



Universidade de Brasília – UnB
Faculdade de Ciências e Tecnologias em Engenharia – FCTE
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

**EXPLORANDO VARIÁVEIS CLÍNICAS NA RADIOTERAPIA POR MEIO
DE INTERFACES DE PROGRAMAÇÃO DE APLICATIVOS (API)
INCORPORADAS AO SISTEMA DE PLANEJAMENTO DE TRATAMENTO:
DESENVOLVIMENTO GERAL E AVALIAÇÃO NOS TRATAMENTOS DE
CÂNCER DE MAMA E NO ESTUDO DE DEFORMAÇÃO DE BEXIGA**

GIULIANNE RIVELLI RODRIGUES ZARATIM

Orientadora: DRA. MARÍLIA MIRANDA FORTE GOMES
Coorientador: DR. CRISTIANO JACQUES MIOSSO



UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FCTE – FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM ENGENHARIA



**EXPLORANDO VARIÁVEIS CLÍNICAS NA RADIOTERAPIA POR MEIO
DE INTERFACES DE PROGRAMAÇÃO DE APLICATIVOS (API)
INCORPORADAS AO SISTEMA DE PLANEJAMENTO DE TRATAMENTO:
DESENVOLVIMENTO GERAL E AVALIAÇÃO NOS TRATAMENTOS DE
CÂNCER DE MAMA E NO ESTUDO DE DEFORMAÇÃO DE BEXIGA**

GIULIANNE RIVELLI RODRIGUES ZARATIM

ORIENTADORA: DRA. MARÍLIA MIRANDA FORTE GOMES

CO-ORIENTADOR: DR. CRISTIANO JACQUES MIOSSO

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA**

PUBLICAÇÃO: 197A/2025

BRASÍLIA/DF, JANEIRO DE 2025

UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FCTE – FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

**EXPLORANDO VARIÁVEIS CLÍNICAS NA RADIOTERAPIA POR MEIO
DE INTERFACES DE PROGRAMAÇÃO DE APLICATIVOS (API)
INCORPORADAS AO SISTEMA DE PLANEJAMENTO DE TRATAMENTO:
DESENVOLVIMENTO GERAL E AVALIAÇÃO NOS TRATAMENTOS DE
CÂNCER DE MAMA E NO ESTUDO DE DEFORMAÇÃO DE BEXIGA**

GIULIANNE RIVELLI RODRIGUES ZARATIM

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS RE-
QUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA

APROVADA POR:

Dra. Marília Miranda Forte Gomes (Orientadora)

Dr. Cristiano Jacques Miosso (Co-orientador)

Dr. Fabiano Araujo Soares (Examinador interno)

Dr. Victor Gabriel Leandro Alves (Examinador externo)

Dr. Vinícius de Carvalho Rispoli (Suplente)

FICHA CATALOGRÁFICA

ZARATIM, GIULIANNE RIVELLI R.

Explorando Variáveis Clínicas na Radioterapia por Meio de Interfaces de Programação de Aplicativos (API) Incorporadas ao Sistema de Planejamento de Tratamento: Desenvolvimento Geral e Avaliação nos Tratamentos de Câncer de Mama e no Estudo de Deformação de Bexiga

[Distrito Federal], 2025.

55p. (FCTE/UnB Gama, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2025).

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Faculdade UnB Gama, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1. Radiation Therapy | 2. Automation |
| 3. Breast Cancer | 4. Pelvic Cancers |
| I. FCTE UnB/UnB. | II. Título (série) |

REFERÊNCIA

ZARATIM, GIULIANNE RIVELLI R. (2025). Explorando Variáveis Clínicas na Radioterapia por Meio de Interfaces de Programação de Aplicativos (API) Incorporadas ao Sistema de Planejamento de Tratamento: Desenvolvimento Geral e Avaliação nos Tratamentos de Câncer de Mama e no Estudo de Deformação de Bexiga. Dissertação de mestrado em engenharia biomédica, Publicação 197A/2025, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 55p.

CESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: Giulianne Rivelli Rodrigues Zaratim

TÍTULO: Explorando Variáveis Clínicas na Radioterapia por Meio de Interfaces de Programação de Aplicativos (API) Incorporadas ao Sistema de Planejamento de Tratamento: Desenvolvimento Geral e Avaliação nos Tratamentos de Câncer de Mama e no Estudo de Deformação de Bexiga

GRAU: Mestre

ANO: 2025

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

giulianne.zaratim@aluno.unb.br

Brasília, DF – Brasil

"Por isso, concluo que não há nada melhor para o homem do que desfrutar do seu trabalho, porque essa é a sua recompensa."

Eclesiastes 3:22

Dedico este trabalho a Deus e à minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, coragem e determinação concedidas para que eu pudesse chegar até aqui, além de me proporcionar a bênção de trabalhar com o que amo.

À minha mãe, Samantha, pelo apoio incondicional ao longo de toda a minha trajetória acadêmica e profissional. Sua dedicação, esforço e amor ilimitado foram fundamentais para que eu pudesse realizar os meus sonhos.

Ao meu pai, Joel, pela constante dedicação em me oferecer as condições necessárias para que eu permanecesse firme no meu propósito. Seu exemplo de comprometimento com o trabalho e com o estudo sempre foi uma fonte de inspiração para mim.

Ao Raphael, pelo auxílio inestimável ao longo dos últimos anos, especialmente pelos sacrifícios feitos para que eu pudesse concluir o mestrado. Sou grata pelo seu companheirismo, compreensão e amor constantes, que me fortaleceram durante essa jornada.

Aos meus irmãos, Gustavo e Larissa, pelas valiosas lições que aprendi com vocês ao longo dos anos, pelo amor, apoio e lealdade que sempre compartilharam comigo.

A toda a minha família por estarem ao meu lado em todos os momentos e pelo incentivo e carinho que sempre me dedicaram.

Aos professores, pelos ensinamentos transmitidos ao longo do curso, que foram cruciais para o meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

À professora Marília, por aceitar me orientar nesta jornada, e por todo o apoio, paciência e incentivo oferecidos nos últimos dois anos. Ao professor Cristiano, por sua orientação valiosa e pelas contribuições indispensáveis ao meu trabalho.

Aos colegas da Confiar Radioterapia, pela acolhida calorosa e pela oportunidade de desenvolver este trabalho em um ambiente tão enriquecedor.

Ao Luis Felipe e ao Ricardo, pela confiança depositada em mim, pelos ensinamentos diários sobre Radioterapia e pela inspiração que proporcionaram ao longo desta caminhada.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, expresso minha mais profunda gratidão.

RESUMO

A rotina clínica da Radioterapia frequentemente impõe desafios relacionados à melhoria e otimização de processos, com vistas à padronização e ao aumento da segurança dos procedimentos. Nesse sentido, a automatização surge como uma estratégia eficiente para a análise de variáveis clínicas, cuja avaliação manual poderia ser laboriosa e suscetível a vieses.

As interfaces de programação de aplicativos (APIs) e os recursos de script estão se tornando indispensáveis nos sistemas modernos de planejamento de tratamento em radioterapia, permitindo a automação e simplificação de tarefas complexas. Essas ferramentas não apenas melhoram a eficiência operacional, como também contribuem para avanços científicos, ao facilitar o desenvolvimento de pesquisas e a implementação de técnicas inovadoras. Um exemplo relevante é a Eclipse Scripting API (ESAPI), que possibilita criar scripts personalizados para interagir diretamente com o sistema de planejamento de tratamento, otimizando a criação de planos e verificações de qualidade.

No contexto clínico, a suavização de fluência em tratamentos de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) desempenha um papel crítico, equilibrando a complexidade do plano com a qualidade dosimétrica. A regulação da fluência reduz a necessidade de unidades monitoras (UMs), mas requer análises cuidadosas para garantir a precisão dos gradientes de dose em áreas críticas.

Adicionalmente, o controle da variabilidade no preenchimento da bexiga durante tratamentos de radioterapia pélvica é essencial para minimizar desvios dosimétricos e otimizar a eficácia do tratamento. A implementação de modelos de deformação da bexiga, como proposto neste estudo, pode auxiliar na padronização da preparação do paciente, reduzindo incertezas e efeitos colaterais.

O objetivo geral desta pesquisa é identificar parâmetros de estratégias de planejamento de radioterapia a serem otimizados, avaliando variações de dose em planos gerados automaticamente para IMRT de mama e desenvolvendo um modelo para prever a deformação da bexiga em tratamentos de próstata e útero. Para este propósito, o estudo foi estruturado em dois artigos, cada um dedicado a abordar aspectos específicos da pesquisa.

No primeiro estudo, os resultados demonstram que níveis moderados de suavização proporcionam uma relação ideal entre a redução da complexidade do plano e a manutenção de parâmetros dosimétricos dentro de limites aceitáveis, sem comprometer as restrições de dose aplicadas aos órgãos de risco ou ao volume-alvo de planejamento. No segundo estudo, além de identificar a direção preferencial para o esvaziamento da bexiga, o algoritmo desenvolvido revelou-se altamente flexível, permitindo a geração de modelos de deformação em diferentes orientações e o refinamento do planejamento de acordo com as mudanças anatômicas observadas ao longo do tratamento. Com base nesses achados, o presente estudo oferece contribuições práticas voltadas à melhoria da segurança e da eficácia nos tratamentos de

radioterapia.

Em ambos os estudos, a utilização do ESAPI revelou-se uma ferramenta promissora na implementação de soluções automatizadas para o planejamento de tratamento, viabilizando a execução de tarefas repetitivas essenciais para a realização de estudos clínicos. Ademais, a automatização integrada à rotina clínica tem o potencial de reduzir a carga de trabalho e promover a padronização dos parâmetros de planejamento, contribuindo para maior eficiência e consistência nos processos.

Palavras-chave: Radioterapia de intensidade modulada, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de colo uterino, API.

ABSTRACT

The clinical routine of Radiotherapy frequently presents challenges related to process improvement and optimization, aiming at standardization and enhanced procedural safety. In this context, automation emerges as an efficient strategy for analyzing clinical variables, whose manual assessment could be labor-intensive and prone to biases.

Application Programming Interfaces (APIs) and scripting tools are becoming essential in modern treatment planning systems in radiotherapy, enabling the automation and simplification of complex tasks. These tools not only improve operational efficiency but also contribute to scientific advancements by facilitating the development of research and the implementation of innovative techniques. A notable example is the Eclipse Scripting API (ESAPI), which allows users to create custom scripts to directly interact with the treatment planning system, optimizing plan creation and quality checks.

In the clinical context, fluence smoothing in intensity-modulated radiotherapy (IMRT) plays a critical role in balancing plan complexity with dosimetric quality. Fluence regulation reduces the need for monitor units (MUs) but requires careful analysis to ensure dose gradient precision in critical areas.

Additionally, controlling variability in bladder filling during pelvic radiotherapy treatments is essential to minimize dosimetric deviations and optimize treatment effectiveness. The implementation of bladder deformation models, as proposed in this study, can assist in standardizing patient preparation, reducing uncertainties, and mitigating side effects.

The main objective of this research is to optimize radiotherapy planning strategies by evaluating dose variations in automatically generated plans for breast IMRT and developing a model to predict bladder deformation in prostate and uterine treatments. For this purpose, the study was structured into two articles, each dedicated to addressing specific aspects of the research.

In the first study, the results demonstrate that moderate levels of smoothing provide an optimal balance between reducing plan complexity and maintaining dosimetric parameters within acceptable limits, without compromising dose constraints for organs at risk or the planning target volume. In the second study, in addition to identifying the preferred bladder emptying direction, the developed algorithm proved to be highly flexible, enabling the creation of deformation models in different orientations and the refinement of treatment planning based on anatomical changes observed during therapy. Based on these findings, this study offers practical contributions aimed at improving the safety and effectiveness of radiotherapy treatments.

In both studies, the use of ESAPI proved to be a promising tool for implementing

automated solutions in treatment planning, enabling the execution of repetitive tasks essential for conducting clinical studies. Furthermore, automation integrated into clinical routines has the potential to reduce workload and promote the standardization of planning parameters, contributing to greater efficiency and consistency in processes.

Keywords: Intensity-modulated radiation therapy, breast cancer, prostate cancer, cervical cancer, API.

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação foi elaborada com o objetivo de explorar a aplicação de interfaces de programação de aplicativos e scripts na avaliação de parâmetros de planejamento de tratamentos em radioterapia, abordando também o estudo de padrões de esvaziamento de bexiga em radioterapia de pelve. Organizada em quatro capítulos, a pesquisa apresenta uma análise detalhada que integra métodos quantitativos e evidências aplicadas, e busca oferecer contribuições práticas e teóricas que podem ser incorporadas à rotina clínica.

No primeiro capítulo, são apresentados a introdução ao tema, o problema de pesquisa, a justificativa e os objetivos gerais e específicos do estudo. Este capítulo estabelece o contexto da automação e personalização nos sistemas de planejamento em radioterapia, enfatizando a relevância da suavização de fluência e do controle de variabilidades como estratégias essenciais para otimizar a qualidade dos tratamentos.

O segundo capítulo fornece uma fundamentação teórica sobre o planejamento de tratamento em Radioterapia, além de uma breve descrição epidemiológica dos cânceres de mama, próstata e útero.

O terceiro capítulo descreve os procedimentos metodológicos empregados para atingir os objetivos da pesquisa. São detalhados os métodos quantitativos utilizados, como a avaliação das variações de dose em planos gerados automaticamente e a construção de modelos preditivos, incluindo um modelo de deformação da bexiga para tratamentos pélvicos. Também se apresenta a aplicação da Eclipse Scripting API para criar scripts integrados aos sistemas de planejamento.

