendem a ser superiores aos obtidos para o reto. No primeiro registo, apenas nas pacientes 5 e 6 os valores do reto (para o 1º registo) são ligeiramente superiores aos resultados para a sobreposição da bexiga. Esta discrepância de valores tem vindo a ser reportada em estudos anteriores do mesmo foro [50], sendo o DSC da bexiga sempre superior ao DSC obtido para o reto. Esta diferença pode-se residir em diversas razões: o reto é um órgão oco com uma forma bastante irregular; se o intestino não estiver previamente bem preparado, podem existir fezes e gases intestinais no mesmo, o que conduzirá a erros no contorno retal.

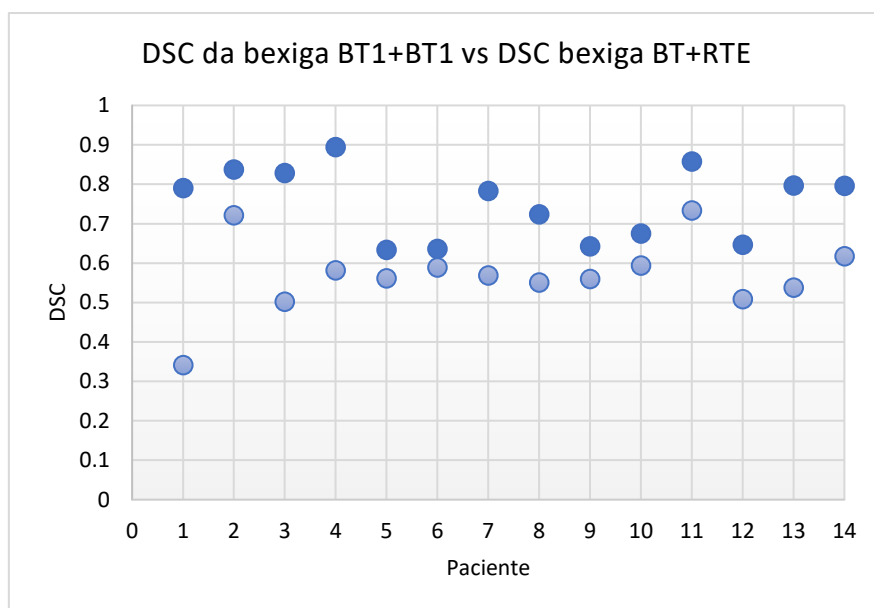


**Figura 12** - Dice Score da bexiga (●) e do reto (▲) do registo entre as duas frações de Braquiterapia.

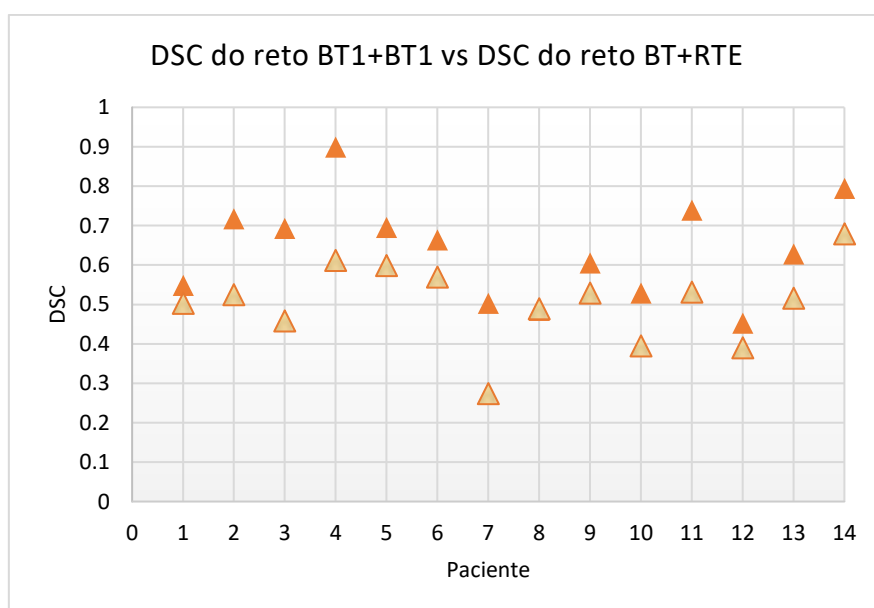


**Figura 13** - Dice Score da bexiga (●) e do reto (▲) do registo entre as duas frações de Braquiterapia e a Radioterapia Externa.

Nas Figuras 14 e 15 está representada uma comparação entre os dois valores obtidos para cada estrutura em cada um dos registos. A tendência é de forma clara que no segundo registo, os valores de DSC sejam inferiores aos obtidos no primeiro entre frações de Braquiterapia. Esta redução nos valores era esperada, uma vez que estamos a deformar uma imagem em cima de outra já previamente deformada. Para além disso, as imagens TC obtidas para cada fração de BT são mais parecidas do que quando comparadas com a imagem TC obtida para o planeamento da RTE (devido, uma vez mais, ao momento de tratamento ser diferente e às condições exigidas para cada tipo de tratamento serem também distintas, o que resulta numa posição bastante diferente da paciente bem como num volume dos órgãos distinto também.)



**Figura 14** - Comparação do DSC da bexiga entre o 1º registo (●) e o 2º registo (○).

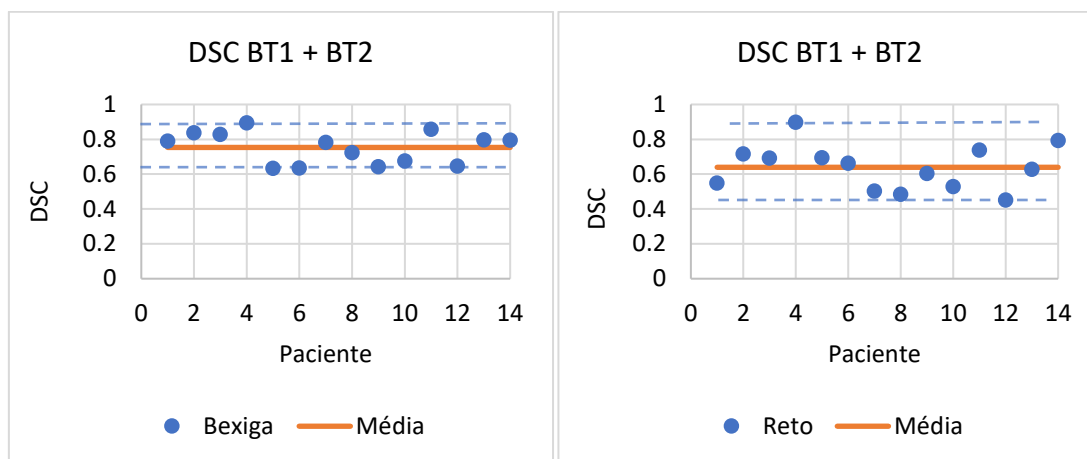


**Figura 15** - Comparação do DSC do reto entre o 1º registo (▲) e o 2º registo (△).

Como descrito anteriormente, os valores de DSC obtidos para a bexiga são, maioritariamente superiores aos obtidos para o reto, e os valores obtidos para o primeiro registo são sempre superiores aos obtidos no segundo.

O valor médio do DSC, no registo entre frações de BT centrou-se nos 0.75 para a bexiga e nos 0.65 para o reto (Figura 16). No que diz respeito à bexiga, os valores são

mais constantes do que para o reto, sendo o valor mais alto obtido 0.9 e o mais baixo 0.63, que se assumem como valores bastante interessantes. Quanto ao reto, os intervalos de valores são superiores, sendo que o foram obtidos os valores de 0.45 e 0.9 para o mínimo e o máximo, respetivamente.

