

ESCOLA SUPERIOR de TECNOLOGIA da SAÚDE do PORTO

**Comparação de duas Técnicas de Radioterapia
de Intensidade Modulada no tratamento do
cancro da próstata**

Armanda G. Carvalho Reis Monteiro

Porto
2015

ÍNDICE

	Pág.
Resumo	3
Resume	4
Introdução	5
Material e Métodos	9
• Análise Estatística	13
Discussão	16
Conclusão	18
Bibliografia	19

RESUMO

Objectivo: A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) é uma técnica que teoricamente permite prescrever doses de radiação mais elevadas, com doses mais baixas aos órgãos críticos quando comparada com a radioterapia tridimensional conformacionada (3D-CRT). O objectivo deste trabalho foi comparar duas técnicas de intensidade modulada no tratamento do cancro da próstata, analisando a dose nos órgãos críticos e nos volumes alvo.

Material e Métodos: Foram seleccionados 10 doentes com cancro da próstata de risco intermédio ou alto risco, com indicação para irradiação da próstata e gânglios pélvicos, tratados entre Junho e Dezembro de 2014 no Centro Hospitalar São João (CHSJ).

Em todos os doentes foram delineados os órgãos críticos e os volumes de tratamento:

- PTV1: próstata + vesículas seminais + região ganglionar;
- PTV2: próstata + vesículas seminais;

Para o PTV1 foram realizados dois planos, um com a técnica de intensidade modulada com planeamento inverso (IP- IMRT) e outro com a técnica de intensidade modulada de planeamento directo (FP-IMRT).

A comparação das técnicas baseou-se na avaliação dos histogramas dose volume para o PTV1, V65 da bexiga, V60 do reto e V15 do intestino de acordo com a ICRU 83 e a QUANTEC.

Resultados: A análise dos Histograma Dose Volume (HDV) demonstrou uma superioridade da IP-IMRT em relação à FP-IMRT que se traduz numa melhor conformidade das isodoses ao PTV com uma redução das doses nos órgãos críticos, no entanto a maior parte dos valores dos doentes em estudo (8) da FP-IMRT estavam de acordo com a ICRU 83 e a QUANTEC.

Conclusão: Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura. Nos Serviços que não possuem IP-IMRT a introdução da Técnica de FP-IMRT na rotina do tratamento do cancro da próstata em substituição da Técnica 3DCRT deve ser uma prioridade e não uma hipótese

Palavras-chave: radioterapia, carcinoma da próstata, IMRT, dosimetria

RESUME

Aim: Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) is a technique that theoretically allows to prescribe higher radiation dose, with lower doses to critical organs compared with conformal radiotherapy (3D CRT). The aim of this study was to compare two Intensity Modulated Techniques in the treatment of prostate cancer by examining the dose to critical organs and target volumes.

Material and methods: 10 patients were selected with intermediate or high risk prostate cancer, with indication for irradiation of the prostate and pelvic lymph nodes treated between June and December 2014 at Centrol Hospitalar São de João (CHSJ).

In all patients the critical organs and volumes of treatment were outlined:

- PTV1: prostate + seminal vesicles + lymph node region;
- PTV2: prostate + seminal vesicles;

For PTV1 two plans were executed with intensity modulated techniques, one with inverse planning (IP-IMRT) and another with direct planning (FP-IMRT).

The comparison between techniques was based on the assessment of the dose volume histograms for PTV1, bladder V65, rectum V60 and intestine V15, according to ICRU 83 and QUANTEC.

Results: The analysis of Dose Volume Histograms (HDV) demonstrated a superiority of IP- IMRT as compared to FP- IMRT, which translates in a better compliance of the PTV isodose with a reduction of the doses in critical organs, however, for patients in the study (8) the values for FP- IMRT were also according to ICRU 83 and QUANTEC.

Conclusion: These results are in agreement with the literature. In services that do not have IP-IMRT, the introduction of FP-IMRT techniques in the routine treatment of prostate cancer in replacement of 3DCRT should be a priority and a not an hypothesis.

Key-words: radiotherapy, prostate cancer, IMRT, dosimetry

INTRODUÇÃO

O cancro da próstata é a forma mais comum de cancro no sexo masculino, com uma incidência de 25,3/100 000 e a segunda causa de morte oncológica a seguir ao cancro do pulmão, sendo o tipo histológico mais comum o adenocarcinoma (1). Em 2002, foram diagnosticados 10,9 milhões de novos casos em todo o mundo e 6.7 milhões morreram da doença (1).