O quarto capítulo organiza os resultados em dois artigos científicos, cada um precedido por uma introdução que contextualiza sua abordagem e contribuições. A estrutura dos artigos reflete a inter-relação das temáticas abordadas, conforme descrito abaixo:

- Artigo 1 – Suavização de Fluência em IMRT: Apresenta uma análise detalhada sobre os impactos da suavização de fluência na dosimetria e na redução de unidades monitoras, abordando a importância de um equilíbrio entre complexidade e qualidade dosimétrica.
- Artigo 2 – Controle de Variabilidade na Radioterapia Pélvica: Explora a criação de um modelo preditivo de deformação da bexiga, com o objetivo de minimizar desvios dosimétricos e melhorar a avaliação do preparo do paciente.

A tese encerra com uma discussão abrangente sobre os principais achados, incluindo as limitações da pesquisa e recomendações para estudos futuros. As considerações finais reforçam a importância da incorporação de ferramentas tecnológicas, como as APIs, na

prática clínica para otimizar a segurança, a eficácia e a personalização dos tratamentos de radioterapia.

SUMÁRIO

1	Introdução	1
1.1	Objetivos	3
1.1.1	Objetivo Geral	3
1.1.2	Objetivos Específicos	3
2	Fundamentação Teórica	4
2.1	Câncer de Mama	4
2.2	Câncer de Próstata	5
2.3	Câncer de Colo do Útero	6
2.4	Radioterapia	6
2.4.1	Fluxo de Tratamento	8
2.4.2	Planejamento de Tratamento	9
2.4.3	Volumes de Tratamento	9
2.4.4	Avaliação do Plano	11
2.4.5	Técnicas de Tratamento	12
3	Materiais e Métodos	16
3.1	Suavização de Fluência em Radioterapia de Intensidade Modulada	16
3.2	Avaliação do Preenchimento da Bexiga em Radioterapia Pélvica	17
4	Resultados	20
4.1	Artigo 1	20
4.1.1	Introduction	21
4.1.2	Material and Methods	22
4.1.3	Results	26

4.1.4	Discussion	29
4.1.5	Conclusions	35
4.1.6	References	35
4.2	Artigo 2	39
4.2.1	Introduction	40
4.2.2	Material and Methods	41
4.2.3	Results	41
4.2.4	Discussion	42
4.2.5	Conclusions	45
4.2.6	References	45
5	Discussão e Considerações Finais	48
	Lista de Referências	51

1 INTRODUÇÃO

As interfaces de programação de aplicativos (APIs, do inglês Application Programming Interface) e os recursos de script têm se tornado componentes fundamentais em sistemas modernos de planejamento de tratamento radioterápico. Essas ferramentas permitem aos usuários acessar dados do Sistema de Planejamento de Tratamento (TPS) e, em alguns casos, editar e registrar informações diretamente na base de dados [7]. Projetadas para aprimorar significativamente a eficiência, as APIs automatizam e simplificam processos complexos, como o planejamento de tratamentos, a transmissão de arquivos e a verificação da qualidade dos planos [22].

Mais do que apenas ferramentas de produtividade, os recursos de script e as APIs configuram-se como extensões altamente versáteis que potencializam o desenvolvimento de pesquisas, sobretudo aquelas que demandam a execução de tarefas repetitivas em grandes bases de dados de pacientes [7]. Ao automatizar essas tarefas, os pesquisadores podem direcionar sua atenção para aspectos mais críticos e inovadores dos estudos, promovendo avanços científicos e acelerando a implementação de novas técnicas e tratamentos.

No âmbito da pesquisa e da prática clínica, a implementação de planos automatizados para fins de comparação dosimétrica desempenha um papel muito importante. Essa abordagem representa uma ferramenta essencial para mitigar potenciais vieses associados à dependência exclusiva de métodos manuais de planejamento [6, 34, 36]. O Eclipse Scripting Application Programming Interface (ESAPI), por exemplo, desenvolvida pela Varian Medical Systems, tem se destacado como uma solução robusta para automatizar tarefas no TPS Eclipse, proporcionando não apenas maior precisão e consistência, mas também ampliando as possibilidades de inovação e personalização nos tratamentos.

Uma possível aplicação relevante do ESAPI está relacionada à radioterapia com intensidade modulada (IMRT). O IMRT é uma técnica amplamente utilizada por sua capacidade de gerar distribuições de dose altamente conformadas ao formato do tumor, superando a radioterapia conformacional 3D em diversos cenários [28]. No entanto, os mapas de intensidade modulada podem gerar fluências de alta complexidade, o que pode resultar em ineficiência na entrega do tratamento, imprecisões dosimétricas [41] e um aumento no número de unidades monitoras (UMs). Nesse contexto, alguns algoritmos de otimização apresentam a possibilidade da suavização da fluência, que permitem regular

a complexidade dos mapas, reduzindo as UMs necessárias. Entretanto, essa suavização pode comprometer a distribuição de dose, especialmente em áreas que demandam gradientes mais acentuados [5].

Com o uso do ESAPI, tornou-se possível automatizar o processo de avaliação de diferentes níveis de suavização, ajustando os níveis de modulação do movimento das lâminas nas direções X e Y dentro do algoritmo de otimização. Foram testados pesos que equilibram a relevância das doses absorvidas pelo volume-alvo e pelos órgãos de risco. Essa abordagem permitiu explorar a relação entre a redução da complexidade dos planos e a manutenção da qualidade dosimétrica, minimizando vieses associados ao planejamento manual. Dessa forma, a integração da suavização de fluência otimizada contribui para planos mais eficientes e precisos, reduzindo o tempo de preparação e aumentando a consistência.

Outra possível aplicação do ESAPI é na modelagem de deformações da bexiga para radioterapia pélvica, uma área onde as variações anatômicas no preenchimento desse órgão representam desafios importantes. Durante a preparação para o tratamento, pacientes devem realizar tarefas como o enchimento da bexiga e o esvaziamento do reto, etapas que apresentam grande variabilidade individual e flutuações diárias [35, 14]. Essas variações podem gerar incertezas no planejamento e impacto na eficácia do tratamento, especialmente em protocolos de hipofracionamento [31]. Estudos como o de Nakamura et al. relataram uma redução média de 38% no volume da bexiga entre a tomografia de planejamento e frações finais de tratamento, demonstrando a necessidade de estratégias para lidar com essas alterações [30].

A criação de modelos de deformação da bexiga com o suporte do ESAPI se mostrou uma solução promissora para esses desafios. Com a integração de algoritmos automatizados, foi possível gerar estruturas a partir da tomografia de planejamento, incorporando margens internas e avaliando diferentes orientações de deformação. Esses modelos são promissores, porque permitem prever o volume mínimo necessário para garantir a entrega eficaz do tratamento, preservando a integridade do órgão e reduzindo a necessidade de novas aquisições de imagem devido a diferenças no preenchimento da bexiga. Além disso, a automatização simplifica o teste de múltiplas proporções e direções de deformação, uma tarefa que seria extremamente exaustiva se realizada manualmente.

Essas aplicações destacam como a integração de APIs aos sistemas de planejamento de tratamento não só automatiza os processos, mas também oferece uma abordagem mais personalizada e eficiente. Ferramentas como o ESAPI demonstram que, além de otimizar o tempo e os recursos, é possível alcançar avanços na qualidade dos tratamentos radio-terápicos, melhorando tanto a experiência quanto os resultados clínicos dos pacientes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo principal desta dissertação é investigar e otimizar estratégias de planejamento de tratamento em radioterapia, avaliando as variações na distribuição da dose em planos de tratamento gerados automaticamente para a radioterapia de intensidade modulada de mama e estabelecendo um modelo de deformação da bexiga para pacientes submetidos à irradiação de próstata e útero. Este estudo visa fornecer direções para a melhoria das técnicas de planejamento de tratamento, contribuindo para a eficácia e segurança dos tratamentos radioterápicos.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Analisar os planos de tratamento automaticamente gerados, cada um com diferentes valores de suavização, para entender como esses parâmetros afetam a distribuição da dose na radioterapia de intensidade modulada de mama.
- Estudar o impacto dos diferentes parâmetros de suavização na distribuição da dose, identificando quais configurações oferecem o melhor equilíbrio entre cobertura do tumor e proteção dos tecidos saudáveis.
- Fornecer recomendações baseadas nos resultados da investigação para a otimização das estratégias de planejamento de tratamento de IMRT, visando melhorar a eficácia e a segurança dos tratamentos.
- Com a assistência da delimitação da bexiga em sessões de tratamento aleatórias, estabelecer um modelo que represente a deformação da bexiga em pacientes submetidos à irradiação de próstata e útero.
- Utilizar o modelo de deformação para determinar o enchimento mínimo necessário da bexiga que permita a execução eficaz do tratamento, preservando a integridade do órgão.
- Avaliar a viabilidade da incorporação o modelo desenvolvido na prática clínica para avaliar e ajustar as necessidades de enchimento da bexiga durante o tratamento, visando reduzir a probabilidade de efeitos colaterais e melhorar a consistência dos tratamentos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CÂNCER DE MAMA

No mundo, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres, com 2,3 milhões (24,5%) de novos casos, e as taxas ajustadas de incidência desse tipo de câncer são mais elevadas tanto em países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) quanto naqueles com IDH baixo ou médio [40]. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama representa 20,3% (74.000) dos casos novos estimados de câncer na população feminina no triênio de 2023-2025 no Brasil. Com exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminino é o mais frequente em todas as regiões brasileiras [16].

O câncer de mama é caracterizado pela multiplicação descontrolada de células mamárias, resultando na formação de um tumor maligno [3]. Estima-se que uma em cada nove mulheres que atingem os 85 anos desenvolverá a doença ao longo da vida, embora esse risco não seja uniformemente distribuído na população [39]. Estudos epidemiológicos identificam fatores individuais, ambientais e relacionados ao estilo de vida que influenciam a probabilidade de desenvolvimento do câncer de mama [15]. Enquanto fatores como predisposição genética, idade, raça e determinadas condições hormonais e reprodutivas são imutáveis [3, 39, 46, 24, 20], outros, como terapia de reposição hormonal, consumo de álcool, obesidade, exposição à radiação ionizante e tabagismo, podem ser modificados [39, 20, 26, 2]. Além disso, hábitos como a prática regular de atividade física e a amamentação podem contribuir para a redução do risco da doença [39, 23, 15].

As modalidades de tratamento do câncer de mama podem ser divididas em tratamentos locais, como cirurgia e radioterapia, e tratamentos sistêmicos, como quimioterapia, terapia hormonal e terapia biológica [15]. A radioterapia no câncer de mama pode ser administrada em toda a mama ou em uma parte dela (após a lumpectomia), na parede torácica (após a mastectomia) e nos linfonodos regionais. A irradiação de mama inteira pós-lumpectomia é um componente padrão da terapia conservadora da mama [44]. Um breve resumo do processo de atenção ao câncer de mama é mostrado na Figura 2.1.

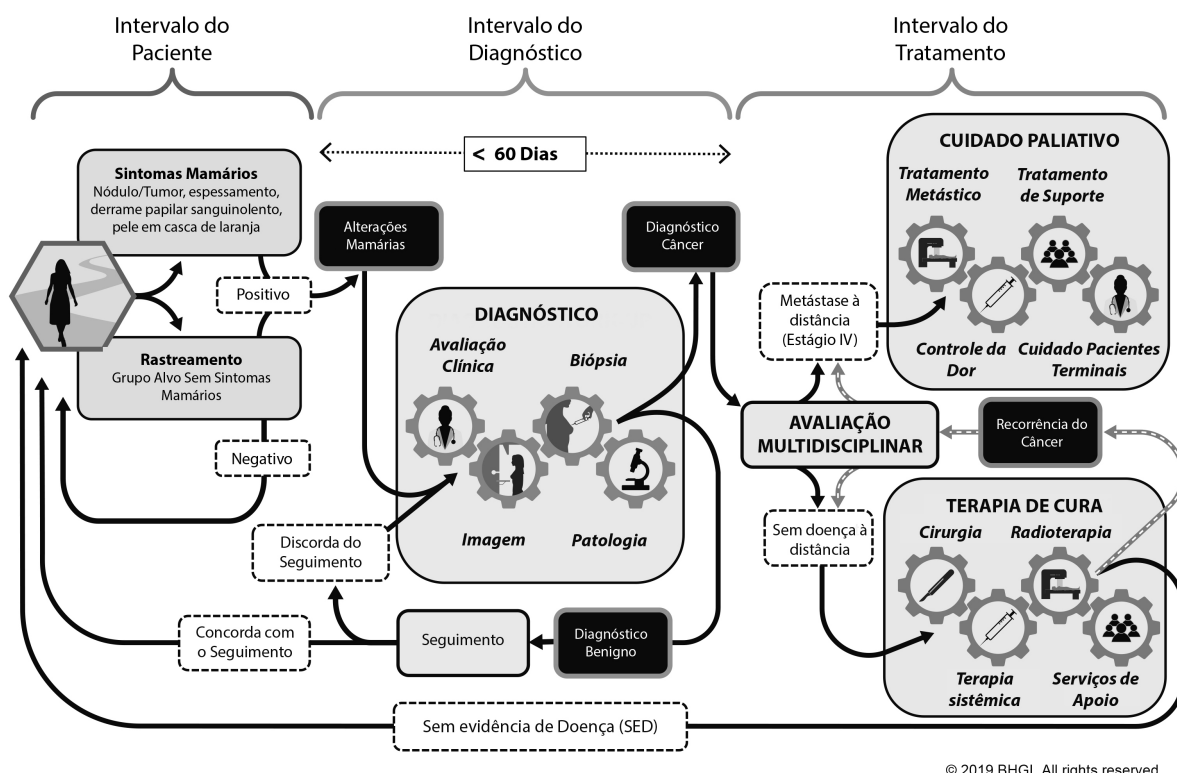


Figura 2.1. Processo de atenção ao câncer de mama. Disponível em: [29]

2.2 CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata é o segundo tipo mais incidente entre os homens no Brasil, atrás apenas do câncer de pulmão, desconsiderando tumores de pele não melanoma. De acordo com o INCA, a estimativa é que 72 mil novos casos sejam diagnosticados entre 2023 e 2025. Em termos sociais, o câncer de próstata é o segundo mais incidente em países com alto IDH e o primeiro em países com baixo IDH, alternando-se com o câncer de pulmão [16].