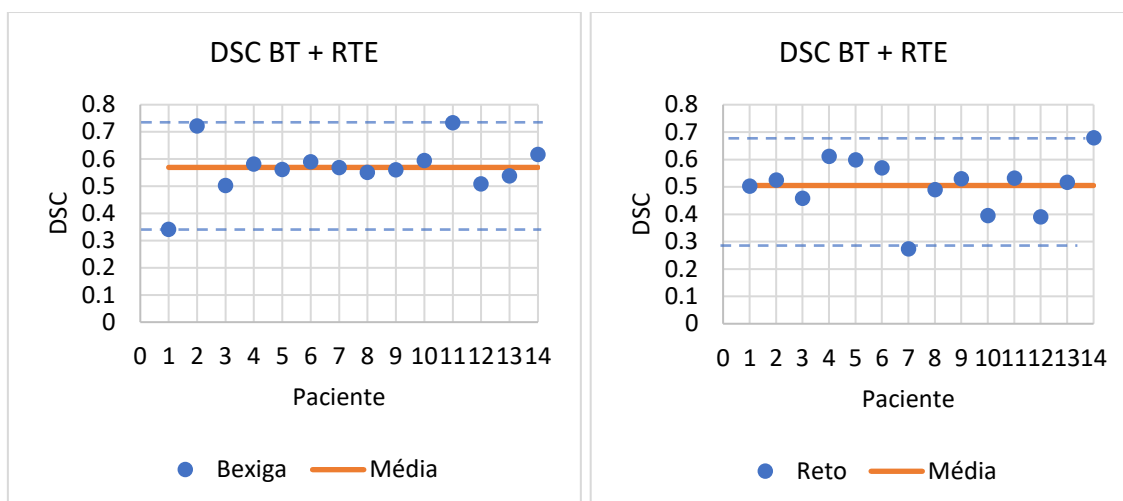


**Figura 16** – Valores do DSC da bexiga (à direita) e do reto (à esquerda) obtidos no 1º registo comparados com a média. As linhas a tracejado correspondem aos máximos e mínimos.

No que diz respeito aos valores de DSC obtidos para a deformação entre os ficheiros de BT e o ficheiro de RTE (Figura 17), estes são inferiores aos obtidos na primeira deformação, com uma média de 0.6 para a bexiga e de 0.51 para o reto. Embora o valor de 0.6 seja bastante inferior ao valor de 0.75 encontrado para o 1º registo deformável, pode-se verificar que o valor obtido para a bexiga da paciente 1 sai bastante fora da média de valores nas restantes pacientes, o que impacta negativamente esta média. Este valor deverá ser tido em conta como *outlier*, dado que no registo entre frações de BT, o valor para a bexiga da paciente 1 é um dos mais altos encontrados.

Já no caso do reto, como seria novamente de esperar, os valores têm um desvio maior do que os encontrados para a bexiga, tendo a sua média ficado nos 0.51, com valor máximo de 0.68 e valor mínimo de 0.28, sendo que, para a paciente com o valor mínimo (0.28), já tinha sido um dos menores valores encontrados na primeira fração (0.50).

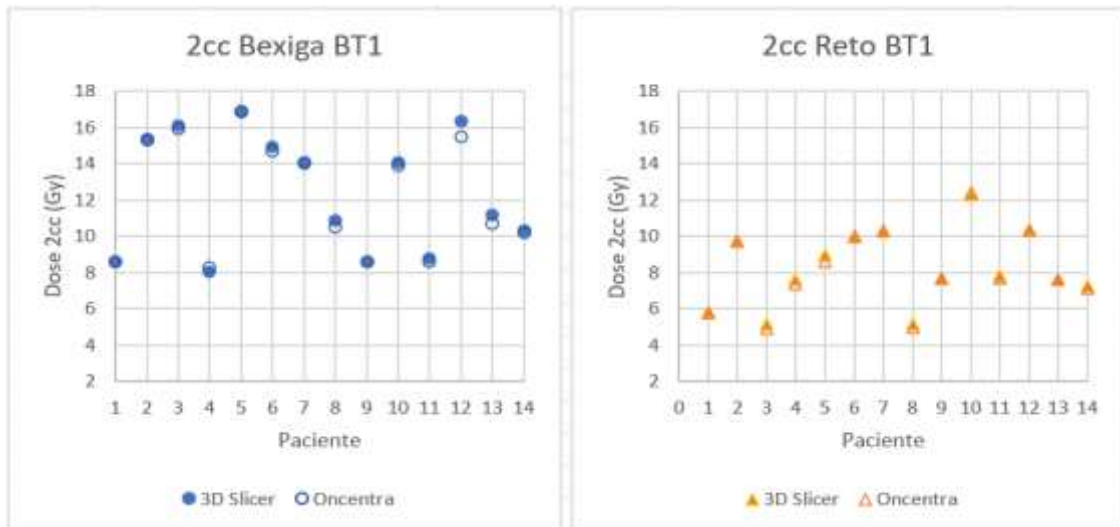
Comparando os valores entre os dois registos, a média de DSC encontrada foi de 0.66 para a bexiga e de 0.57 para o reto.



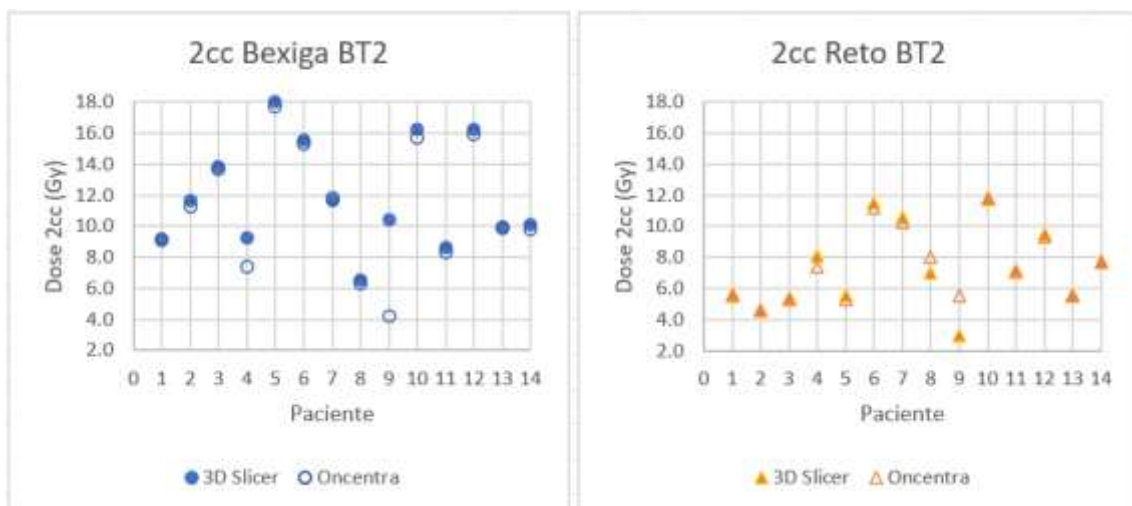
**Figura 17** - Valores do DSC da bexiga (à direita) e do reto (à esquerda) obtidos no 1º registo comparados com a média. As linhas a tracejado correspondem aos máximos e mínimos.