É predominantemente um tumor do homem idoso e, dado que a idade média à data do diagnóstico é de aproximadamente 70 anos, muitos indivíduos, especialmente aqueles que apresentam tumor localizado, morrem de outra causa antes de haver qualquer manifestação da sua doença oncológica (2).

Na região norte de Portugal, em 2008, o carcinoma da próstata ocupava o primeiro lugar da tabela de cancro com uma incidência de 95,8 numa faixa etária de 70-74 anos, tendo vindo a aumentar desde 2000. (3)

Este aumento do número de casos deve-se a detecção precoce que passou a ser feita no século XX, especialmente devido ao uso do teste de PSA (*Prostate Specific Antigen*) (4).

A etiologia da doença é desconhecida e, apesar dos estudos até agora realizados não terem sido ainda conclusivos, vários factores segundo a Associação Portuguesa de Urologia têm sido indicados:

- Idade.
- Factores genéticos: risco 2 a 5 vezes superior nos homens com um familiar em 1º grau atingido pela doença.
- Raça negra.
- Alimentação: alguns estudos apontaram o dedo à ingestão excessiva de gorduras animais assim como aos lacticínios.
- Factores hormonais

Os tumores da próstata são classificados segundo o estágio em que se encontram (T), Gleason e PSA, dividindo-se em três grupos de prognósticos diferentes:

- Baixo risco: T1-T2a e PSA < 10 ng/mL e Gleason ≤ 6
- Risco intermédio: T2b ou PSA 10-20ng/mL ou Gleason 7
- Alto risco: T2c-T4 ou PSA > 20 ng/mL ou Gleason 8-10

São ainda classificados segundo o estadiamento ACJJ e TNM (5).

O tratamento do cancro da próstata envolve diversas modalidades terapêuticas. A selecção da modalidade de tratamento ou combinação de modalidades a utilizar depende de diversos factores, tais como, idade, estadiamento, concentração de PSA e estado geral do doente.

De acordo com as *guidelines* de tratamento da NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), doentes com neoplasia da próstata localizada podem ser tratados com Radioterapia como tratamento primário ou adjuvante.

Sempre que há decisão terapêutica neste sentido, o plano de tratamento de Radioterapia (RT) tem que ser extremamente rigoroso, quer na técnica escolhida quer na sua execução, pois há sempre doses prescritas bastante elevadas, com risco para os órgãos críticos que estão na proximidade do PTV (*Planning Target Volume*), por isso estes doentes são sempre tratados com técnicas tridimensionais (3DCRT).

O objectivo da 3DCRT é conformar a distribuição espacial da dose prescrita a um volume alvo tridimensional (células tumorais mais uma margem para incertezas espaciais) e ao mesmo tempo minimizar a dose nas estruturas normais circundantes (6).

Tipicamente, a administração de 3DCRT é conseguida por um conjunto de campos fixos de radiação, que são conformados utilizando a projecção do volume alvo. Os campos de radiação têm normalmente uma intensidade uniforme ao longo do feixe ou, quando apropriado, têm esta intensidade modificada por um simples acessório modificador da intensidade, tais como cunhas ou filtros compensadores (6).

Apesar da 3DCRT ter demonstrado um impacto significativo na sobrevida e na qualidade de vida dos doentes, bem como na diminuição dos custos dos cuidados de saúde, a limitação reside no facto de ser influenciada pela probabilidade de complicação dos tecidos normais (NTCP). Isto porque, embora haja na 3DCRT distribuição do feixe de radiação para o tumor em várias direcções e os campos angulados não terem de passar através de tanto tecido normal para atingir o volume alvo, verifica-se contudo, em muitas ocasiões, que o aumento de conformação da dose ao volume tumoral e a capacidade de excluir os órgãos de risco não é óptima, pelo que a 3DCRT pode não ter a capacidade de conseguir planos de tratamento satisfatórios (7).

A forma mais avançada de 3DCRT é hoje a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), na qual não só a forma dos campos é conformada mas também a

intensidade da radiação sofre alterações *bixel*¹ por *bixel* dentro do campo conformado (7).