O câncer de próstata é uma das principais causas de mortalidade entre os homens e sua evolução está associada a fatores genéticos, como mutações nos genes BRCA1, BRCA2 e ATM. O diagnóstico envolve exames clínicos e laboratoriais, incluindo o toque retal, a dosagem do antígeno prostático específico (PSA) e biópsias guiadas por imagem. O tratamento varia conforme o estágio da doença, podendo incluir vigilância ativa, prostatectomia, radioterapia, terapia hormonal e quimioterapia, embora essas abordagens possam causar efeitos adversos significativos [38].

A radioterapia é um tratamento padrão com eficácia estimada como idêntica à da prostatectomia radical para tumores de baixo e intermediário risco. Para casos de risco intermediário desfavorável e alto risco, a irradiação pode ser realizada de forma externa em combinação com terapia hormonal ou incluir um tratamento sequencial com radioterapia

externa (da próstata, das vesículas seminais e, possivelmente, das áreas nodais pélvicas), seguida de um reforço de braquiterapia prostática em combinação com terapia hormonal [10].

2.3 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O câncer de colo do útero representa aproximadamente 7% de todas as neoplasias malignas entre as mulheres no Brasil, com uma previsão de 17.000 novos casos no período de 2023-2025, conforme projetado pelo Instituto Nacional de Câncer [16]. Esta doença é predominantemente observada em nações com níveis de IDH baixo a médio, incluindo o Brasil [40].

O câncer de colo uterino é uma das principais causas de mortalidade entre mulheres, especialmente em países de baixa e média renda. A doença está fortemente associada à infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV), particularmente os tipos de alto risco, como HPV-16 e HPV-18. A prevenção é baseada na vacinação contra o HPV e na triagem regular por meio de testes de DNA do HPV, citologia ou inspeção visual com ácido acético. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a adoção de estratégias de "rastrear e tratar" ou "rastrear, triar e tratar", dependendo dos recursos disponíveis, visando garantir a detecção precoce e o tratamento de lesões pré-cancerígenas. Para mulheres vivendo com HIV, a triagem deve ser iniciada mais cedo e realizada com maior frequência, devido ao risco aumentado de progressão da doença[32].

De acordo com dados da OMS, mais de 85% dos pacientes afetados por este tipo de câncer são indivíduos jovens com baixo nível educacional provenientes das regiões mais pobres do mundo. Quando identificado precocemente e tratado adequadamente, o câncer de colo do útero apresenta uma alta taxa de cura [45]. Comumente, o tratamento integra radioterapia e quimioterapia, melhorando significativamente as taxas de sobrevivência e o manejo da doença [25, 42]. A eliminação do câncer do colo do útero como problema de saúde pública é uma meta global da OMS, que estabelece objetivos para 2030, incluindo a vacinação de 90% das meninas, triagem de 70% das mulheres e tratamento de 90% das que apresentarem lesões cervicais [32].

2.4 RADIOTERAPIA

A radioterapia é um tratamento amplamente utilizado no combate ao câncer, utilizando radiação ionizante para destruir ou impedir o crescimento das células tumorais. Delaney et al. estimaram que aproximadamente 52% dos pacientes com câncer utilizam a radioterapia para essa finalidade [11]. Portanto, é essencial assegurar um tratamento de

qualidade que entregue a dose máxima ao tumor e a dose mínima aos tecidos circundantes [21].

O equipamento mais utilizado para essa abordagem é o Acelerador Linear (AL), mostrado na Figura 2.2, que acelera partículas carregadas para emitir radiação ionizante em uma determinada faixa energética, promovendo efeitos físicos e biológicos que combatem a neoplasia. Para que essa aceleração ocorra, são utilizadas micro-ondas em um tubo com vácuo [33].



Figura 2.2. Acelerador Linear moderno.

O sistema Halcyon (Figura 2.2) clinicamente disponível utiliza um detector planar de megavoltagem capaz de adquirir conjuntos de dados bidimensionais ou tridimensionais como tomografia computadorizada de feixe cônico de megavoltagem (MV-CBCT, do inglês *Megavoltage Cone Beam Computed Tomography*). Procedimentos de imagem são obrigatórios antes de cada fração de tratamento dos pacientes [8]. A técnica de tratamento que utiliza imagens para a localização do alvo do tratamento no planejamento e na execução é chamada de Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT, do inglês *Image Guided Radiation Therapy*) [21].

Existem dois tipos principais de radioterapia, sendo a mais comum a Teleterapia (ou Radioterapia Externa), na qual a fonte de radiação é posicionada fora do corpo.

Atualmente, existem diversas técnicas de Teleterapia, como a Radioterapia Convencional 2D, a Radioterapia Conformacional 3D (3D-CRT, do inglês *Three-Dimension Conformal Radiation Therapy*), Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiation Therapy*), Radioterapia em Arco Volumétrico Modulado (VMAT, do inglês *Volumetric Modulated Arc Therapy*), Radioterapia Estereotáxica e Terapia de Partículas [27].

2.4.1 Fluxo de Tratamento

O fluxo de tratamento em Radioterapia inicia-se imediatamente após a decisão clínica pela sua indicação, como mostrado na Figura 2.3. Nesse momento, o médico radio-oncologista comunica o físico médico sobre o caso a ser tratado e repassa à equipe técnica as orientações referentes à realização da tomografia de planejamento. A decisão sobre o uso ou não de contraste é de responsabilidade do médico, enquanto instruções relacionadas ao posicionamento e à imobilização do paciente, especialmente para aqueles com limitações físicas, podem ser fornecidas pelo físico médico.

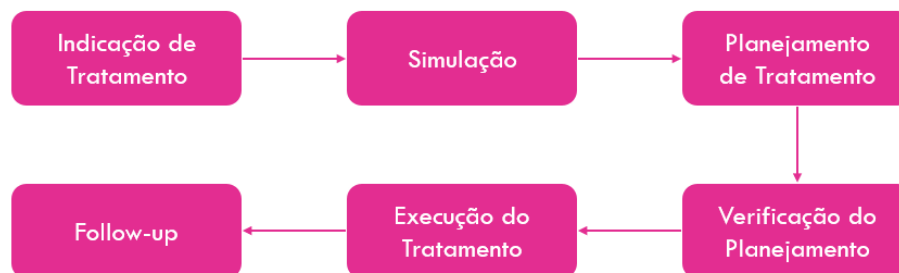


Figura 2.3. Fluxo de tratamento em Radioterapia

Após a aquisição das imagens de planejamento, o médico radio-oncologista realiza a segmentação, delimitando estruturas anatômicas, incluindo órgãos de risco e o volume-alvo. Quando necessário, pode-se proceder à fusão com outras modalidades de imagem, como Ressonância Magnética ou Tomografia por Emissão de Pósitrons, visando aprimorar a precisão na localização das estruturas de interesse.

Concluída a segmentação, o físico médico inicia o planejamento do tratamento, estabelecendo os parâmetros da máquina e selecionando a técnica terapêutica mais adequada. Diversas estratégias podem ser adotadas, como a inserção de campos estáticos em diferentes ângulos ou a definição do intervalo de rotação do feixe. A necessidade de processos de otimização depende da técnica escolhida. Após a finalização do planejamento, o físico médico submete o plano à avaliação do médico radio-oncologista. Se aprovado, o plano

passa por uma última verificação de executabilidade. Caso seja validado pela equipe e aprovado no controle de qualidade, o paciente é convocado para o início do tratamento.

Durante e após a terapia, o paciente é submetido a acompanhamento periódico para monitoramento da resposta ao tratamento, avaliação de possíveis toxicidades e seguimento clínico contínuo.

2.4.2 Planejamento de Tratamento

O planejamento do tratamento é um processo que envolve a determinação de parâmetros de tratamento para o combate à doença do paciente. Na Radioterapia, esses parâmetros incluem volume alvo, órgãos de risco, prescrição de dose, fracionamento e distribuição de dose, posicionamento (imobilização) do paciente, parâmetros do acelerador linear, entre outros. O primeiro passo é determinar a localização do tumor e sua extensão [21].

2.4.3 Volumes de Tratamento

De acordo com a Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (ICRU, do inglês *International Commission on Radiation Units & Measurements*) no relatório 50: “Prescrevendo, Registrando e Relatando Terapia por Feixe de Fótons”, é de suma importância a determinação dos volumes sobre os quais serão prescritas as doses para o tratamento [17]. Dessa forma, existem algumas definições importantes que devem estar claras para a equipe que atua no setor de radioterapia.

2.4.3.1 Volume Bruto do Tumor (GTV)

O Volume Bruto do Tumor (GTV, do inglês *Gross Tumor Volume*) é a extensão e localização palpável ou visível do crescimento maligno. Ele pode consistir em tumor primário e metástases. O GTV geralmente corresponde às regiões em que a densidade de células tumorais é maior. Caso o tumor tenha sido resolvido por cirurgia anterior, não há definição do GTV [17].

2.4.3.2 Volume Alvo Clínico (CTV)

O Volume Alvo Clínico (CTV, do inglês *Clinical Target Volume*) é um volume de tecido que contém o GTV e/ou doença maligna microscópica subclínica (células malignas individuais, pequenos aglomerados de células ou microextensões, que não podem ser detectadas pelos procedimentos de estadiamento), que deve ser tratada. O volume ao redor do tumor macroscópico geralmente apresenta alta densidade de células tumorais

com densidade decrescente em direção à periferia desse volume. Este volume, portanto, deve ser tratado adequadamente para atingir o objetivo da terapia [17].

2.4.3.3 Volume Alvo de Planejamento (PTV)

O Volume Alvo de Planejamento (PTV, do inglês *Planning Target Volume*) é um conceito geométrico, definido para selecionar tamanhos e arranjos de feixe apropriados, levando em consideração o efeito de todas as variações geométricas possíveis na localização dos volumes a serem tratados (GTV e CTV), a fim de garantir que a dose prescrita realmente alcance o CTV [17].

Exemplos das variações geométricas incluem a movimentação interna decorrente de movimentos fisiológicos (como a respiração e peristaltismo), as diferenças no formato de alguns órgãos (e.g. preenchimento de bexiga e reto) [17], os erros de posicionamento na execução do tratamento, as variações na determinação do volume alvo, entre outros.

2.4.3.4 Volume Tratado

Em uma situação ideal, a dose deve ser entregue apenas ao PTV. No entanto, devido às limitações das técnicas de tratamento radioterápico, isso não pode ser alcançado, o que leva à definição do Volume Tratado. O Volume Tratado é o volume envolvido por uma curva de isodose, selecionado e especificado pelo radio-oncologista como sendo apropriado para atingir o objetivo do tratamento (por exemplo, erradicação do tumor, palição) [17].

2.4.3.5 Volume Irradiado

O Volume Irradiado é o volume tecidual que recebe uma dose considerada significativa em relação à tolerância tecidual normal [17].

2.4.3.6 Órgãos de Risco (OARs)

Os Órgãos de Risco (OARs, do inglês *Organs at Risk*) são tecidos normais cuja sensibilidade à radiação pode influenciar significativamente o planejamento do tratamento e/ou a dose prescrita [17].

2.4.3.7 Outros Conceitos Geométricos

Seis anos após a divulgação do relatório 50 do ICRU, foi publicado um suplemento, o relatório 62 do ICRU, que contempla não somente os volumes envolvidos com o tumor ou

com o tecido sadio, mas também conceitos geométricos que não estão necessariamente relacionados a margens de tecidos ou órgãos [18]. Dessa forma, o conceito global e definição do PTV não mudaram, mas a definição foi suplementada [43].

- **Margem Interna (IM, do inglês *Internal margin*):** é a margem que deve ser adicionada ao CTV para compensar os movimentos fisiológicos esperados e as variações de tamanho, forma e posição (em relação a um Ponto de Referência Interno e seu Sistema de Coordenadas correspondente) do CTV durante o tratamento [18].
- **Margem de Set-up (SM, do inglês *Set-up margin*):** Para considerar especificamente as incertezas (imprecisões e falta de reprodutibilidade) no posicionamento do paciente e alinhamento dos feixes durante o planejamento do tratamento e nas sessões de tratamento, é necessária uma Margem de Set-up (SM) [18].
- **Volume de Planejamento dos Órgãos de Risco (PRV, do inglês *Planning Organ at Risk Volume*):** quaisquer movimentos do(s) Órgão(s) de Risco durante o tratamento, bem como incertezas na configuração durante todo o curso do tratamento, devem ser considerados. Uma margem integrada deve ser adicionada ao órgão de risco para compensar essas variações e incertezas, usando os mesmos princípios do PTV. Em particular, as margens internas e de *set-up* podem ser identificadas. Isso leva, analogamente ao PTV, ao conceito de Volume de Planejamento dos Órgãos de Risco (PRV) [18].
- **Volume Alvo Interno (ITV, do inglês *Internal target volume*):** O ITV foi proposto para representar o volume que engloba o CTV e a Margem Interna [18].