### 4.3. Conversão dos ficheiros de dose para BED e EQD<sub>2</sub>

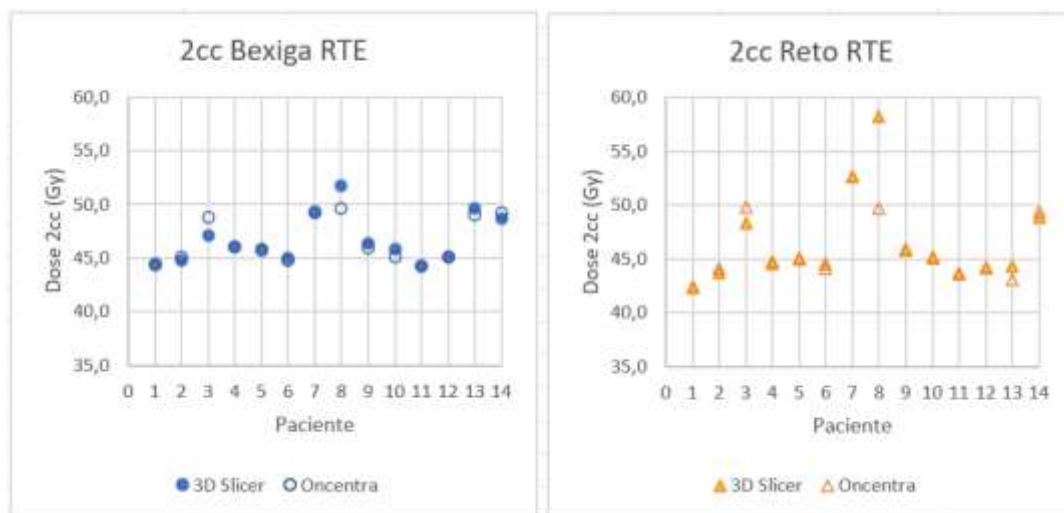
Construiu-se em Python um *script* capaz de converter nominalmente cada voxel dos ficheiros de dose diretamente para BED e EQD<sub>2</sub> através de uma adaptação das fórmulas existentes no ficheiro Excel (Eqs. 3-7) utilizado pelo IPO Porto (folha AAPM). Depois de converter os ficheiros de dose para EQD<sub>2</sub>, calcularam-se os parâmetros DVH dos mesmos relativamente aos obtidos na prática hospitalar para encontrar possíveis desvios e/ou semelhanças. Os resultados obtidos para cada fração de BT bem como os obtidos para a fração de RTE, comparativamente aos obtidos no Oncentra, encontram-se nos gráficos das Figuras 18, 19 e 20.



**Figura 18** - Comparação dos valores  $EQD_2$  obtidos para 2cc das estruturas na 1ª fração de BT. As bolas azuis correspondem aos valores da bexiga e os triângulos laranja aos valores para o reto.



**Figura 19** - Comparação dos valores  $EQD_2$  obtidos para 2cc das estruturas na 2ª fração de BT. As bolas azuis correspondem aos valores da bexiga e os triângulos laranja aos valores para o reto.



**Figura 20** - Comparação dos valores EQD<sub>2</sub> obtidos para 2cc das estruturas na RTE. As bolas azuis correspondem aos valores da bexiga e os triângulos laranja os valores para o reto.

Quanto aos valores obtidos para a bexiga nas duas frações de BT, existe um desvio absoluto médio de 0.306 e um desvio relativo médio de -2.6% relativamente ao Oncentra. O 3D Slicer tende a estimar o parâmetro de 2cc de bexiga, em média, 2.6% acima dos valores obtidos com o Oncentra. O desvio-padrão é de 0.510 e um valor tão elevado relativamente ao absoluto diz-nos que os valores de desvio absoluto para cada paciente diferem bastante. Algo que ajuda a suportar esta teoria é o facto de que, visualmente nos gráficos, podemos verificar que, embora a maior parte das bolas se sobreponha, para as pacientes 12 (1ª fração) e nas pacientes 4 e 9 (2ª fração) tal não se verifica.

No que diz respeito aos valores obtidos para o reto nas frações de BT, o desvio absoluto médio é de 0.020, ao passo que o desvio relativo médio é de 0.3% relativamente ao Oncentra. Para o parâmetro 2cc do reto, o Oncentra tende a estimar, em média, 0.3% a mais do que o 3D Slicer. Embora os valores de desvio absoluto sejam muito pequenos (o que se pode verificar pela sobreposição de quase todos os triângulos), volta a ser encontrado um desvio-padrão alto, de 0.564. Este desvio-padrão elevado pode ser explicado pelo *outlier* do paciente 9 na 2ª fração de BT.

Os resultados obtidos para a os ficheiros de dose RTE são mais constantes do que os obtidos para os ficheiros de BT. Os valores para a bexiga têm um desvio absoluto médio de 0.1 e um desvio relativo médio, relativamente ao Oncentra, de apenas -0.2%. Este valor indica que o Oncentra tende a estimar, para a RTE, em média 0.2% acima dos

valores estimados pelo Oncentra. O desvio-padrão é de 0.82, uma vez mais considerado um valor alto que pode ser explicado pelo *outlier* da paciente 8.

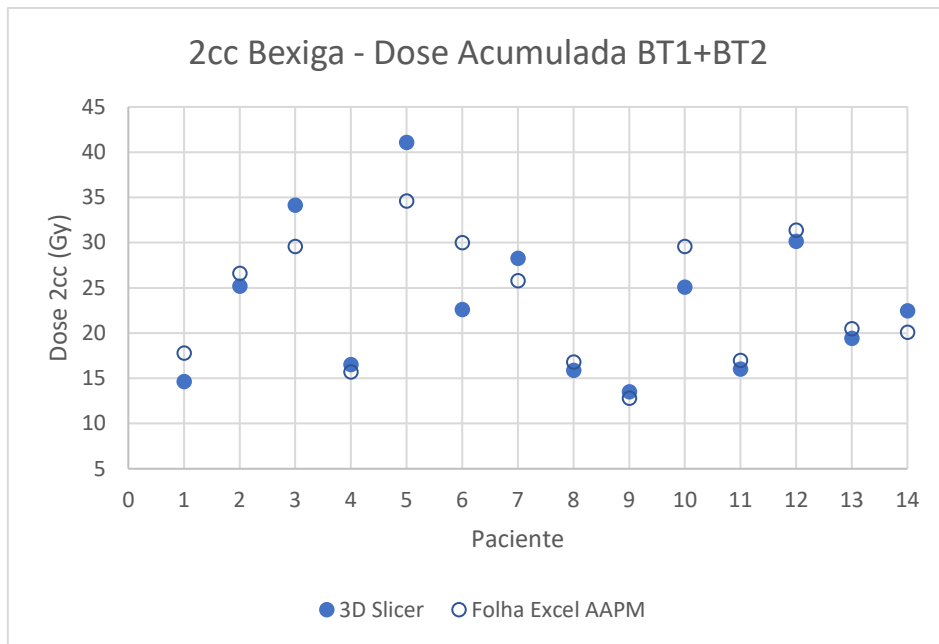
Quanto aos valores obtidos para o reto, nos ficheiros de RTE, estes seguem um desvio absoluto médio de 0.5 e um desvio relativo médio, relativamente ao Oncentra, de -1.1%. Este valor indica que o Oncentra tende a estimar, para a RTE, em média 1.2% acima dos valores estimados pelo Oncentra. Foi calculado um desvio-padrão de 2.35, talvez explicado principalmente pelo desvio nos valores para a paciente 8, uma vez mais.

Na maioria dos casos, o 3D Slicer tende a sobrestimar os valores dos DVHs, relativamente ao Oncentra, tanto para o reto como para a bexiga.