A IMRT, que resulta da evolução das técnicas 3DCRT, permite a conformação geométrica do feixe de radiação ao volume-alvo com maior precisão e, em simultâneo, a modulação da intensidade do feixe, possibilitando criar mapas de fluências de acordo com a diferente actividade tumoral (Chao et al.,2005).

O conceito de IMRT não é novo. A modulação da intensidade da radiação implica que a fluência da radiação varie ao longo do campo. Contudo, é importante a percepção de que a IMRT é mais do que apenas o uso de intensidades não uniformes nos campos de radiação. A IMRT existia sob a forma de cunhas, filtros ou compensadores de tecido para atenuar o campo de radiação de forma variável. Porém, isto apenas modulava a intensidade a duas dimensões, com benefícios limitados. Com o avanço dos equipamentos e dos programas de computador, a IMRT evoluiu permitindo novos esquemas de tratamento, oferecendo assim um avanço significativo relativamente à RT convencional.

Com a IMRT é possível determinar previamente, o resultado do tratamento mais adequado para o tumor. Uma tecnologia de IMRT bastante sofisticada é usada para determinar a melhor forma de atingir este resultado, modulando a radiação ao tumor (8).

Os benefícios da IMRT e o seu enorme potencial para atingir o máximo de ganho terapêutico comparativamente à 3DCRT e aos planeamentos de tratamentos bidimensionais (2D) têm sido provados através de vários estudos (9).

A IMRT pode ser dividida em duas grandes categorias, planeamento directo (FP-IMRT) e planeamento inverso (IP-IMRT). No planeamento directo o dosimetrista/físico selecciona todos os parâmetros geométricos, o computador calcula, analisa as doses e acrescenta pequenos segmentos de forma a conseguir o plano de tratamento. O plano é optimizado de uma forma manual. Esta é grande diferença para o planeamento inverso, onde se define a dose desejada para o alvo e tecidos normais e o *software* de planeamento inverso com o seu programa de optimização, através de várias iterações automáticas, tenta encontrar os melhores parâmetros do feixe de forma a alcançar a desejada distribuição de dose (9).

Nos doentes com carcinoma da próstata sempre que há necessidade de irradiação dos gânglios pélvicos é rotina no CHSJ o uso da técnica de IP-IMRT devido á

¹ Também referido como raio, o bixel é um elemento de intensidade utilizado com o objectivo de optimizar o cálculo e a distribuição de dose. ⁽⁶⁾

concavidade do volume, no entanto atendendo ao elevado número de doentes e ao facto de só existir um acelerador com esta licença, esta situação por vezes torna-se muitíssimo complicada no planeamento da actividade diária.

O objectivo deste trabalho foi comparar a técnica de FP-IMRT com a técnica de IP-IMRT no tratamento do cancro da próstata, analisando a dose nos órgãos críticos e nos volumes alvo, de forma a verificar se a FP-IMRT pode ser uma segunda opção em determinadas situações.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram seleccionados 10 doentes com cancro da próstata de risco intermédio ou alto risco, com indicação para irradiação da próstata e gânglios pélvicos tratados entre Junho e Dezembro de 2014 no Centro Hospital São João (CHSJ).

Todos os doentes foram planeados de acordo com o protocolo do Serviço de Radioterapia do CHSJ:

1. Três semanas antes da Tomografia Computorizada (CT) de planeamento, os doentes foram ao Serviço de Urologia colocar marcadores fiduciais de ouro; por norma são colocados 3 marcadores no interior da próstata através de ecografia transretal (Fig1). O uso de marcadores fiduciais permite uma correcção diária do posicionamento durante todo o tratamento, conduzindo a uma redução das margens de segurança, e assim menor toxicidade nos tecidos adjacentes, tal como a bexiga e o reto. (10).



Figura 1: Imagem de CT com visualização de um marcador fiducial

2. No dia em que vieram para realização da CT de planeamento, os doentes foram devidamente preparados para a aquisição das imagens, devem ter uma bexiga relativamente cheia e um reto parcialmente vazio;
3. No aparelho de CT (Somatom Emotion da Siemens) foram adquiridas imagens axiais de toda a área pélvica (Fig.2) com espaçamento de 3mm e de 2mm na zona dos marcadores fiduciais, estando os doentes em posição supina, com a zona dos joelhos e dos pés imobilizada através de um apoio poplíteo e de um apoio de pés.