2.4.4 Avaliação do Plano

Os estudos acerca das diferentes técnicas e fracionamento de doses costumam fornecer métricas de avaliação do plano em termos de informações encontradas no Histograma Dose-Volume (DVH, do inglês *Dose Volume Histogram*), como as doses máximas, as doses mínimas e as doses médias [43], como mostrado na Figura 2.4.

Os DVHs cumulativos são histogramas de elementos de volume que recebem pelo menos uma determinada dose absorvida; geralmente são expressos como o volume absoluto ou o volume relativo ao volume total da estrutura, recebendo pelo menos uma determinada dose absorvida, D , cuja unidade é Gray (Gy, em que $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). Cada ponto na linha de um DVH cumulativo relativo é descrita pela seguinte expressão [19]:

$$DVH_{cum \text{ rel}}(D) = 1 - \frac{1}{V} \int_0^{D_{max}} \frac{dV(D)}{dD} dD, \quad (2.1)$$

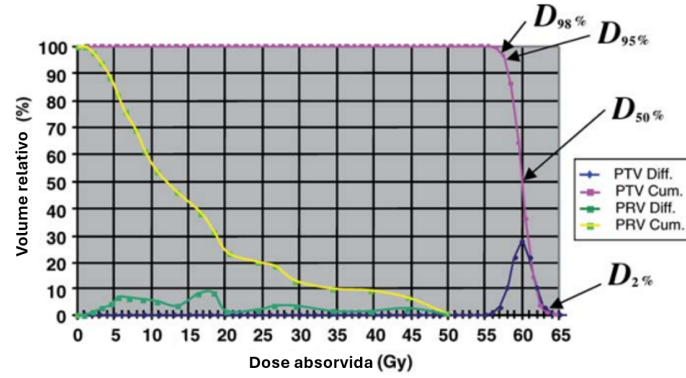


Figura 2.4. Histograma dose-volume [19].

onde V é o volume da estrutura, D_{max} a dose máxima na estrutura, e o DVH diferencial é definido por $dV(D)/dD$, que é o incremento de volume por dose absorvida na dose absorvida D . Um DVH cumulativo absoluto pode ser obtido a partir de um DVH cumulativo relativo multiplicando-o pelo volume da estrutura [19].

Usualmente, as informações do DVH são lidas no formato de porcentagem de dose e porcentagem de volume:

Porcentagem D: permite a análise da dose D que abrange um volume de interesse. A simbologia $D100$ representa a dose que envolve 100% do volume de interesse, por exemplo [43].

Porcentagem V: permite a análise de um volume percentual V que recebe uma dose particular. A representação $V100$ representa a porcentagem do volume de interesse que recebe 100% da dose prescrita, por exemplo [43].

2.4.5 Técnicas de Tratamento

2.4.5.1 Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D-CRT)

A Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D-CRT, do inglês *Three-Dimensional Conformational Radiation Therapy*) é uma técnica que utiliza planejamento tridimensional para conformar o campo de radiação e minimizar o dano ao tecido normal adjacente ao volume alvo durante a aplicação da dose [19, 12].

Resumidamente, o termo conformacional é aplicado em planejamentos de tratamento onde: (1) os volumes alvo são delineados em três dimensões por meio de imagens de tomografia computadorizada (TC) e/ou outras modalidades de imagem; (2) diferentes angulações de feixe são empregadas para cobrir o alvo; (3) os campos individuais são modelados de forma a criar uma distribuição de dose que, na medida do possível, se

adapta ao formato do volume alvo e aos níveis de dose desejados [12].

Uma das formas de obter a homogeneização da dose nessa modalidade de tratamento é utilizando filtros compensadores para ajustar superfícies curvas ou inclinadas, com o intuito de alterar a intensidade do feixe dentro do campo e obter distribuições de dose homogêneas no volume alvo. Além disso, recentemente, os colimadores multilâminas substituíram amplamente o uso de blocos de colimação, simplificando as tentativas de conformar o formato do feixe ao formato do tumor [19].

2.4.5.2 Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)

A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiation Therapy*) surgiu com a aplicação de técnicas computacionais de otimização, visando atender aos requisitos de dose especificados pelo usuário para volumes alvo e tecidos normais. Dessa maneira, um conjunto de feixes com intensidade modulada, provenientes de várias direções, pode ser estruturado para proporcionar homogeneidade de dose dentro do tumor semelhante à radioterapia convencional, mas com maior conformidade. Essa vantagem é particularmente notável em volumes alvo côncavos ou com formas complexas, permitindo maior eficiência na preservação dos tecidos normais adjacentes [19].

A principal diferença entre o planejamento 3D-CRT e o tratamento IMRT é o planejamento inverso, que utiliza algoritmos de otimização. Nesse processo, são inseridas informações sobre a distribuição de dose desejada, com os respectivos pesos para cada objetivo matemático, buscando-se uma solução para a função custo [13].

Durante a otimização, o sistema de planejamento testa diferentes modulações (com cálculos de dose) em um algoritmo que visa minimizar a diferença entre o requerido e o resultado da modulação. Esse algoritmo baseia-se na minimização de uma função custo, que representa a diferença entre a dose requerida pelo sistema e a dose calculada (ponderada pelos pesos atribuídos pelo usuário a cada requisito). Um exemplo de função custo é [37]:

$$f = \sum_i P_i (D_{C,i} - D_{R,i})^2, \quad (2.2)$$

onde $D_{C,i}$ é a dose calculada, $D_{R,i}$ é a dose requerida e P_i é o peso dado ao requerimento i .

Um dos tipos de algoritmos de otimização no sistema de planejamento de tratamento (TPS, do inglês *Treatment Planning System*) divide cada feixe em pequenos *beamlets* (ou seja, *pencil beams* que juntos compõem o feixe IMRT) e ajusta as intensidades dos *beamlets* até que se obtenha a distribuição de dose mais adequada aos objetivos de otimização.

Após determinar a distribuição de dose e as intensidades ótimas do feixe, o TPS calcula os movimentos das lâminas do MLC necessários para alcançar essa distribuição [13].

Outro tipo de algoritmo de otimização é a otimização direta de abertura (DAO, do inglês *Direct Aperture Optimization*). Nesse método, as formas e os pesos das aberturas dos colimadores são otimizados simultaneamente, e as restrições do MLC e o número de segmentos são diretamente incluídos no processo de otimização. A otimização considera apenas formas de abertura que satisfaçam as condições estabelecidas pelo MLC. Como resultado, planos de tratamento DAO-IMRT de alta qualidade podem ser gerados com menos segmentos (aberturas) por feixe [1].

De modo geral, a modulação do feixe permite que a distribuição da dose se ajuste à anatomia do paciente, resultando em melhor preservação de estruturas críticas, mantendo uma cobertura adequada do volume do tumor. Contudo, são necessários recursos computacionais significativos para processar a complexidade do plano. Além disso, o físico médico deve interagir com o planejamento por um tempo considerável, visando otimizar a distribuição da dose da melhor forma possível [9].

2.4.5.3 Radioterapia de Arco Modulada Volumetricamente (VMAT)

A técnica de Radioterapia de Arco Modulada Volumetricamente (VMAT, do inglês *Volumetric Modulated Arc Therapy*) é uma modalidade de Radioterapia de Intensidade Modulada que integra a rotação do *gantry* em formato de arco com a modulação da intensidade do feixe e o movimento das lâminas do MLC [12].

Essa característica de administração de dose durante o movimento do arco permite a distribuição da dose ao longo do volume do paciente, resultando em uma maior região de baixa dose em comparação com o IMRT. No entanto, uma das principais vantagens dessa técnica é a rapidez na execução do plano, o que é particularmente relevante em casos onde o posicionamento do paciente causa desconforto [12].

No tratamento de câncer de mama utilizando a técnica 3D-CRT, são empregados feixes tangenciais para evitar regiões de baixa dose no pulmão ipsilateral e no coração (Figura 2.5). Contudo, essa abordagem apresenta pouca conformidade e homogeneidade, além de gerar pontos de alta dose fora do volume alvo. Em contrapartida, as técnicas de IMRT e VMAT podem aumentar a conformidade da dose no alvo, porém, ao custo de uma maior disseminação de dose baixa no pulmão contralateral e na mama contralateral, o que pode aumentar o risco de câncer secundário. Além disso, planos de IMRT utilizam mais unidades monitoras e aumentam o tempo de administração da dose em 3 a 4 vezes em comparação com as técnicas VMAT e 3D-CRT [4]. Todos esses fatores devem ser cuidadosamente considerados ao escolher a técnica de tratamento.

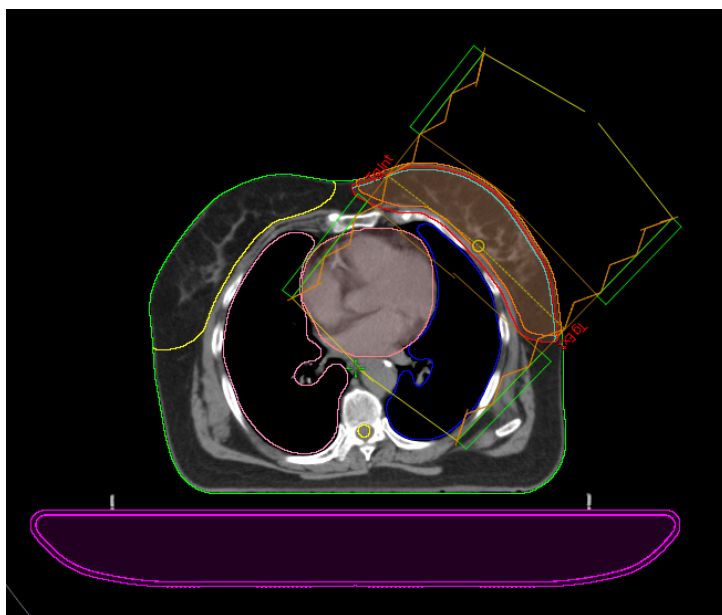


Figura 2.5. Representação dos campos tangentes utilizados no tratamento de irradiação de mama.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho, dois estudos exemplificam a aplicação do Eclipse Scripting Application Programming Interface no contexto clínico. O primeiro foca na geração automatizada de planos de tratamento para câncer de mama, avaliando o impacto de diferentes combinações de suavização de fluência na qualidade dosimétrica do plano. O segundo explora a modelagem de deformações da bexiga em pacientes com câncer de próstata e de colo uterino, utilizando algoritmos para avaliar o alinhamento entre volumes planejados e volumes observados durante o tratamento. Em conjunto, esses estudos ilustram o papel das APIs na otimização de processos e na compreensão de variáveis clínicas, contribuindo para avanços na prática radioterápica.

3.1 SUAVIZAÇÃO DE FLUÊNCIA EM RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA

Este estudo utilizou o ESAPI para automatizar o processo de planejamento de tratamento em 60 pacientes com câncer de mama, sendo 30 para cada lateralidade (direita e esquerda), com dados anonimizados. Os pacientes incluídos no estudo são mulheres que foram submetidas à cirurgia conservadora da mama, seguida de radioterapia, sem de comprometimento linfonodal.

A otimização do planejamento baseia-se na minimização de uma função custo, que quantifica a diferença entre a dose requerida e a calculada, ponderada pelos pesos atribuídos pelo usuário a cada requisito. Dessa forma, este estudo tem como objetivo avaliar o nível (peso) de suavização no planejamento IMRT que equilibre a redução da complexidade do plano com a manutenção da qualidade dosimétrica.

Os planos automatizados foram gerados com arranjos de feixes e parâmetros de otimização predefinidos, de acordo com o esquema mostrado na Figura 3.1. Foram avaliadas diferentes combinações de pesos de suavização de fluência, mantendo-se uma proporção fixa de 4:3 entre as direções X e Y, para analisar o impacto dessas configurações na qualidade dos planos. Para cada paciente, quatro planos de tratamento com pesos de suavização variados foram criados e normalizados, garantindo consistência na distribuição

de dose no volume-alvo de planejamento. Os planos foram avaliados quanto à conformidade com as tolerâncias de dose estabelecidas no protocolo de tratamento, categorizadas como ideal, aceitável ou inaceitável.

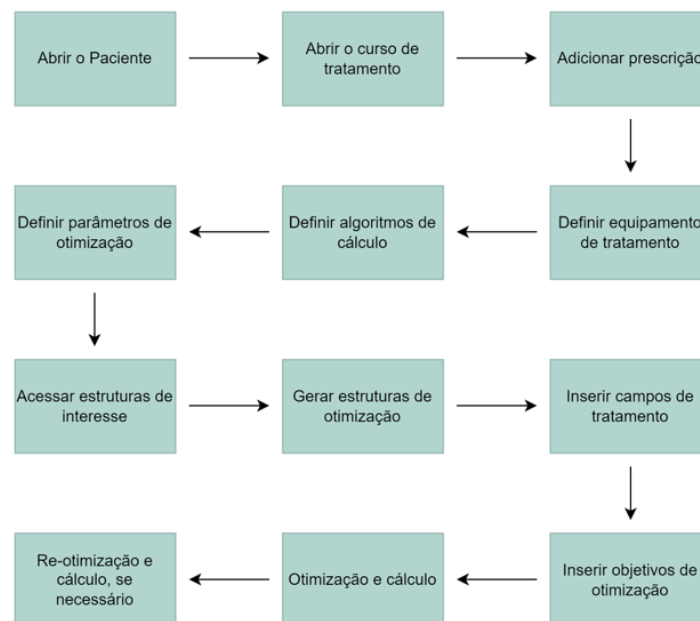


Figura 3.1. Fluxo de planejamento automatizado.