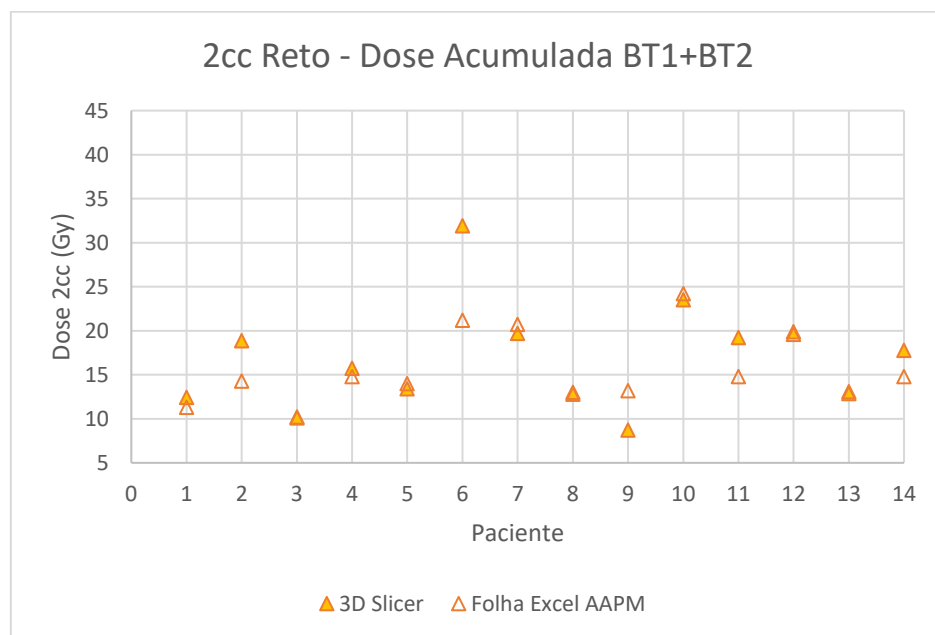
## **4.4.Dose Acumulada**

### **4.4.1. Dose Acumulada entre frações de Braquiterapia**

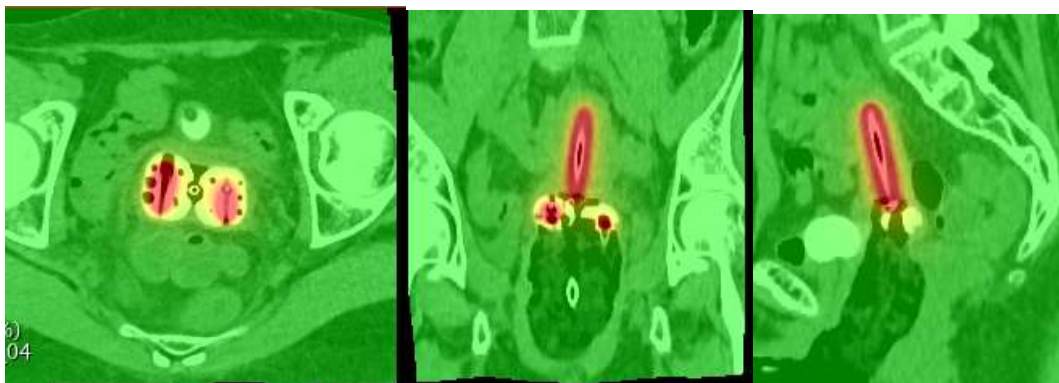
Depois de aplicado o registo deformável ao ficheiro de dose da 2ª fração de BT (já com todos os voxels em formato EQD<sub>2</sub>), criou-se um volume de dose através do módulo de Dose Acumulada ponto a ponto. Após a criação deste novo ficheiro de acumulação de dose das duas frações, foi calculado novamente um DVH e retirados os parâmetros inerentes a esta acumulação de dose. Os resultados obtidos, comparativamente com os utilizados na prática hospitalar, estão representados nos gráficos das Figuras 21 e 22. Na Figura 23 está presente uma representação visual da dose acumulada entre frações sobreposta ao TC de planeamento deformado. A maior concentração de dose, representada em escala de cores pelo vermelho, encontra-se mais perto do aplicador, ao passo que, à medida que nos afastamos deste, a concentração de dose diminui e passa a ter uma cor representativa mais amarelada.



**Figura 21** - Comparação dos valores  $EQD_2$  obtidos para 2cc de bexiga da Dose Acumulada entre as duas frações de BT.



**Figura 22** - Comparação dos valores  $EQD_2$  obtidos para 2cc do reto da Dose Acumulada entre as duas frações de BT.



**Figura 23** - Representação visual da Dose Acumulada entre as duas frações de BT.

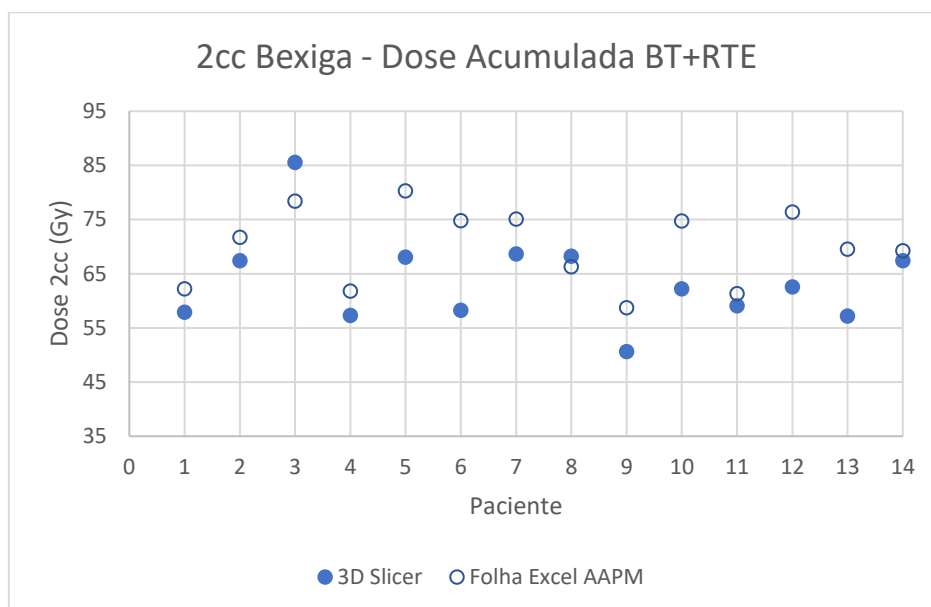
Os valores da acumulação de dose na bexiga, entre frações, seguem um desvio absoluto médio de 0.2, ao passo que, o seu desvio-padrão é de 3.576. Isto indica que, embora o desvio médio seja pequeno, existem uma discrepância de valores muito grande, sendo que tanto o método através da folha AAAPM sobrestima relativamente ao 3D Slicer, como também acontece o contrário quase nas mesmas proporções. O desvio relativo, em relação ao método tradicional, é de 0.89%, ou seja, este tende a sobrestimar em 0.89% os valores dos DVHs da bexiga, relativamente ao 3D Slicer.

Para o reto, os valores da acumulação de dose, entre frações, seguem um desvio absoluto médio de -1.27, ao passo que, o seu desvio-padrão é de 3.568 (muito semelhante ao da bexiga). Uma vez mais, o desvio-padrão elevado demonstra a existência de uma discrepância de valores muito grande, sendo que tanto o método através da folha AAAPM sobrestima relativamente ao 3D Slicer, como também acontece o contrário quase nas mesmas proporções. Existe um *outlier* para a paciente 6, com um desvio muito acima da média entre métodos. O desvio relativo, em relação ao método tradicional, é de -0.81%, ou seja, este tende a estimar em média menos 0.81% os valores, relativamente ao 3D Slicer.

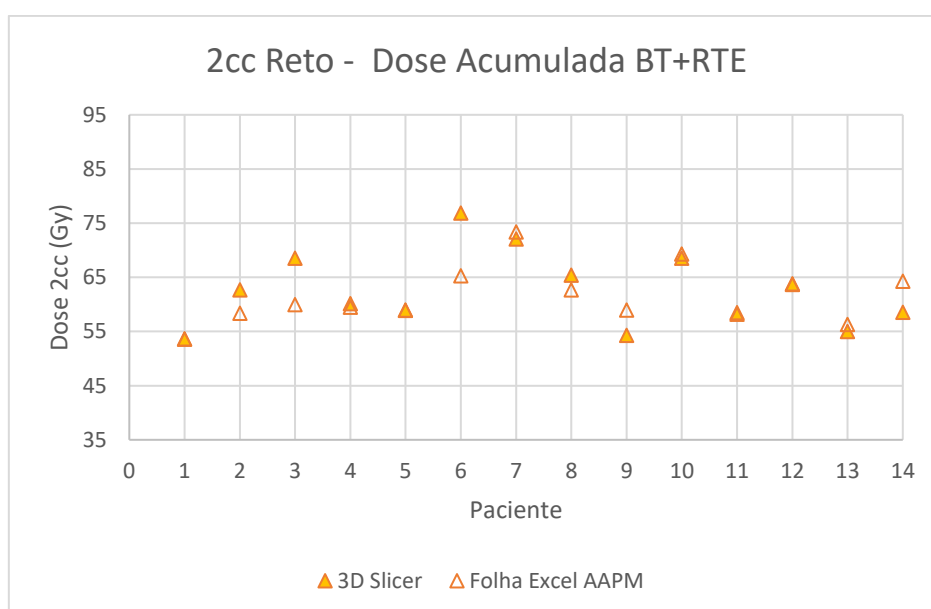
#### **4.4.2. Dose Acumulada entre frações de Braquiterapia e Radioterapia Externa**

Após a aplicação do registo deformável ao ficheiro de dose da fração de RTE (com todos os voxels já em formato EQD<sub>2</sub>), voltou a utilizar-se o módulo de *Dose Accumulation* para o acumular, ponto a ponto, com a dose presente no ficheiro já criado

de dose acumulada entre frações de BT. Depois de criado o último ficheiro de acumulação de doses, foi calculado sobre ele, uma vez mais, um DVH e retirados os parâmetros inerentes a esta acumulação de dose. Os resultados obtidos, comparativamente com os utilizados na prática hospitalar, estão representados nos gráficos das Figuras 24 e 25.