Figura 2: Imagem do topograma de CT para planeamento do tratamento

4. Estas imagens foram transferidas para o Sistema de Simulação Virtual FocalSim da CMS, tendo sido seleccionadas as coordenadas do isocentro definitivo, que foram devidamente referenciadas e tatuadas em todos os doentes (os doentes foram embora voltando apenas no dia do inicio do tratamento).

5. Toda esta informação foi enviada para o Sistema FocalPro da CMS para delineação por parte do radioncologista dos volumes de interesse:

No tratamento do cancro da próstata os volumes de interesse são: bexiga, reto, bulbo peniano, *bowelbag*, fémur direito, fémur esquerdo, *Gross Tumor Volume (GTV)* *Clinical Target Volume (CTV)* e *Planning Target Volume (PTV)*. O GTV é constituído pela próstata com ou sem as vesículas seminais de acordo com o estágio; o CTV próstata é igual ao GTV mais os gânglios pélvicos (CTV gânglios). O PTV é o CTV com uma margem de segurança. Estes dados são fundamentais para a obtenção dos Histogramas Dose Volume (HDV). Os doentes podem ser tratados apenas ao PTV próstata depende da avaliação clínica. Nos doentes em estudo, em virtude de serem de risco intermédio ou alto risco, foram tratados os 2 PTV's (Fig.3):

- PTV1: próstata + vesículas seminais + região ganglionar;
- PTV2: próstata + vesículas seminais;

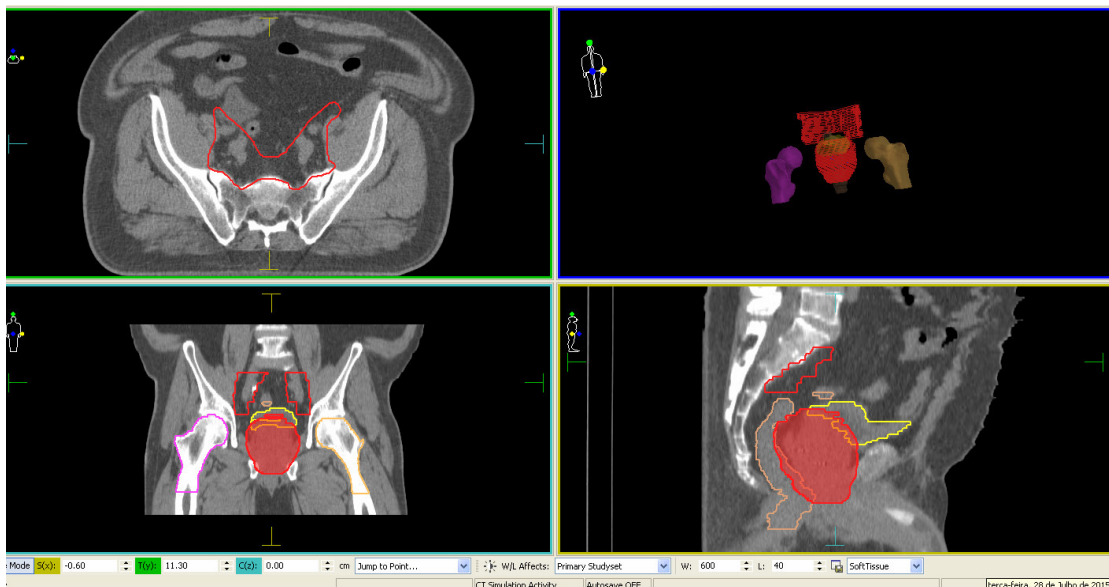


Figura 3: Imagem de CT com visualização dos volumes de interesse delineados

6. No sistema de planeamento CMS XiO, versão 4.7., foi realizado o plano de tratamento para os 10 doentes em estudo: Este plano era composto por 2 fases de acordo com a prescrição médica:

- 48Gy prescritos ao PTV1
- 28Gy prescritos ao PTV2

Em virtude da irregularidade do PTV1 é rotina no serviço a execução de planos com a técnica de IP-IMRT, e FP-IMRT para o PTV2, por isso só para o PTV1 é que foram realizados 2 planos com as duas técnicas para posterior comparação.

Plano de IP-IMRT – Foi criado um plano de tratamento usando sete campos (0° , 52° , 95° , 155° , 205° , 265° , 308°). Os objectivos de dose e/ou de dose volume para cada alvo e órgão de risco (OAR) foram introduzidos juntamente com pesos e *powers*, para determinar uma combinação de parâmetros necessários ao planeamento inverso de forma a obter a optimização ideal. Todos os planos foram calculados com algoritmo de *Superposition* e *grid* 0.2mm e prescritos 48Gy.