A métrica de complexidade dos planos adotada neste estudo corresponde ao número de unidades monitoras. A unidade monitora é um parâmetro utilizado em aceleradores lineares para quantificar a emissão de radiação durante o tratamento. Essa medida é obtida por meio de um detector de radiação situada entre os colimadores primários e secundários. Sua principal função é determinar o tempo de emissão do feixe de radiação, assegurando a precisão da dose administrada ao paciente.

Análises estatísticas, incluindo os testes de Wilcoxon e qui-quadrado, foram realizadas para comparar os efeitos das diferentes combinações de pesos de suavização sobre os resultados dosimétricos e o número de unidades monitoras. A normalidade das distribuições foi testada com o teste de Shapiro-Wilk. A precisão dos cálculos de dose foi validada por meio de um software de cálculo independente.

3.2 AVALIAÇÃO DO PREENCHIMENTO DA BEXIGA EM RADIOTERAPIA PÉLVICA

Para este estudo, avaliamos 15 pacientes submetidos à Radioterapia Guiada por Imagem para câncer de próstata e outros 15 pacientes tratados com IGRT para cânceres uterinos. Os pacientes incluídos no estudo são homens com próstata presente e mulheres com

colo uterino presente, ambos previamente submetidos à radioterapia para o tratamento de câncer de próstata ou de colo uterino, respectivamente, em qualquer estadiamento.

Os volumes da bexiga foram delineados em imagens de tomografia computadorizada de feixe cônico obtidas em cinco sessões de tratamento selecionadas aleatoriamente, como mostrado na Figura 3.2.

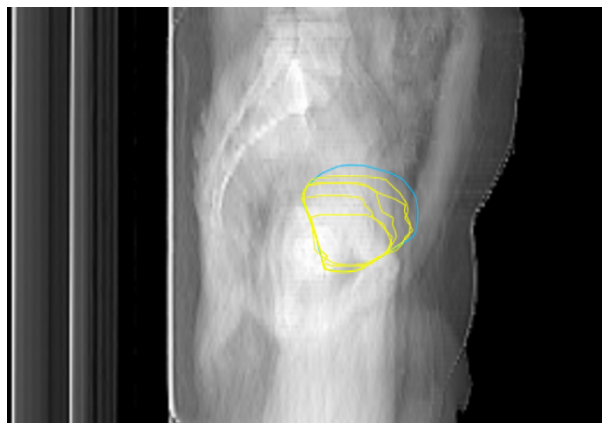


Figura 3.2. Contornos da bexiga sobrepostos na tomografia de planejamento. Em azul, o contorno delineado na TC de planejamento e, em amarelo, os contornos obtidos nos CBCTs ao longo do tratamento.

Um algoritmo desenvolvido em linguagem C#, utilizando o ESAPI, foi implementado para gerar representações estruturais baseadas no volume inicial da bexiga obtido na tomografia de planejamento. Margens internas foram adicionadas ao volume da bexiga, e diferentes orientações direcionais foram avaliadas para verificar o alinhamento com a geometria real da bexiga observada nas imagens adquiridas durante o tratamento. Foram testadas 21 combinações de deformação, abrangendo proporções que variaram de 1:0,1 a 1:1 em orientações anterior-posterior (AP), crânio-caudal (CC), posterior-anterior (PA) e exclusivamente na dimensão crânio-caudal. As margens foram ajustadas incrementalmente em incrementos de 1 mm para todas as proporções. Uma representação do funcionamento do código é mostrado na Figura 3.3.

A concordância entre os volumes gerados pelo algoritmo e o volume de referência foi avaliada por meio de métricas quantitativas, incluindo o coeficiente de Sorensen-Dice (SDC), que mede a sobreposição e similaridade, e a diferença volumétrica entre os dois volumes, dado por:

$$SDC(A, B) = \frac{2 \cdot |A \cap B|}{|A| + |B|}, \quad (3.1)$$

em que $|A \cap B|$ é a interseção do volume A com o volume B e $|A|$ e $|B|$ são os tamanhos (ou cardinalidades) dos conjuntos A e B, respectivamente.

A proporção ideal foi determinada com base no maior coeficiente Dice e na menor

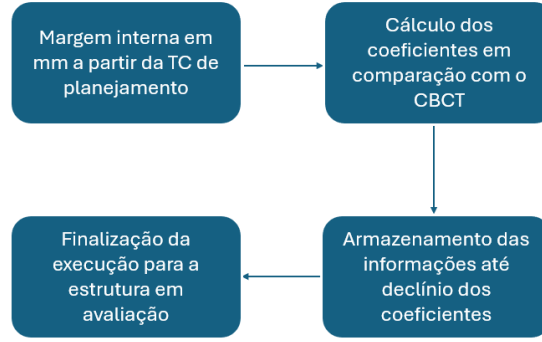


Figura 3.3. Fluxo do estudo do esvaziamento da bexiga.

discrepância volumétrica. Adicionalmente, foi calculada a distância de Hausdorff (HD) como métrica complementar, dada por:

$$d_H(A, B) = \max \left\{ \sup_{a \in A} \inf_{b \in B} \|a - b\|, \sup_{b \in B} \inf_{a \in A} \|b - a\| \right\}, \quad (3.2)$$

onde A e B são os dois conjuntos cujas distâncias queremos medir, $\|a - b\|$ representa a distância entre os pontos a e b , sup (supremo) encontra o maior valor, e inf (ínfimo) encontra o menor valor.

Um exemplo de contorno gerado pelo algoritmo é mostrado na Figura 3.4.

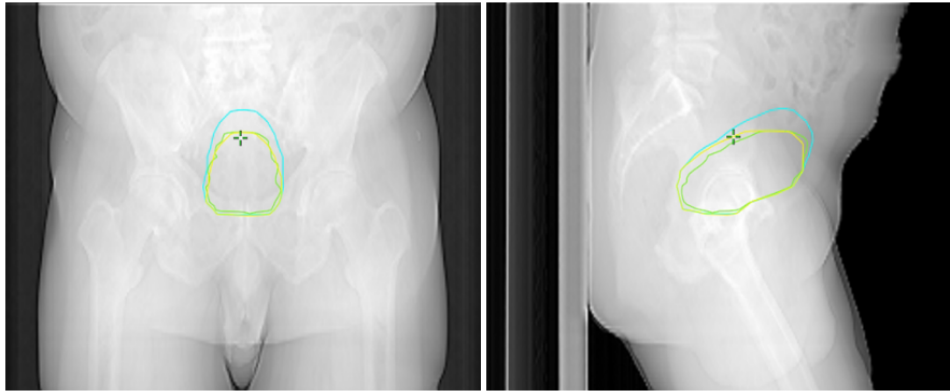


Figura 3.4. Representação dos contornos da bexiga. Em azul, o contorno da tomografia de planejamento; em verde, o contorno da imagem de tratamento; em amarelo, o contorno gerado pelo ESAPI.

As diferenças estatísticas entre as proporções foram analisadas por meio do teste de Wilcoxon. A normalidade das distribuições foi testada com o teste de Shapiro-Wilk.

4 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa são apresentados no formato de dois artigos.

4.1 ARTIGO 1

Fluence Smoothing Evaluation for Whole-Breast Automatically Generated Treatment Plans

Artigo publicado pela Journal of Applied Clinical Medical Physics, p. e14564 (2024).

Indexação Brasil: Qualis CAPES - A4

Fator de Impacto (Clarivate): 2

Link: <https://doi.org/10.1002/acm2.14564>

AUTORES:

Giulianne Rivelli Rodrigues Zaratim

Ricardo Gomes dos Reis

Luis Felipe Oliveira e Silva

Cristiano Jacques Miosso Rodrigues Mendes

Marília Miranda Forte Gomes

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to identify the fluence smoothing threshold that preserves the dosimetric quality of planning for breast cancer intensity-modulated radiation therapy (IMRT).

Material and Methods: We conducted automated treatment planning for 60 breast cancer patients using the Eclipse Scripting Application Programming Interface. The plans included four-field IMRT, emphasizing smoothing weight combinations while maintaining a 4:3 aspect ratio between the X and Y directions. Four weight sets (40x30, 100x75, 150x115.2, and 200x150) were tested, resulting in four plans per patient. A total dose of 40.05 Gy over 15 fractions was prescribed. Optimization weights were dynamically

adjusted based on dosimetric evaluations, with the maximum coverage priority set at 200. Statistical analyses were used to assess the dosimetric data.

Results: The median planning target volume (PTV) coverage varied across smoothing levels, with default smoothing (40x30) providing superior median PTV coverage. Lung constraints showed significant differences mainly at higher smoothing levels. Heart constraints exhibited less variation between smoothing levels, with significant differences primarily in the maximum and mean doses for right-sided patients and between default and higher smoothing levels for left-sided patients. No significant differences were observed in contralateral breast constraints among all smoothing levels, except at the maximum level for right-sided patients. Monitor units decreased with increasing smoothing weight, showing significant differences between default and other settings. For right-sided patients, the median number of monitor units varied from 1346 (40x30) to 754 (200x150), and for left-sided patients, from 1333 (40x30) to 804 (200x150). Chi-square tests revealed differences in dose constraint adherence between default and maximum smoothing levels, particularly in target coverage.

Conclusions: Our findings suggest that using a ratio of smoothing weights to target priorities between 1:1.5 and 1:1.6 leads to a favorable balance between complexity and dosimetric plan quality, with no significant impacts on dose constraint adherence.

Keywords: automated treatment planning, fluence smoothing, IMRT, complexity, breast cancer.

4.1.1 Introduction

Intensity modulated radiation therapy (IMRT) constitutes a commonly used technique capable of producing absorbed-dose distributions that excel those achieved by 3D conformal radiation therapy treatments in numerous circumstances.^[1] The use of modulated intensity maps can enhance planning by generating dose distributions that conform closely to the shape of the tumor. Conversely, complex fluence maps can result in dosimetric inaccuracies, inefficient plan delivery,^[2] and a greater number of monitor units (MUs) for treatment execution.

In this context, the implementation of fluence smoothing techniques allows the regulation of fluence complexity, thus resulting in a diminished requirement for MUs. Nevertheless, this smoothing process may influence the ultimate dose distribution, particularly in areas requiring steeper dose gradients.^[3] As a result, it is essential to carefully evaluate the trade-offs between the complexity of the plan and the dosimetric quality of the treatment plan.^[2]

In certain optimization algorithms, it is possible to adjust the degree of modulation

by manipulating the smoothing levels of leaf motion in both the X direction and the Y direction. In such methods, the cost function includes terms related to the smoothing levels.^[4] Additionally, they use weights that correspond to both the importance of absorbed doses for the target and organs at risk (OAR) and to the degree of smoothness applied to each IMRT beam.

Another aspect to consider, within the scope of research and clinical practice, is the importance of implementing automated plans for dosimetric comparisons. This approach stands as a crucial tool for mitigating potential biases inherent to purely manual planning techniques.^[5-7] The objective of this study was to assess the variations in dose distribution among treatment plans for breast IMRT that are automatically generated, each with different smoothing values. Through this investigation, we aimed to elucidate the impact of smoothing parameters on dose distribution, thereby contributing valuable insights to the optimization and refinement of IMRT treatment planning strategies.

4.1.2 Material and Methods

4.1.2.1 Patient Selection

In this study, automated treatment plans were generated via the Eclipse Scripting Application Programming Interface (ESAPI). These plans were designed for 30 breast cancer patients per laterality (right and left), totaling 60 patients. The research was conducted in anonymized patient data.

4.1.2.2 Contouring and Volume Definitions

The organ contours adhered to the Breast Cancer Atlas guidelines by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG),^[8] while the planning target volume (PTV) included the clinical target volume (CTV), comprising the entire breast, with an additional 5 mm margin. For the optimization process, the optimization PTV was generated by cropping the PTV 5 mm from the skin surface. All contours were thoroughly reviewed by a radiation oncologist.

4.1.2.3 Treatment planning

We adhered to the RTOG 1005 treatment protocol, specifically to its Arm II, prescribing a dose of 40.05 Gy across 15 fractions.^[9] The computed tomography (CT) scans were conducted with patients in the head-first supine position on a breast board, with arms positioned overhead during free-breathing. For treatment planning, we used the

Eclipse treatment planning system by Varian Medical Systems (Palo Alto, California), version 16, alongside the Halcyon 3.0 treatment engine, which is also from Varian Medical Systems.

With respect to dose calculations, we used the analytical anisotropic algorithm (AAA) version 16.1, whereas for leaf motion calculations, we used the Smart Leaf Motion Calculator (SMLC) version 16.1, and for optimization, we used the Photon Optimizer (PO) version 16.1. The calculation and optimization grid used in the study is 2.5 millimeters. The skin flash was applied with a 1.5 cm expansion, utilizing the fluence of pixels within 0.5 cm from the surface.

The beam arrangement employed four-field IMRT, including tangent fields with a 10-degree angled field each, oriented clockwise for the left breast and counterclockwise for the right breast. All beams were set with a 6 MV-FFF energy with the sliding window dose delivery technique. The gantry angles for the tangent fields were chosen as described in previous studies.^[10,11] In this approach, we use the gantry angle that generates the minimum intersection area between the planning target volume and the ipsilateral lung within a range of angles in the Beam’s Eye View projections. The auxiliary fields were angled from these tangent beams and the collimator was set at zero degrees.

4.1.2.4 Smoothing Weight Combinations

According to the manufacturer,^[12] the optimal fluence must be smooth to facilitate leaf motion calculations using the leaf motion calculator. This smoothness is achieved by incorporating an objective that accounts for the differences between adjacent fluence values in both the X and Y directions. Within a target projection, the smoothing cost is related to the squared curvature of the fluence profile in both the X direction and the Y direction. At the boundaries of the target projection, only the increase in fluence toward the exterior incurs a cost, allowing the fluence to conform to and decrease at the edges without additional cost.