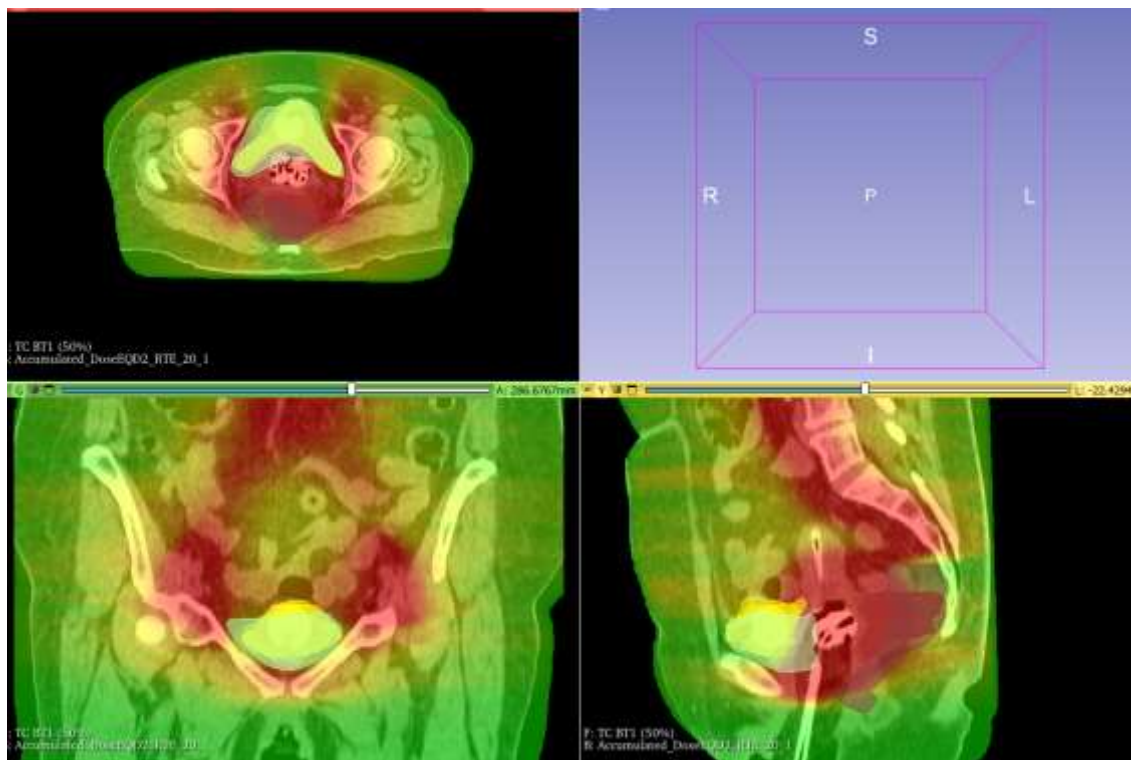


**Figura 24** - Comparação dos valores  $EQD_2$  obtidos para 2cc de bexiga da Dose Acumulada entre as duas frações de BT e a RTE.



**Figura 25** - Comparação dos valores  $EQD_2$  obtidos para 2cc de bexiga da Dose Acumulada entre as duas frações de BT e a RTE.

Na Figura 26 está presente uma representação visual da dose acumulada entre os dois tratamentos de radioterapia, sobreposta ao TC de planeamento deformado pelos dois registos. É possível verificar diferenças na fisionomia das estruturas bem como diferenças nas acumulações de dose. As zonas mais próximas da região onde se inserem os aplicadores (zona mais próxima ao tumor) são as que recebem mais dose.



**Figura 26** - Representação visual da Dose Acumulada (BT + RTE) e de todas as estruturas sobrepostas (as 3 estruturas da bexiga e as 3 estruturas do reto).

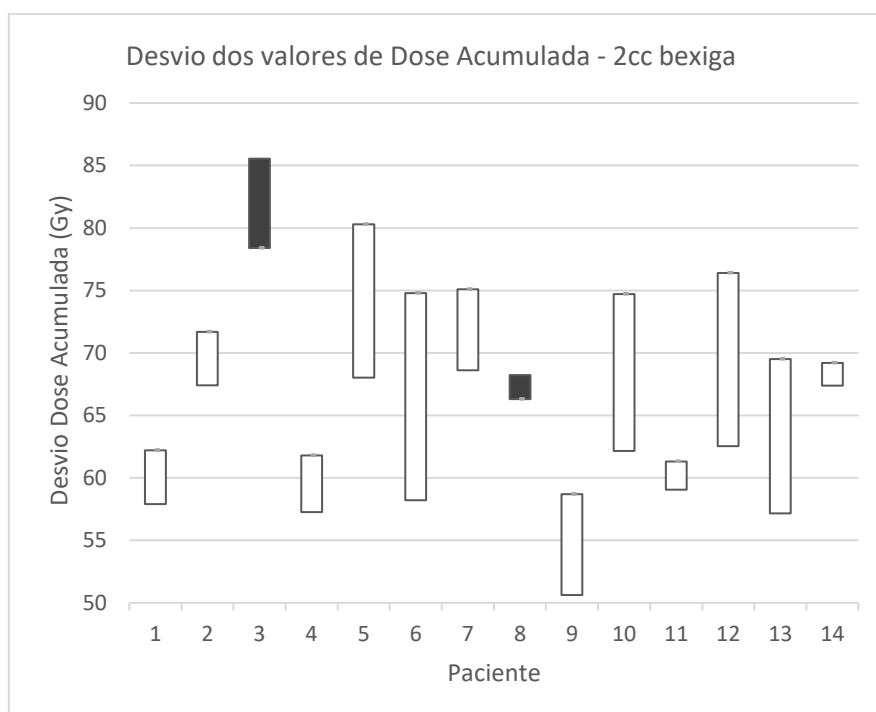
Os resultados obtidos para a Dose Acumulada entre todos os tratamentos de radioterapia, depois de feitos os dois registos, são bastante diferentes dos obtidos na prática clínica sem recorrer a qualquer tipo de deformação e sobreposição de imagens. O comportamento dos resultados experimentais obtidos para a bexiga não segue o mesmo padrão que os experimentais obtidos para o reto.

Quanto à bexiga, os valores finais do procedimento experimental, seguem um desvio absoluto médio de 6.448 e um desvio-padrão de 6.640 relativamente ao processo tradicional. Já o desvio relativo médio é de 9.2%, o que se traduz numa sobrestimação de valores no método tradicional de, em média, 9.2% face ao método deste estudo. Esta pode ser uma conclusão bastante relevante para o caso em estudo.