Os níveis de intensidade foram adaptados a cada plano tendo-se obtido uma média de 40 segmentos por plano.

7. O *boost* foi calculado de igual forma para os 2 estudos tendo sido prescrito 28Gy. Os HDV foram avaliados para os 76Gy prescritos, executados com as diferentes técnicas e registados para posterior cálculo estatístico

É com base nos HDV que o médico aprova ou não o planeamento do tratamento efectuado pelo dosimetrista (Técnico de Radioterapia ou Físico Hospitalar), de acordo com as normas da ICRU 83 (*International Commission on Radiation Units and Measurements 83*) (11)

As recomendações da ICRU 83 dão alguma liberdade ao radioncologista para usar diferentes métodos na prescrição da dose, contudo, esta liberdade não pode tornar a leitura ambígua. O clínico deve estar atento às doses de tolerância dos órgãos de risco devendo esta decisão ficar bem definida.

A tolerância à radiação (TD 5/5 E TD50/5) previamente definida mantém-se como guias valiosos mas a sua aplicabilidade tem-se modificado. Hoje em dia, é dado maior ênfase ao volume de órgão irradiado juntamente com a dose obtendo-se posteriormente um HVD.

A avaliação dos HDV do PTV foi feita e registada de acordo com a ICRU 83. Todos os órgãos necessários foram delineados e analisados mas para este estudo deu-se preferência aos órgãos mais críticos: V60 do reto, V65 da bexiga e o V15 do intestino de acordo com o relatório da QUANTEC (12).

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 17.0. Foi realizada uma comparação entre as duas técnicas de tratamento (IP-IMRT, e IP-FMRT) através do método "*paired samples t-test*".

		Média	N	Desvio Padrão	Sig. (2-tailed)
Par 1	V60 reto FP-IMRT	39,6275	10	4,37606	0,135
	V60 reto IP-IMRT	34,4525	10	0,83564	
Par 2	V65 Bexiga FP-IMRT	37,7275	10	15,69584	0,044
	V65 Bexiga IP-IMRT	33,2850	10	14,85478	
Par 5	PTV 98: FP-IMRT	98,3150	10	1,53367	0,086
	PTV 98: IP-IMRT	98,7380	10	1,48650	
Par 6	PTV 107: FP-IMRT	1,1109	10	7,60827	0,748
	PTV 107: IP-IMRT	1,1238	10	10,11506	
Par 7	V15 <i>bowelbag</i> FP-IMRT	130,886	10	41,498	0,043
	V15 <i>bowelbag</i> IP-IMRT	60,83	10	17,32	

Tabela 1: Resultados da análise estatística.

A análise dos valores da média dos órgãos de risco de acordo com a QUANTEC:

- Reto (35% no V60): demonstra que a técnica FP-IMRT está ligeiramente acima, este valor é devido a 2 casos do estudo, provavelmente com um número maior da amostra este valor iria ser diferente
- bexiga (50% no V65): embora haja diferença estatisticamente significativa ambas a técnicas estão abaixo dos valores de tolerância.
- *bowelbag* (15% do volume nos 145cc): ambas a técnicas estão abaixo dos valores de tolerância. Devido á concavidade do PTV na área ganglionar este é dos órgãos em que as diferenças de ambas as técnicas quando comparada com a 3DCRT se torna mais evidente.

A análise do PTV de acordo com a ICRU 83:

- PTV (95% do volume tem que estar coberto no mínimo com a isodose dos 98% e não pode ultrapassar 2% na isodose dos 107%): ambas as técnicas respeitam estes valores (Figura 6).