To investigate the impact of various combinations of smoothing weights on the treatment plans, a fixed aspect ratio of 4:3 between the X and Y directions was maintained throughout the strategies. This fixed 4:3 ratio adheres to the vendor’s default smoothing settings,^[12] while allowing for variation in the weights assigned to the desired values. Four distinct sets of smoothing weights were utilized, corresponding to X-axis values of 40, 100, 150, and 200. These values correspond to the priorities assigned to each smoothing parameter in the cost function within the optimization process. This led to four automatically generated treatment plans for each patient. During the optimization process, the initial weight assigned to the coverage optimization criteria ($D_{95} \geq 4005$ cGy) was capped at a maximum of 120.

A previous study described and evaluated the automation algorithm we used for treatment planning.^[11] The plan automatically sets the beams and optimization objectives. After the dose calculation, the algorithm assesses compliance with the dose constraints outlined in the RTOG 1005 guidelines. If any objective is not met, a subsequent optimization is executed, involving adjustments to the priority settings (objective weights). A subsequent evaluation was performed after AAA dose calculation. These adjustments are guided by the discrepancies observed between the dose constraints defined in RTOG 1005 and the doses computed by the AAA algorithm. This entire procedure is repeated once more, albeit with a focus on refining the doses specified within the optimization objectives. In the optimization process, we abstained from the use of Intermediate Dose tool. For this study, we limited the adjustments to 200 for lower objective target priority.

Following planning and prior to automatic skin flash addition, all plans with smooth weights greater than the default weight underwent normalization to ensure that the volume of the PTV that received 100% of the dose was the same in all plans.

4.1.2.5 Analysis

We evaluated the adherence of the plans to the protocol-established dose tolerances according to three categories, namely ideal, acceptable, and unacceptable, as shown in Table 1.

Table 1. Dose constraints according to the RTOG 1005 protocol [9].

Criteria	Ideal	Acceptable
PTV	$\geq 95\%$ of the breast PTV Eval will receive $\geq 95\%$ of the prescribed dose D_{max} is $\leq 115\%$ of the prescribed dose	$\geq 90\%$ of the breast PTV Eval will receive $\geq 90\%$ of the prescribed dose D_{max} is $\leq 120\%$ of the prescribed dose
Heart	$\leq 5\%$ of the heart for left-sided cancer ≤ 16 Gy; 0% of the heart for right-sided receives ≤ 16 Gy $\leq 30\%$ of the heart for left-sided cancer ≥ 8 Gy; $\leq 10\%$ of the heart for right-sided recei- ves ≥ 8 Gy Mean dose is ≤ 400 cGy	$\leq 5\%$ of the heart for left-sided cancer ≤ 20 Gy; 0% of the heart for right-sided receives ≤ 20 $\leq 35\%$ of the heart for left-sided cancer ≥ 8 Gy; $\leq 15\%$ of the heart for right-sided recei- ves ≥ 8 Gy Mean dose is ≤ 320 cGy
Ipsilateral Lung	$\leq 15\%$ receives ≥ 16 Gy $\leq 35\%$ receives ≥ 8 Gy $\leq 50\%$ receives ≥ 4 Gy	$\leq 20\%$ receives ≥ 16 Gy $\leq 40\%$ receives ≥ 8 Gy $\leq 55\%$ receives ≥ 4 Gy
Contralateral Lung	$\leq 10\%$ receives 4 Gy	$\leq 15\%$ receives 4 Gy
Contralateral Bre- ast	Dmax is ≤ 240 cGy	Dmax is ≤ 264 cGy

To assess the significance of the findings derived from these automated plans, we conducted statistical analyses. These analyses involved the use of Wilcoxon tests and chi-square tests for proportions, both at a significance level of 0.05. They enabled comparisons of the impact of various smoothing weight combinations on dosimetric data and the number of monitor units. For these statistical analyses, we used the SciPy library in the Python programming language.^[13] Moreover, to validate the dose distribution calculations, an independent verification was performed via ClearCalc software (Radformation Inc., New York, USA). ClearCalc software employs a finite-size pencil beam algorithm for the independent verification of calculated doses in clinical treatment plans. 14 In our study, we assessed the discrepancy between the dose calculated by the treatment planning system and the dose calculated by ClearCalc at a point near the isocenter, maintaining a minimum distance of 2 cm from the chest wall.

4.1.3 Results

The dosimetric data of the automatic treatment plans generated with different smoothing weights for the breast cancer patients are shown in Table 2. The results of the Wilcoxon tests are also presented in Table 2. Since most of the values of the contralateral lung RTOG 1005 constraint (V4Gy) are zero, the comparison of this dosimetric parameter was omitted.

Table 2. Median values and interquartile ranges of dosimetric parameters for our cohort of 60 patients for whole-breast irradiation and p-values from the Wilcoxon test between the various smoothing levels compared to the default smoothing level for each dosimetric parameter.

Lateralidade	Smooth (X,Y)		Dose Constraints									
			PTV				Heart			Ipsilateral Lung		Contralateral Breast
			V95 (%)	V90 (%)	D_{max} (%)	D_{max} (%) / D5% (%)	V8Gy (%)	D_{mean} (%)	V16Gy (%)	V8Gy (%)	V4Gy (%)	D_{max} (Gy)
Right	40x30	Median (IQR)	96.64 (3.30)	98.21 (2.83)	107.24 (1.16)	4.28 (1.04)	0.00 (0.00)	1.10 (0.20)	11.72 (2.38)	18.12 (4.96)	31.31 (5.20)	3.60 (11.05)
	100x75	Median (IQR)	96.14 (2.95)	97.97 (2.41)	106.45 (0.59)	4.30 (1.04)	0.00 (0.00)	1.10 (0.22)	11.90 (2.02)	18.59 (4.11)	31.89 (4.45)	4.86 (14.15)
		p-value	<0.01	<0.01	<0.01	0.80	0.59	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	0.58
	150x112.5	Median (IQR)	95.38 (2.09)	97.32 (1.93)	106.67 (0.36)	4.35 (1.10)	0.00 (0.00)	1.12 (0.22)	12.30 (1.87)	19.60 (3.67)	33.26 (4.90)	5.22 (12.86)
		p-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.83
	200x150	Median (IQR)	94.74 (1.39)	96.88 (1.76)	107.06 (0.57)	4.49 (1.30)	0.00 (0.00)	1.15 (0.24)	13.27 (2.19)	21.12 (4.02)	34.46 (5.62)	7.93 (13.13)
		p-value	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
	40x30	Median (IQR)	95.40 (2.33)	96.65 (2.18)	108.23 (1.84)	8.76 (3.06)	5.51 (2.38)	2.78 (0.37)	11.03 (3.31)	17.69 (4.72)	31.49 (6.93)	3.07 (14.97)
Left	100x75	Median (IQR)	94.72 (2.20)	96.30 (2.23)	106.47 (0.92)	8.97 (3.04)	5.58 (2.26)	2.77 (0.36)	11.18 (2.81)	17.79 (3.92)	31.44 (6.37)	3.97 (14.65)
		p-value	<0.01	<0.01	<0.01	0.19	0.93	0.18	<0.01	0.08	0.44	0.80
	150x112.5	Median (IQR)	94.09 (2.05)	95.84 (1.87)	106.76 (0.45)	9.12 (2.11)	5.67 (1.50)	2.82 (0.34)	11.73 (2.26)	19.14 (3.19)	32.17 (5.80)	5.01 (15.95)
		p-value	<0.01	<0.01	<0.01	0.77	0.23	0.69	<0.01	<0.01	<0.01	0.63
	200x150	Median (IQR)	93.77 (1.86)	95.32 (1.44)	107.06 (0.56)	9.22 (2.04)	5.94 (1.40)	2.87 (0.36)	12.43 (2.75)	20.53 (3.20)	33.61 (5.51)	5.94 (16.33)
		p-value	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.45
	40x30	Median (IQR)	95.40 (2.33)	96.65 (2.18)	108.23 (1.84)	8.76 (3.06)	5.51 (2.38)	2.78 (0.37)	11.03 (3.31)	17.69 (4.72)	31.49 (6.93)	3.07 (14.97)
	100x75	Median (IQR)	94.72 (2.20)	96.30 (2.23)	106.47 (0.92)	8.97 (3.04)	5.58 (2.26)	2.77 (0.36)	11.18 (2.81)	17.79 (3.92)	31.44 (6.37)	3.97 (14.65)

IQR = Interquartile Range

The obtained p-values indicate that there are statistically significant differences in the distributions of PTV coverage parameters when the default smoothing level is compared with all other smoothing levels, even after normalization. Furthermore, as illustrated by the dosimetric data in Table 2, the results indicate that the median PTV V95 and V90 values of the default smoothing level surpass those of the other levels. Conversely, the maximum PTV dose, which also exhibited statistical significance, presented a greater median value for the default smoothing level (40x30), and a lower median value for the 100x75 smoothing level.

With respect to ipsilateral lung constraints, we observed statistically significant differences in all comparisons for the two highest smoothing levels, but not always for the 100x75 smoothing level. Regarding heart constraints, fewer statistically significant differences were observed between the various smoothing levels; statistical significance was primarily detected in the maximum dose (D_{max}) for the two highest smoothing levels and in the mean dose (D_{mean}) for all smoothing levels for the right-sided patients. For the left-sided patients, there were statistically significant differences between the default smoothing level and the higher smoothing level for the V8 and the mean heart dose. Notably, no statistically significant differences were identified in the dose distributions pertaining to contralateral breast constraint across all the examined smoothing levels, except for the higher smoothing level for right-sided patients.

There was a statistically significant difference between the number of monitor units at the default smoothing level (40x30) and the other smoothing settings (p-values ≤ 0.01). The median number of monitor units decreased with increasing smoothing weight. We also evaluated the MU factor, defined as the ratio between the monitor units and the fraction dose. For right-sided patients, the median MUs were 1346 (MU factor = 5.04) for the 40x30 smooth, 945 (MU factor = 3.54) for the 100x75 smooth, 812 (MU factor = 3.04) for 150x112.5 smooth and 754 (MU factor = 2.82) for the 200x150 smooth. For left-sided patients, the median MUs were 1333 (MU factor = 4.99) for the 40x30 smooth, 1013 (MU factor = 3.79) for the 100x75 smooth, 879 (MU factor = 3.29) for the 150x112.5 smooth and 804 (MU factor = 3.01) for the 200x150 smooth. The MUs described were tabulated subsequent to the automated application of the skin flash. These distributions are depicted in the boxplots shown in Figure 1.

The results for the number of plans meeting the dose constraints, categorized as ideal, acceptable, and unacceptable dose parameters, are depicted in Figures 2 and 3 for right and left-sided patients, respectively. To evaluate potential disparities in the number of plans meeting dose constraints, we used the chi-squared test. We identified a statistically significant difference solely between the ideal target coverage when comparing the default smoothing weight (40x30) and the maximum smoothing weight (200x150) for left- and right-sided patients (p-values of 0.02 and 0.03, respectively).

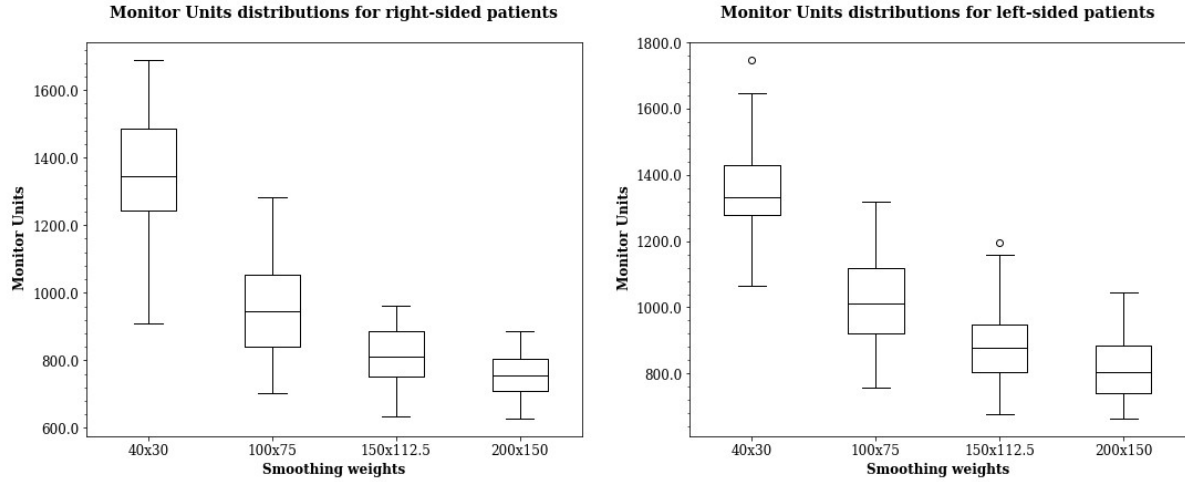


Figure 1. Monitor Units distributions for whole-breast irradiation patients.

The maximum weights assigned to PTV coverage requirement ($D95 \geq 4005$ cGy) following dynamic optimization are collated and presented as the mean maximum weights with their respective standard deviations. Additionally, the average relative weights were assessed and are displayed in Table 3.

Table 3. The mean values of the coverage weights for the $D95 \geq 4005$ cGy requirement are presented as the mean value $\pm$ standard deviation (minimum-maximum value). The ratio between these values and the smoothing weight is also presented.