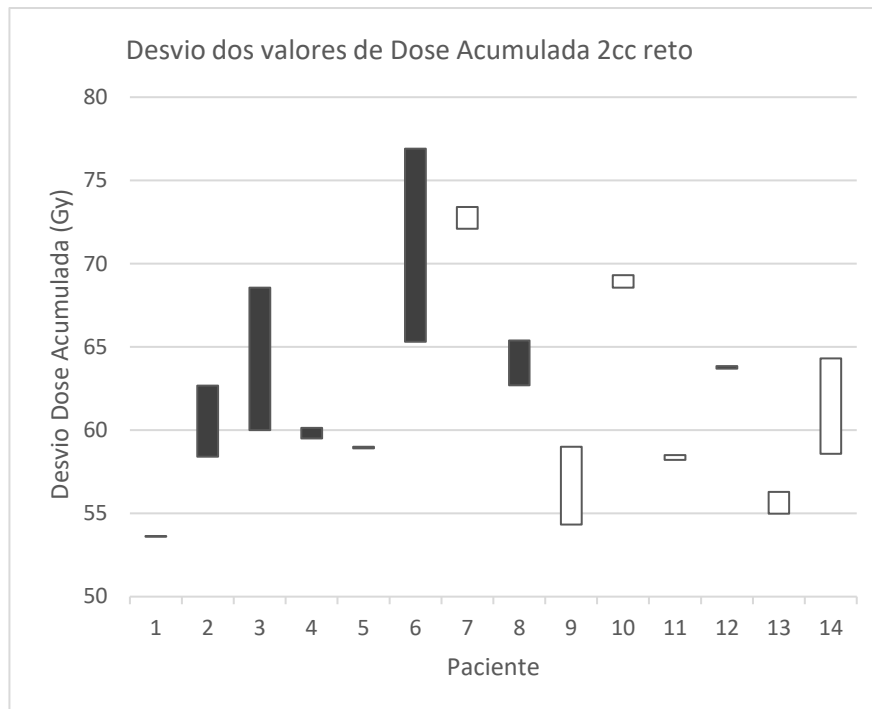
Relativamente ao reto, os valores experimentais de dose acumulada seguem um desvio absoluto médio de -1 e um desvio-padrão de 5. Em média, os desvios são pequenos

entre os dois métodos, no entanto, há uma tendência a que os valores obtidos pelo 3D Slicer sejam superiores ao método tradicional, existindo um desvio relativo de -1.6%. Para valores do reto, o método deste estudo tende a sobrestimar a dose acumulada em 1.6% face ao método obtido pela folha AAPM.

Informação mais pormenorizada sobre estes desvios está presente nos gráficos das Figuras 27 e 28, sendo que, quando as caixas de desvio estão preenchidas, o valor obtido no 3D Slicer foi superior ao obtido pelo método tradicional e vice-versa. É visível uma clara diferença no preenchimento das caixas da bexiga para o reto, indo estes gráficos de acordo aos comentários supracitados: para a bexiga o método tradicional tende a sobrestimar os valores e para o reto tende a subestimá-los.



**Figura 27** - Desvio (Gy) dos valores de Dose Acumulada da bexiga obtidos pelo 3D Slicer vs obtidos pela folha AAPM. As caixas preenchidas significam que os valores obtidos experimentalmente são superiores aos obtidos na prática clínica com a folha AAPM e vice-versa.



**Figura 28** - Desvio (Gy) dos valores de Dose Acumulada do reto obtidos pelo 3D Slicer vs obtidos pela folha AAPM. As caixas preenchidas significam que os valores obtidos experimentalmente são superiores aos obtidos na prática clínica com a folha AAPM e vice-versa.

## CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES



## Conclusões

Uma avaliação o mais precisa possível da dose acumulada aquando da combinação de RTE com BT em cancros do colo do útero é de extrema importância, seja para aumentar e conformar o máximo possível de dose à área tumoral, como para limitar ao máximo a dose indesejada entregue aos órgãos vizinhos em risco. Ao limitar a dose entregue aos OARs de forma correta, há uma menor possibilidade de que, após os tratamentos por radiação, a paciente desenvolva problemas de toxicidade em órgãos que até então eram saudáveis, devido a uma entrega de dose indesejada aos mesmos.

As recomendações da GEC-ESTRO atualmente existentes são de que se deve somar diretamente as doses, baseado na hipótese de que as zonas de interesse são as mesmas durante as diferentes frações dos tratamentos. Esta assunção tem vindo a ser discutida dado que, na prática, não é verdadeira, seja porque as áreas dos OARs mudam, seja porque a sua posição pode também ser diferente em cada fração e ainda porque cada técnica de radioterapia tem diferentes tempos de entrega de dose bem como áreas-alvo diferentes.

Os resultados obtidos para os parâmetros dos DVHs calculados pelo 3D Slicer não diferiram muito dos obtidos genericamente pelo software Oncentra usado na prática clínica do IPO Porto. No entanto, no que toca aos resultados finais de dose acumulada, com os registos deformáveis efetuados, o caso mudou de figura.

O registo deformável foi usado neste estudo em duas partes: uma para sobrepor doses das duas frações de BT e outra para sobrepor esta dose obtida com a dose obtida nos tratamentos de RT. O Coeficiente Dice foi usado para validar cada um dos registos deformáveis efetuados, sendo que a média dos mesmos foi de 0.66 para a bexiga e de 0.57 para o reto. Para o primeiro registo, entre frações, os valores foram superiores, perfazendo uma média de 0.75 para a bexiga e de 0.65 para o reto. Era esperado que os valores para o primeiro registo fossem superiores aos do segundo, uma vez que, no segundo registo, estamos a deformar uma imagem em cima de outra já previamente deformada. Para além disso, as imagens TC obtidas para cada fração de BT são mais parecidas do que quando comparadas com a imagem TC obtida para o planeamento da RTE. Estes valores poderiam ser melhorados se o volume dos órgãos fosse o mesmo para cada fração de tratamento (retos completamente vazios e bexigas com a mesma quantidade de líquido).

No que toca aos DVHs calculados pelo 3D Slicer, considera-se que este *software* é capaz de calcular os parâmetros de forma correta, mostrando-se uma boa ferramenta para se utilizar em casos de estudo como o presente projeto.

Tendo em conta que os resultados obtidos de dose acumulada entre RTE e BT são bastante diferentes dos obtidos na prática clínica, dado que se obteve uma sobreposição de estruturas, pode-se concluir que a adição direta sem o registo de imagens é mesmo a pior assunção possível e que, de facto, os *hotspots* não se sobrepõem entre frações. Partindo do princípio de que o registo de imagens é uma mais-valia e de que as sobreposições estão minimamente corretas, concluiu-se que, para a amostra em estudo, os parâmetros obtidos no Oncentra somados diretamente na Folha AAPM, tendem a sobrestimar os valores para a bexiga, ao passo que, tendem a, mesmo que ligeiramente, subestimar os valores para o reto.

As conclusões deste estudo não podem ser aplicadas à prática clínica. No entanto, abrem portas a que mais estudos do género sejam feitos, com uma maior amostra de pacientes e um maior investimento no registo deformável (no 3D Slicer ou noutro qualquer *software* que permita o registo de imagens médicas). Existem vários parâmetros adicionais ao registo deformável que não foram utilizados neste estudo e que devem ser explorados em trabalhos futuros. Outras possíveis limitações podem ter sido o facto de que se trabalhou com imagens de TC e não de RM (mais precisas) e ainda a possibilidade de uma preparação deficiente das utentes no que diz respeito ao esvaziamento do reto. Caso os valores do Dice Score sejam muito elevados em trabalhos futuros, e com uma larga amostra de pacientes, se os valores de Dose Acumulada voxel a voxel forem diferentes dos obtidos na prática clínica, a GEC-ESTRO deve investigar mais aprofundadamente sobre o assunto e rever as diretrizes da prática clínica neste assunto.