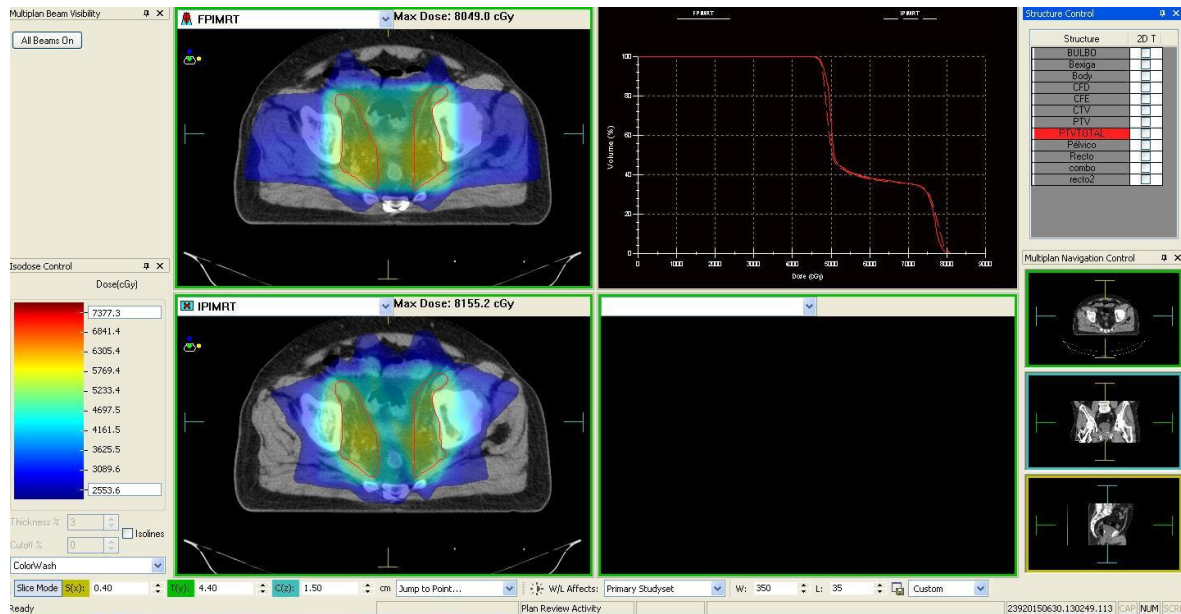


Figura 6: Comparação das isodose na região de maior concavidade do PTV.

DISCUSSÃO

Apesar dos esforços verificados na luta contra o cancro, este continua a ser um problema de saúde pública e com enorme peso na sociedade. Segundo a plataforma estatística GLOBOCAN 2008 (Ferlay et al 2010) desenvolvida pela *Internacional Agency for Research on Cancer (IARC)* da *World Health Organisation (WHO)* nas próximas décadas, devido ao envelhecimento da população vai verificar-se um aumento do número de novos casos.

Os avanços tecnológicos da RT têm sido constantes. A RT ocupa um lugar importante no tratamento oncológico. Nos últimos anos o seu leque de actuação foi muito alargado, sendo actualmente a terapêutica eleita em 50 a 60% dos tratamentos nos doentes oncológicos (Plano Nacional de Prevenção e Controle das Doenças Oncológicas).

Diversos estudos demonstram que o uso da escalada de dose para aumento de controlo local no cancro da próstata, através da IMRT, é objectivo primordial em diversos centros (13).

Os estudos por Heron et al, Igdem et al, e Roeske et al relataram que a IMRT reduz significativamente o volume irradiado da reto, quando comparado com a 3DCRT.

Comparações anteriores entre o planeamento do tratamento 3DCRT e de intensidade modulada têm demonstrado o potencial para melhorar a distribuição de dose com radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para vários locais do tumor, juntamente com a diminuição das reacções tanto agudas como tardias [13] Muitos estudos demonstraram o potencial do planeamento inverso para melhorar os planos de tratamento de intensidade modulada para os casos de cabeça e pescoço em relação ao planeamento directo, mantendo a utilidade clínica em termos de tempo de tratamento e garantia da qualidade (13).

Com o uso de IP-IMRT e FP-IMRT consegue-se uma boa cobertura do PTV, mantendo as estruturas críticas dentro da tolerância. Com a IP-IMRT consegue-se uma redução de dose nos órgãos críticos, o que demonstra a sua superioridade (14).

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura, os planos de tratamento IP-IMRT são superiores á 3DCRT, no entanto essa superioridade é reduzida quando comparada com a técnica de FP-IMRT (15).

Na avaliação dos HDV verificou-se que ambas as técnicas cumpriam as exigências da ICRU83 para o PTV.

Em relação aos órgãos críticos ambas as técnicas cumpriam com excepção de 1 dos planos no V60 no reto com a técnica FP-IMRT.

Os valores estatisticamente significativo da comparação das 2 técnicas são o do V65 da bexiga e o V15 do *bowelbag* mas, no entanto, os valores obtidos da FP-IMRT estão de acordo com a QUANTEC.