	Side							
	Right				Left			
	40x30	100x75	150x112,5	200x150	40x30	100x75	150x112,5	200x150
Mean target coverage weights	152 $\pm$ 31 (120-200)	152 $\pm$ 31 (120-200)	159 $\pm$ 29 (124-200)	173 $\pm$ 2 (137-200)	156 $\pm$ 29 (120-200)	157 $\pm$ 29 (120-200)	167 $\pm$ 28 (120-200)	183 $\pm$ 21 (137-200)
Ratio	1:3.8	1:1.5	1:1.1	1:0.9	1:3.9	1:1.6	1:1.1	1:0.9

The results of the independent calculations showed a strong agreement with the treatment planning system calculations. All plans exhibited a deviation of less than 3% between the different planning strategies. The mean percentage dose differences between the Treatment Planning System and the ClearCalc were 2.71 ± 0.58 %, 2.68 ± 0.57 %, 2.69 ± 0.56 %, and 2.69 ± 0.55 % for the 40x30, 100x75, 150x112.5, and 200x150 smoothing priorities for left-sided patients, respectively. For right-sided patients, the mean percentage dose differences were 2.79 ± 0.40 %, 2.76 ± 0.44 %, 2.77 ± 0.41 %, and 2.79 ± 0.40 % for the 40x30, 100x75, 150x112.5, and 200x150 smoothing priorities, respectively.

4.1.4 Discussion

The widespread use of intensity-modulated radiation therapy in radiation oncology underscores the importance of a critical evaluation of its complexity, considering potential dosimetric effects in tumor sites that move during irradiation. When a dynamic multileaf

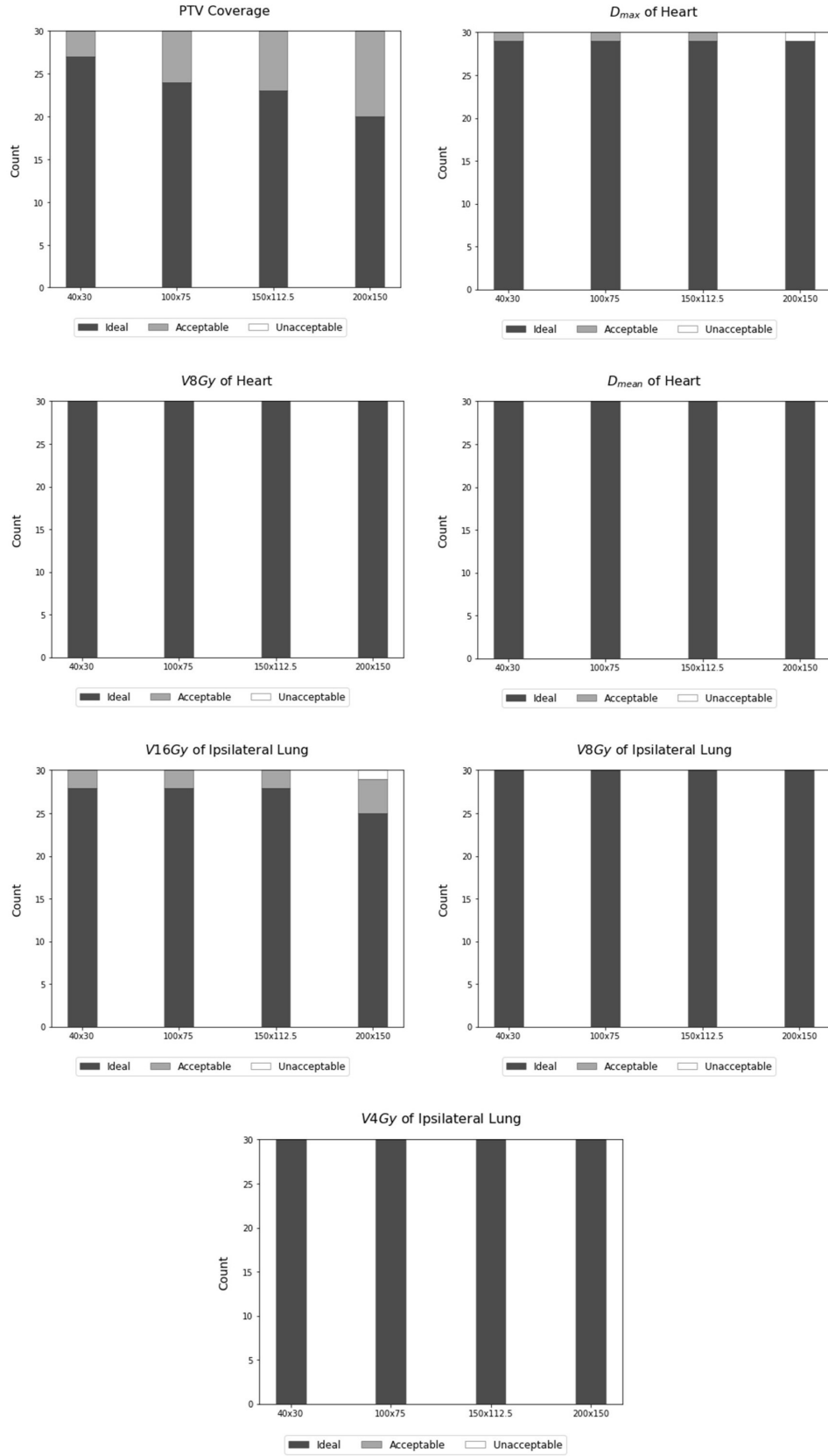


Figure 2. Number of plans meeting the dose constraints for right-sided patients.

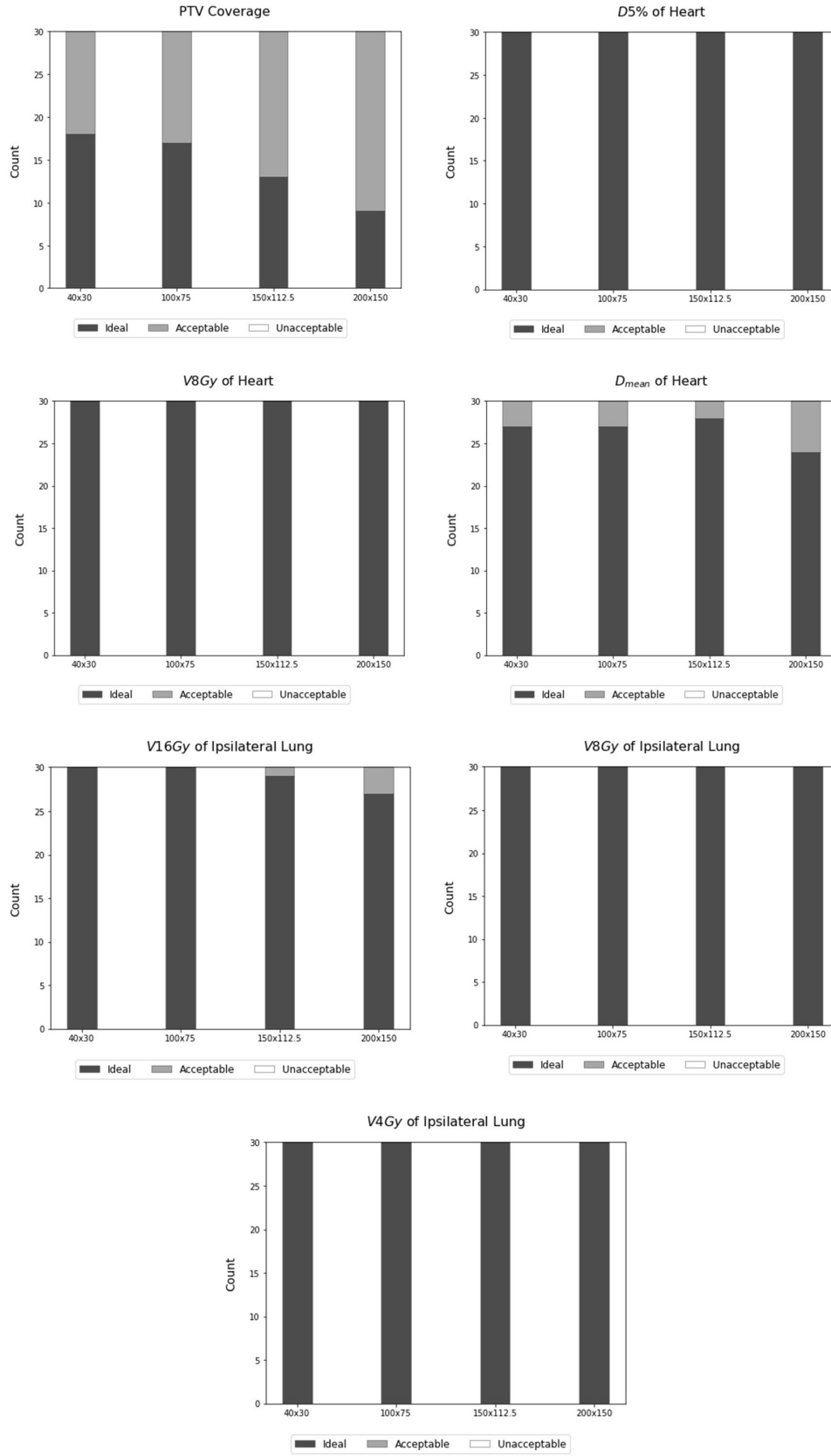


Figure 3. Number of plans meeting the dose constraints for left-sided patients.

collimator is used to conform the beam, physicists should consider the possibility of dose blurring and the interplay effect.^[15,16] There is also a concern when considering possible patient setup errors during treatment. It has been discussed that increased plan complexity may result in a more pronounced degradation of plan quality in instances where patient setup errors occur throughout the course of treatment, particularly compared with simpler treatment modalities.^[17] Furthermore, the potential increases in treatment duration, due to increased numbers of monitor units, require careful consideration. This is important since minimizing delivery time while maintaining treatment quality can reduce intrafractional patient motion and increase the spatial accuracy of treatment delivery.^[18] These factors may contribute to the preference among many physicists for less complex treatment plans in such cases.

Research conducted by Craft et al.^[19] indicates the presence of a critical level of complexity required to attain satisfactory plans, yet additional complexity beyond this threshold does not improve plan quality and results in treatments that require considerably more time for delivery. Thus, it is important to bear in mind that a high level of plan complexity does not necessarily correlate with superior plan quality.

Additionally, certain physical factors may impact how physicists manage treatment planning. In a study evaluating the dosimetric and radiobiological impact of the flattening filter free (FFF) beam and calculation algorithms, Manna et al.^[20] concluded that the FFF beam implies a significant increase in MUs compared with the flattened beam. This finding is consistent with several other studies comparing MU requirements for plans generated using FFF beams versus flattened beams, all of which consistently reported an increase in MU with FFF beams.^[21–24] Thus, in accelerators such as Halcyon, which do not have a flattening filter, methods that potentially reduce the number of MUs should be considered.

One of the major concerns regarding methods to reduce complexity, such as smoothing procedures, is that these methods commonly exchange target coverage or tissue sparing for delivery efficiency.^[25,26] Therefore, it is recommended that the application of these methods be accompanied by a careful evaluation of the trade-off between the complexity and dosimetric quality of the treatment plan.^[2] In the approach described in this work, our primary objective is to explore the smoothing penalization threshold within the cost function that does not compromise the dosimetric quality of the treatment plan.

Notably, several alternative metrics for assessing IMRT complexity have been presented in the literature.^[27,28] While some correlations between these metrics exist,^[29] Kamperis et al.^[25] commented that the existence of so many might be attributed to the fact that a singular metric may be insufficient in capturing the different aspects of a plan’s modulation degree, and it may not be universally suitable for all treatment plan-

ning systems. However, a recent study that evaluated the complexity of IMRT treatment plans for breast cancer patients revealed that for linear accelerators, the most appropriate complexity metric was the MU factor.^[30]

The literature shows that the use of IMRT can lead to an approximately twofold increase in the occurrence of radiation-induced carcinomas in contrast to conventional radiation therapy. As Hall and Wu^[31,32] noted, this phenomenon can be attributed to several factors. First, the dose distribution in IMRT typically results in a larger volume exposed to lower radiation doses. Second, IMRT tends to require a greater number of monitor units than conventional radiation therapy does. Thus, despite its apparent simplicity,^[25] the assessment of the number of monitor units remains a valuable metric within the field of radiobiology.

In their work, Kamperis et al.^[25] discuss that the best way to reduce complexity resides within the planning cost function itself. According to their viewpoint, introducing penalties for beam modulation within the objective function can effectively reduce complexity while simultaneously preserving dosimetric quality.^[25,26,33,34] Thus, in alignment with their insights, the adjustment of the modulation degree through the manipulation of smoothing levels governing leaf motion in both the X and Y directions, as employed in our investigation, emerges as an assertive choice.

To the best of our knowledge, very few studies in the literature have evaluated the dosimetric impact of variations in fluence smoothing, and studies employing automatic treatment planning to ensure unbiased planning are lacking.

Saroj et al.^[35] investigated the reduction in complexity through the alteration of fluence smoothing in reoptimized cervix cancer treatment plans, incorporating various weights in the X and Y directions. In their study, organ-at-risk dose variations were not significant with increasing smoothing. Moreover, the number of monitor units decreased with increased smoothing, accompanied by a reduction in the number of treatment segments. The authors recommend the use of smoothing levels of at least 80 in both the X and Y directions to achieve optimal treatment plan doses for the PTV and OARs, along with reduced monitor units. The same replanning methodology was implemented by Niyas et al.^[36] in their investigation of the impact of smoothing in patients with nasopharyngeal and lung cancers. The findings echo those of the aforementioned study, leading to the recommendation of employing smoothing levels up to $X = 70$ and $Y = 60$, particularly for nasopharyngeal and lung patients, without any considerable changes in OAR doses or improvements in the deliverability of the plans.