## Referências

- [1] U. Mahantshetty, G. Lavanya, S. Grover, C. A. Akinfenwa, H. Carvalho, and N. Amornwichee, “Incidence, Treatment and Outcomes of Cervical Cancer in Low- and Middle-income Countries,” *Clin Oncol*, vol. 33, no. 9, pp. e363–e371, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.clon.2021.07.001.
- [2] C. Chargari *et al.*, “ESGO / ESTRO quality indicators for radiation therapy of cervical cancer,” pp. 862–875, 2023, doi: 10.1136/ijgc-2022-004180.
- [3] A. M. Tornero-López and D. Guirado, “Radiobiological considerations in combining doses from external beam radiotherapy and brachytherapy for cervical cancer,” *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, vol. 23, no. 6, pp. 562–573, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.RPOR.2018.05.007.
- [4] H. Kim *et al.*, “Dose Summation Strategies for External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy in Gynecologic Malignancy: A Review from the NRG Oncology and NCTN Medical Physics Subcommittees,” *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, vol. 111, no. 4, pp. 999–1010, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.IJROBP.2021.06.019.
- [5] C. Haie-meder *et al.*, “Recommendations from gynaecological ( GYN ) GEC ESTRO working group ( II ): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy — 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy , radiation physics , radi,” vol. c, pp. 67–77, 2006, doi: 10.1016/j.radonc.2005.11.014.
- [6] R. E. Drzymala *et al.*, “Dose-volume histograms,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 21, no. 1, pp. 71–78, May 1991, doi: 10.1016/0360-3016(91)90168-4.
- [7] “An Overview of Cervical Cancer History for Cervical Cancer Awareness Month - MedSource.” Accessed: Jun. 09, 2022. [Online]. Available: <https://medsource.com/an-overview-of-cervical-cancer-history-for-cervical-cancer-awareness-month/>
- [8] F. Nüsslin, “Wilhelm Conrad Röntgen: The scientist and his discovery,” *Physica Medica*, vol. 79, pp. 65–68, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.ejmp.2020.10.010.
- [9] A. C. Society, “History of Cancer Treatments: Radiation Therapy.” Accessed: Jun. 09, 2022. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer/cancer-treatment-radiation.html>
- [10] K. Hellman, A. C. Hellström, and B. F. Pettersson, “Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years’ experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution,” *Cancer Med*, vol. 3, no. 2, p. 284, Apr. 2014, doi: 10.1002/CAM4.187.

- [11] C. H. Holschneider *et al.*, “Brachytherapy: A critical component of primary radiation therapy for cervical cancer: From the Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Brachytherapy Society (ABS),” *Gynecol Oncol*, vol. 152, no. 3, pp. 540–547, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.016.
- [12] S. Gianfaldoni, R. Gianfaldoni, U. Wollina, J. Lotti, G. Tchernev, and T. Lotti, “An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology,” *Open Access Maced J Med Sci*, vol. 5, no. 4, p. 521, Jul. 2017, doi: 10.3889/OAMJMS.2017.122.
- [13] N. Colombo *et al.*, “ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up,” *Annals of Oncology*, vol. 27, no. 1, pp. 16–41, Jan. 2016, doi: 10.1093/annonc/mdv484.
- [14] RCR, “Gynaecological cancers: cervix cancer,” *Radiotherapy dose fractionation third edition*, pp. 32–39, 2019, [Online]. Available: [https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field\\_publication\\_files/bfco\\_193\\_radiotherapy\\_dose\\_fractionation\\_third-edition-gynaecological-cancers\\_0.pdf](https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfco_193_radiotherapy_dose_fractionation_third-edition-gynaecological-cancers_0.pdf)
- [15] R. Pötter *et al.*, “The EMBRACE II study : The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies,” *Clin Transl Radiat Oncol*, 2018, doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.
- [16] M. M. Harkenrider, F. Alite, S. R. Silva, and W. Small, “Image-Based Brachytherapy for the Treatment of Cervical Cancer,” *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, vol. 92, no. 4, pp. 921–934, Jul. 2015, doi: 10.1016/J.IJROBP.2015.03.010.
- [17] “Cervical Cancer Radiation Therapy | Cervical Cancer Radiation Treatment.” Accessed: Jun. 10, 2022. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/radiation.html>
- [18] B. A. Sharma, T. T. Singh, L. J. Singh, Y. I. Singh, and Y. S. Devi, “Biological effective doses in the intracavitary high dose rate brachytherapy of cervical cancer,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 3, no. 4, pp. 188–192, 2011, doi: 10.5114/jcb.2011.26469.
- [19] J. Karlsson, A. C. Dreifaldt, L. B. Mordhorst, and B. Sorbe, “Differences in outcome for cervical cancer patients treated with or without brachytherapy,” *Brachytherapy*, vol. 16, no. 1, pp. 133–140, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.brachy.2016.09.011.
- [20] by Linda Poplawski, O. Craciunescu, and S. Junzo Chino Joseph Lo, “Evaluating Dose Summation in Gynecological Brachytherapy.”
- [21] G. Yavaş, “Dose rate definition in brachytherapy,” *Turk Onkoloji Dergisi*, vol. 34, pp. 44–55, 2019, doi: 10.5505/tjo.2019.1924.

- [22] “2007 Physics of modern BT”.
- [23] P. Annede *et al.*, “Radiobiological optimization comparison between pulse-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy in patients with locally advanced cervical cancer,” *Brachytherapy*, vol. 18, pp. 370–377, 2019, doi: 10.1016/j.brachy.2018.12.009i.
- [24] J. Skowronek, “Pulsed dose rate brachytherapy - Is it the right way?,” *Journal of Contemporary Brachytherapy*, vol. 2, no. 3. pp. 107–113, 2010. doi: 10.5114/jcb.2010.16921.
- [25] A. J. Stewart and A. N. Viswanathan, “Current Controversies in High-Dose-Rate versus Low-Dose-Rate Brachytherapy for Cervical Cancer”, doi: 10.1002/cncr.22054.
- [26] J. Skowronek, G. Zwierzchowski, and T. Piotrowski, “Pulsed dose rate brachytherapy - Description of a method and a review of clinical applications,” *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol. 6, no. 4, pp. 197–202, 2001, doi: 10.1016/S1507-1367(01)70973-X.
- [27] M. M. Harkenrider, F. Alite, S. R. Silva, and W. Small, “Image-based brachytherapy for the treatment of cervical cancer,” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 92, no. 4. Elsevier Inc., pp. 921–934, Jul. 15, 2015. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.010.
- [28] A. Webster, A. L. Appelt, and G. Eminowicz, “Image-Guided Radiotherapy for Pelvic Cancers: A Review of Current Evidence and Clinical Utilisation,” *Clin Oncol*, vol. 32, no. 12, pp. 805–816, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.clon.2020.09.010.
- [29] S. Dutta *et al.*, “Image-Guided Radiotherapy and -Brachytherapy for Cervical Cancer,” *Frontiers in Oncology*, vol. 5. Frontiers Media S.A., Mar. 17, 2015. doi: 10.3389/fonc.2015.00064.
- [30] K. K. Brock, S. Mutic, T. R. McNutt, H. Li, and M. L. Kessler, “Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132: Report,” *Med Phys*, vol. 44, no. 7, pp. e43–e76, Jul. 2017, doi: 10.1002/mp.12256.
- [31] J. Swamidas, C. Kirisits, M. De Brabandere, T. P. Hellebust, F. A. Siebert, and K. Tanderup, “Image registration, contour propagation and dose accumulation of external beam and brachytherapy in gynecological radiotherapy,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 143. Elsevier Ireland Ltd, pp. 1–11, Feb. 01, 2020. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.023.
- [32] “Computed Tomography (CT).” Accessed: Sep. 20, 2023. [Online]. Available: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct>
- [33] R. Mazon *et al.*, “Dose–volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive

- brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 120, no. 3, pp. 412–419, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.06.006.
- [34] K. Hayashi *et al.*, “Estimation of the total rectal dose of radical external beam and intracavitary radiotherapy for uterine cervical cancer using the deformable image registration method,” *J Radiat Res*, vol. 56, no. 3, pp. 546–552, 2015, doi: 10.1093/jrr/rru127.
- [35] L. Moreno Sánchez, “How Long Should Be The Radiation Oncology Treatment for Cervical Cancer?” [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/318598289>
- [36] A. E. Sturdza and J. Knoth, “To cite: Sturdza AE,” *Knoth J. Int J Gynecol Cancer*, vol. 32, pp. 273–280, 2022, doi: 10.1136/ijgc-2021-003056.
- [37] J. Swamidas, C. Kirisits, M. De Brabandere, T. P. Hellebust, F. A. Siebert, and K. Tanderup, “Image registration, contour propagation and dose accumulation of external beam and brachytherapy in gynecological radiotherapy,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 143. Elsevier Ireland Ltd, pp. 1–11, Feb. 01, 2020. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.023.
- [38] A. Laprie, H. McNair, N. Nesvacil, and K. Tanderup, “SP-0308 Metabolic and functional MRI integration for glioblastoma dose-painting trial Symposium: Registration and fusion techniques SP-0310 Rigid registration techniques for different imaging modalities SP-0311 Deformable registration for dose summation.”
- [39] Ö. Şenkesen, “Deformable registration in gynecologic brachytherapy,” *Türk Onkoloji Dergisi*, vol. 34, no. Supp 1, pp. 23–28, 2019, doi: 10.5505/tjo.2019.1939.
- [40] Y. Takayama *et al.*, “Evaluation of the performance of deformable image registration between planning CT and CBCT images for the pelvic region: comparison between hybrid and intensity-based DIR,” *J Radiat Res*, vol. 58, no. 4, pp. 567–571, Jul. 2017, doi: 10.1093/JRR/RRW123.
- [41] B. Wang, W. Hu, G. Shan, and X. Xu, “Estimating the accumulative dose uncertainty for intracavitary and interstitial brachytherapy,” *Biomed Eng Online*, vol. 20, no. 1, pp. 1–11, 2021, doi: 10.1186/s12938-021-00942-z.
- [42] “Applicator Guide Brachytherapy Applicator Guide 2020 Brachytherapy Applicator and Accessory Guide 2017,” 2020.
- [43] “3D Slicer image computing platform | 3D Slicer.” Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: <https://www.slicer.org/>
- [44] “Documentation/Nightly/Extensions/SlicerRT - Slicer Wiki.” Accessed: Aug. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.slicer.org/wiki/Documentation/Nightly/Extensions/SlicerRT>

- [45] “Documentation/Nightly/Modules/DoseAccumulation - Slicer Wiki.” Accessed: Aug. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.slicer.org/wiki/Documentation/Nightly/Modules/DoseAccumulation>
- [46] K. H. Zou *et al.*, “Statistical Validation of Image Segmentation Quality Based on a Spatial Overlap Index: Scientific Reports,” *Acad Radiol*, vol. 11, no. 2, p. 178, 2004, doi: 10.1016/S1076-6332(03)00671-8.
- [47] “e-Library - BrachyAcademy.” Accessed: Sep. 28, 2023. [Online]. Available: <https://www.brachyacademy.com/e-library/>
- [48] J. Skowronek, J. Malicki, and T. Piotrowski, “Values of biologically equivalent doses in healthy tissues: Comparison of PDR and HDR brachytherapy techniques,” *Brachytherapy*, vol. 9, no. 2, pp. 165–170, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.brachy.2009.08.007.
- [49] P. Chlap and R. Finnegan, “PlatiPy documentation.” Accessed: Sep. 15, 2023. [Online]. Available: <https://pyplati.github.io/platipy/#platipy-documentation>
- [50] T. Zhao *et al.*, “Evaluating the accumulated dose distribution of organs at risk in combined radiotherapy for cervical carcinoma based on deformable image registration,” *Brachytherapy*, vol. 22, no. 2, pp. 174–180, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.brachy.2022.09.001.



## Anexos

### Anexo A - FIGO 2018 - Estadiamento do carcinoma do colo do útero

<p><b>I</b> – O carcinoma está confinado ao colo uterino (excluir extensão ao corpo uterino)</p>	<p><b>IA</b> Carcinoma invasivo só diagnosticado por microscopia, com uma profundidade de invasão máxima <math>\leq 5</math>mm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IA1</b> Medida da invasão estromal <math>\leq 3</math>mm em profundidade.</li> <li>• <b>IA2</b> Medida da invasão estromal <math>&gt; 3</math>mm e <math>\leq 5</math>mm em profundidade.</li> </ul> <p><b>IB</b> Carcinoma invasivo com invasão em profundidade <math>&gt; 5</math>mm (maior que o estágio IA), lesão limitada ao colo uterino:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IB1</b> Carcinoma invasivo <math>&gt; 5</math>mm invasão estromal em profundidade e <math>\leq 2</math>cm de maior dimensão.</li> <li>• <b>IB2</b> Carcinoma invasivo <math>&gt; 2</math>cm e <math>\leq 4</math>cm de maior dimensão.</li> <li>• <b>IB3</b> Carcinoma invasivo <math>&gt; 4</math>cm de maior dimensão.</li> </ul>
<p><b>II</b> - O carcinoma invade para além do útero, mas não se estende para o terço inferior da vagina nem parede pélvica</p>	<p><b>IIA</b> Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento dos paramétrios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IIA1</b> Carcinoma invasivo <math>\leq 4</math>cm de maior dimensão.</li> <li>• <b>IIA2</b> Carcinoma invasivo <math>&gt; 4</math>cm de maior dimensão.</li> </ul> <p><b>IIB</b> Com envolvimento dos paramétrios mas não a parede pélvica.</p>
<p><b>III</b> - O carcinoma invade o terço inferior da vagina e/ou estende-se à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou invade os gânglios linfáticos pélvicos e/ou para-aórticos.</p>	<p><b>IIIA</b> Carcinoma que invade até ao terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica.</p> <p><b>IIIB</b> Extensão à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante (excluída outra causa).</p> <p><b>IIIC</b> Envolvimento dos gânglios linfáticos pélvicos e/ou para-aórticos, incluindo micrometástases, independente do tamanho e extensão do tumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IIIC1</b> Só metástases dos gânglios linfáticos pélvicos.</li> <li>• <b>IIIC2</b> Metástases nos gânglios linfáticos para-aórticos.</li> </ul>
<p><b>IV</b> - O carcinoma estende-se para além da verdadeira pelve ou envolve (biópsia comprovada) a mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso, como tal, não permite por si só o estágio IV.</p>	<p><b>IVA</b> Disseminação aos órgãos adjacentes.</p> <p><b>IVB</b> Disseminação aos órgãos distantes.</p>



Anexo B - Microsoft (®) Excel Reporting GYN HDR BT sheet

D16     $=IF(B14=0;0;2/B14/B3/B16*(1-(B14*D13-D15*D13*D13)/(B14*B3*B16)))$

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	$\alpha/\beta$ [Gy]	10	Department of Radiotherapy and Radiobiology, Medical University of Vienna										
2	$T_{1/2}$ [h]	1,5	Neither the authors nor anybody else can accept any legal responsibility or liability for any errors or omissions that may be made.										
3	$\mu$ [1/h]	0,462											
4													
5	<b>EBRT 1</b>		BED	EQD <sub>2</sub>	<b>EBRT 2</b>			BED	EQD <sub>2</sub>	<b>TOTAL EBRT</b>			
6			[Gy]	[Gy]			[Gy]	[Gy]			BED	EQD <sub>2</sub>	
7	number of fractions n				number of fractions n						[Gy]	[Gy]	
8	dose / fraction d [Gy]		0,0	0,0	dose / fraction d [Gy]			0,0	0,0		[Gy]	[Gy]	
9	<b>TOTAL</b>	0,0	0,0	0,0	<b>TOTAL</b>	0,0	0,0	0,0	0,0		<b>EBRT 1+2</b>	0,0	0,0
10													
11	<b>PDR 1</b>		BED	EQD <sub>2</sub>	<b>PDR 2</b>			BED	EQD <sub>2</sub>	<b>TOTAL PDR</b>			
12			[Gy]	[Gy]			[Gy]	[Gy]			[Gy]	[Gy]	
13	pulse dose $d_{p,1}$ [Gy]				pulse dose $d_{p,2}$ [Gy]								
14	number of pulses $n_1$				number of pulses $n_2$								
15	pulse repetition time [h]				pulse repetition time [h]								
16	pulse irradiation time $t_1$ [h]				pulse irradiation time $t_2$ [h]								
17	dose fraction 1 $d_1$ [Gy]	0,0	0,0	0,0	dose fraction 2 $d_2$ [Gy]	0,0	0,0	0,0	0,0		<b>PDR 1+2</b>	0,0	0,0
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													

treatment planning			
<b>EBRT + PDR</b>	d	BED	EQD <sub>2</sub>
	[Gy]	[Gy]	[Gy]
total dose constraint		0,0	
dose / pulse PDR	#DIV/0!		