Apesar da superioridade da IP-IMRT ambas as técnicas estão associadas a baixos efeitos tardios (16).

CONCLUSÃO

A IMRT com planeamento inverso é uma técnica tecnologicamente complexa. Para a sua implementação é indispensável ter em conta factores económicos, técnicos e logísticos, tais como a necessidade de contratar mais profissionais de saúde, encargos de tempo e adquirir o equipamento necessário.

O tempo de planeamento e de tratamento da técnica IP-IMRT é sensivelmente o dobro da técnica de 3DCRT devido à exigência do planeamento inverso, à verificação individual feita pelo físico e à execução mais demorada do tratamento.

Alguns estudos demonstraram que por cada tratamento de IP-IMRT realizado, diminui-se o volume assistencial em 43 tratamentos por ano. (17)

Apesar de resultados demonstrarem uma superioridade da IP-IMRT, a maior parte dos planos de FP-IMRT cumpriam as exigências da ICRU83, sendo por isso uma alternativa válida, em serviços com um número reduzido de recursos humanos e/ou materiais, ou em caso de avaria, em que o acelerador disponível não possua licença para execução de tratamentos de IP-IMRT.

Nos Serviços que não possuem IP-IMRT a introdução da técnica de FP-IMRT na rotina do tratamento do cancro da próstata em substituição da técnica 3DCRT deve ser uma prioridade e não uma hipótese.

BIBLIOGRAFIA

1. Ramon J, Denis LJ. Prostate cancer 2007.
2. Garnick, MB. Prostate cancer: screening, diagnosis and management. *Annals of Internal Medicine*. 1993; 118 (10): 804-818.
3. Roreno. Registo Oncológico Regional do Norte 2008. Instituto Português de Oncologia do Porto ed. Porto 2013.
4. Stephens FO, Aigner KR. *Basics of Oncology* 2009.
5. Barret A, Dobbs J. Morris S, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning*. Fourth ed: Hodder Arnold; 2009.
6. Martinez, JC. *Revisión Radioterapia conformada en tres dimensiones con intensidad modulada (IMRT)*. Nuevas estrategias en tumores de cabeza y cuello, s/ed. Málaga, 2004.
7. Michalski JM, Watkins D, Walter B, Winter K. Preliminary Analysis of 3D-CRT vs. IMRT on the High Dose Arm of the RTOG 0126 Prostate Cancer Trial: Toxicity Report. *ASTRO* 2011.
8. Perez CA, Vijayakumar S, et al. *Technical Basis of Radiation Therapy: practical clinical applications*. Radiation Oncology. 2006
9. Unkelbach J., et al. Incorporating Organ movements in IMRT treatment planning for prostate cancer: minimizing uncertainties in the inverse planning process: *Medical Physics Publishing*. 2005 Aug; 32(8): 2471-83.
10. Handsfield LL, Yue NJ, et al. Determination of optimal fiducial marker across image-guided radiation therapy (IGRT) modalities: visibility and artifact analysis of gold, carbon, and polymer fiducial markers. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2012; Vol. 13 , No. 5
11. Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated on-Beam Therapy (IMRT) (ICRU Report 83).
12. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC) American Association of Physicists in Medicine, 2010.
13. Naismith OF, Griffin C. Forward and inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the CHHiP trial: A comparison of dosimetry and normal tissue toxicity. *ASCO* 2014

14. Corletto D, Iori M, Paiusco M, Brait L, Broggi S, Ceresoli G, Iotti C, Calandrino R. Inverse and forward optimization of one- and two-dimensional intensity-modulated radiation therapy-based treatment of concave-shaped planning target volumes: the case of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2003 Feb; 66(2):185-95.
15. Wang, L. et al. Dosimetric advantage and clinical implication of a micro-multileaf collimator in the treatment of prostate with intensity-modulated radiotherapy. *Medical Physics Publishing.* 2005; 30(2) :97-103.
16. Metwaly M, Awaad AM, El-Sayed el-SM, Sallam AS. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and forward-planning dynamic arc therapy techniques for prostate cancer, *J Appl Clin Med Phys.* 2007 Nov 5;8(4):2488.
17. Barros CS. Estudo, avaliação e optimização em Radioterapia em IMRT. Universidade Nova de Lisboa, 2009.