In research conducted by Anker et al.,^[4] the group evaluated the fluence smoothing functionality across three different treatment planning systems, including Eclipse, for head and neck cancers, glioblastomas, and prostate cases. They recommend maintain-

ning structure-dose-priority weights within the range of 0 to 100 and utilizing vendor-recommended values for (X, Y) smoothing during the initial planning stages. They subsequently propose adjusting the smoothing levels within the intervals of (X = 40 to 80) and (Y = 30 to 60) post optimization to explore potential benefits. Notably, a plan without smoothing required 180% more monitor units for delivery.

Our study indicates that the default smoothing level (40x30) in treatment planning generally enhances PTV coverage, achieving higher median PTV doses than other levels. Although these differences were statistically significant, their magnitude was small and likely resulted in similar probabilities of disease control, given that the maximum median difference was 1.9%. Significant differences in lung constraints were mainly observed at the highest smoothing levels, reaching up to a 3.1% median difference in V4, whereas this trend was not consistent at the 100x75 setting, which had a maximum median difference of 0.58% in V4. Heart constraints varied less significantly across smoothing levels, with the main difference observed for V8 (0.43%) when the 40x30 and 200x150 smoothing levels were compared.

The study also revealed a decrease in median monitor unit counts with increased smoothing, which was consistent for both right- and left-sided patients. Notably, the number of plans meeting the dose constraints for target coverage at the default level was similar to that at the 100x75 and 150x112.5 levels, suggesting a possible threshold for smoothing efficacy. By comparing the default smoothing level (40x30) with the maximum smoothing weight (200x150), our findings revealed differences between right- and left-sided patients. For both sides, a statistically significant difference was observed in target coverage. Notably, there was one instance where the V16Gy for the ipsilateral lung and one where the maximum heart dose were deemed unacceptable for right-sided patients at the maximum smoothing level.

When conducting a trade-off between complexity and the reduction of dosimetric plan quality, our findings suggest that employing a 100x75 smoothing level is the optimal choice, as it has no statistically significant impact on dose constraint approval. Furthermore, although additional statistically significant differences were observed between the default smoothing and the 150x112.5 smoothing level, there were no significant disparities in the dose constraint approval rates. However, upon assessment of the maximum smoothing level (200x150), plans start to show significant decreases in coverage parameters and an increase in dose to organs at risk. When comparing the ratios between the smoothing weights and the priorities assigned to the target, we observe that the optimal value falls within the range of 1:1.5 to 1:1.6. Plan quality decreases as the ratio approaches 1:1. This insight is pivotal, as it is applicable to any planner and is not contingent upon a specific set of optimization weights.

The planning strategy employed in this study aligns with the institution’s standard approach. Traditionally, the smoothing component’s weight is determined at the outset of the planning process and remains unchanged during optimizations, regardless of potential increases in other requirement weights. In future research, a dynamic adjustment of smoothing weights proportional to the elevation of target priority could be considered to assess whether dosimetric outcomes surpass those achieved with the current approach.

4.1.5 Conclusions

The study suggested that, within the parameters we investigated, the optimal balance between complexity and dosimetric plan quality can be achieved with a smoothing level of 100x75. Specifically, when the ratios between smoothing weights and target priorities are examined, the ideal value falls within the range of 1:1.5 to 1:1.6. In our sample, this ratio successfully met the dose constraints without significantly impacting plan quality. Notably, we observed a decline in plan quality as the ratio approached 1:1.

4.1.6 References

1. Menzel HG. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). J ICRU. 2010;10(1):1-106. doi:<https://doi.org/10.1093/jicru/ndq001>
2. Tefagh M, Zarepisheh M. Built-in wavelet-induced smoothness to reduce plan complexity in intensity modulated radiation therapy (IMRT). Phys Med Biol. 2023;68(6). doi:<https://doi.org/10.1088/1361-6560/acbefc>
3. Bohsung J, Gillis S, Arrans R, et al. IMRT treatment planning - A comparative inter-system and inter-centre planning exercise of the QUASIMODO group. Radiotherapy and Oncology. 2005;76(3):354-361. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.08.003>
4. Anker CJ, Wang B, Tobler M, et al. Evaluation of fluence-smoothing feature for three IMRT planning systems. J Appl Clin Med Phys. 2010;11(2):33-61. doi:<https://doi.org/10.1120/jacmp.v11i2.3035>
5. Redapi L, Rossi L, Marrazzo L, Penninkhof J, Pallotta S, Heijmen B. Bias-free comparison of VMAT and IMRT strategies for left-sided whole breast irradiation using automated planning. Physica Medica. Published online 2021:S81. doi:[https://doi.org/10.1016/S1120-1797\(22\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S1120-1797(22)00171-5)
6. Rossi L, Sharfo AW, Breedveld S, Heijmen B. Using automated planning for “bias-free” plan comparison. Radiotherapy and Oncology. Published online 2019. doi:[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(19\)30551-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(19)30551-1)

7. Boylan C, Rowbottom C. A bias-free, automated planning tool for technique comparison in radiotherapy - application to nasopharyngeal carcinoma treatments. *J Appl Clin Med Phys*. 2014;15(1):213-225. doi:<https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i1.4530>
8. White J, Tai A, Arthur D, et al. *Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning*; 2009.
9. Freedman GM, White JR, Rosenstein B, et al. Radiation Therapy Oncology Group RTOG 1005 a phase III trial of accelerated whole breast irradiation with hypofractionation plus concurrent boost versus standard whole breast irradiation plus sequential boost for early-stage breast cancer.; 2011.
10. Zaratim GRR, Santos LB dos, Reis RG dos, Oliveira e Silva LF. Automation of Tangent Fields Determination in Breast Radiotherapy: Development and Comparison of Two Algorithms. *Revista Brasileira de Física Médica*. 2023;17:720. doi:<https://doi.org/10.29384/rbfm.2023.v17.19849001720>
11. Zaratim GRR, dos Reis RG, dos Santos MA, Yagi NA, Oliveira e Silva LF. Automated treatment planning for whole breast irradiation with individualized tangential IMRT fields. *J Appl Clin Med Phys*. Published online April 20, 2024:e14361. doi:<https://doi.org/10.1002/acm2.14361>
12. Varian Medical Systems. *Eclipse Photon and Electron Algorithms Reference Guide*.; 2020.
13. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods*. 2020;17(3):261-272. doi:<https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
14. Lobb E. Technical Report: Efficient constancy evaluation of the Eclipse treatment planning system's photon and electron dose calculation algorithms aided by the third-party ClearCheck software. *Medical Dosimetry*. 2024;49(2):81-84. doi:<https://doi.org/10.1016/j.meddos.2023.08.009>
15. Court LE, Wagar M, Ionascu D, Berbeco R, Chin L. Management of the interplay effect when using dynamic MLC sequences to treat moving targets. *Med Phys*. 2008;35(5):1926-1931. doi:<https://doi.org/10.1118/1.2896083>
16. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006;33(10):3874-3900. doi:<https://doi.org/10.1118/1.2349696>
17. Van Mourik A, Van Kranen S, Den Hollander S, Sonke JJ, Van Herk M, Van Vliet-Vroegindeweij C. Effects of setup errors and shape changes on breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1557-1564. doi:<https://doi.org/10.1016/j.>

18. Wiant DB, Wentworth S, Maurer JM, Vanderstraeten CL, Terrell JA, Sintay BJ. Surface imaging-based analysis of intrafraction motion for breast radiotherapy patients. *J Appl Clin Med Phys*. 2014;15(6):147-159. doi:<https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i6.4957>
19. Craft D, Süß P, Bortfeld T. The Tradeoff Between Treatment Plan Quality and Required Number of Monitor Units in Intensity-modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1596-1605. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.034>
20. Manna S, Singh S, Gupta PK, Ragul T. Dosimetric and Radiobiological Impact of Flattening Filter-Free Beam and Dose Calculation Algorithm Using RapidArc Plans for Cervical Cancer Treatment. *Precis Radiat Oncol*. 2023;7(3):197-206. doi:<https://doi.org/10.1002/pro6.1207>
21. Sun WZ, Chen L, Yang X, Wang B, Deng XW, Huang XY. Comparison of treatment plan quality of VMAT for esophageal carcinoma with: Flattening filter beam versus flattening filter free beam. *J Cancer*. 2018;9(18):3263-3268. doi:<https://doi.org/10.7150/jca.26044>
22. Treutwein M, Hipp M, Koelbl O, Dobler B. Volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy treatment planning for prostate cancer with flattened beam and flattening filter free linear accelerators. *J Appl Clin Med Phys*. 2017;18(5):307-314. doi:<https://doi.org/10.1002/acm2.12168>
23. Sun T, Lin X, Li K, et al. Volumetric modulated arc therapy for hippocampal-sparing prophylactic cranial irradiation: Planning comparison of Halcyon and C-arm accelerators. *Front Oncol*. 2023;13. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.993809>
24. Ji T, Sun L, Cai F, Li G. Comparison between flattening filter-free (FFF) and flattened photon beam VMAT plans for the whole brain radiotherapy (WBRT) with hippocampus sparing. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022;18(5):e263-e267. doi:<https://doi.org/10.1111/ajco.13624>
25. Kamperis E, Kodona C, Hatzioannou K, Giannouzakos V. Complexity in Radiation Therapy: It's Complicated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(1):182-184. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.09.003>
26. Matuszak MM, Larsen EW, Fraass BA. Reduction of IMRT beam complexity through the use of beam modulation penalties in the objective function. *Med Phys*. 2007;34(2):507-520. doi:<https://doi.org/10.1118/1.2409749>
27. McNiven AL, Sharpe MB, Purdie TG. A new metric for assessing IMRT modulation

- complexity and plan deliverability. *Med Phys.* 2010;37(2):505-515. doi:<https://doi.org/10.1118/1.3276775>
28. Du W, Cho SH, Zhang X, Hoffman KE, Kudchadker RJ. Quantification of beam complexity in intensity-modulated radiation therapy treatment plans. *Med Phys.* 2014;41(2). doi:<https://doi.org/10.1118/1.4861821>
 29. Hernandez V, Saez J, Pasler M, Jurado-Bruggeman D, Jornet N. Comparison of complexity metrics for multi-institutional evaluations of treatment plans in radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2018;5:37-43. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phro.2018.02.002>
 30. Duan L, Qi W, Chen Y, et al. Evaluation of complexity and deliverability of IMRT treatment plans for breast cancer. *Sci Rep.* 2023;13(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-023-48331-x>
 31. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.027>
 32. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):83-88. doi:[https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00073-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00073-7)
 33. Younge KC, Matuszak MM, Moran JM, McShan DL, Fraass BA, Roberts DA. Penalization of aperture complexity in inversely planned volumetric modulated arc therapy. *Med Phys.* 2012;39(11):7160-7170. doi:<https://doi.org/10.1118/1.4762566>
 34. Nguyen D, O'Connor D, Yu VY, et al. Dose domain regularization of MLC leaf patterns for highly complex IMRT plans. *Med Phys.* 2015;42(4):1858-1870. doi:<https://doi.org/10.1118/1.4915286>
 35. Saroj DK, Yadav S, Paliwal N. Does fluence smoothing reduce the complexity of the intensity-modulated radiation therapy treatment plan? A dosimetric analysis. *J Med Phys.* Published online 2022. doi:https://doi.org/10.4103/jmp.jmp_81_22
 36. Niyas P, Abdullah KK, Noufal MP, Sankaran Nair T. Effect of fluence smoothing on the quality of intensity-modulated radiation treatment plans. *Radiol Phys Technol.* 2016;9(2):202-213. doi:<https://doi.org/10.1007/s12194-016-0349-2>

4.2 ARTIGO 2

A model for the bladder shape deformation for patients undergoing prostate and uterine irradiation

Artigo a ser submetido.

Indexação Brasil: Qualis CAPES - A1

AUTORES:

Giulianne Rivelli Rodrigues Zaratim

Ricardo Gomes dos Reis

Luis Felipe Oliveira e Silva

Cristiano Jacques Miosso Rodrigues Mendes

Marília Miranda Forte Gomes

ABSTRACT

Purpose: Establish a model for the bladder shape deformation for patients undergoing prostate and uterine irradiation using the contouring tools from the treatment planning system.

Material and Methods: This study involved 15 prostate cancer and 15 uterine cancer patients undergoing Image Guided Radiation Therapy. Cone Beam Computed Tomography (CBCT) images were used to delineate bladder volumes in five treatment sessions. A C# algorithm utilizing the Eclipse Scripting API (ESAPI) generated structural representations from initial CT scans, incorporating an internal margin. Different directional orientations were tested using ten ratios from 1:0.1 to 1:1, resulting in 21 deformation scenarios. Deformation involved incrementally adjusting margins across all proportions. The Sorensen-Dice coefficient (SDC) and Hausdorff distance were quantitatively assessed to determine optimal ratios and minimize volume disparities between the CBCT contours and the generated bladders.

Results: The optimal deformation proportion, identified based on the highest Dice coefficient, was 0.3 anterior-posterior:1 cranial-caudal for both uterine and prostate cancer patients, achieving mean SDCs of 0.864 and 0.858, respectively. Similarly, when proportions were selected solely to Hausdorff distance, the same proportion was identified for both groups, with median distances of 14.7 and 12.8 for uterine and prostate cancer patients, respectively. The Wilcoxon test showed no significant differences for the 0.3 AP:1 CC proportion (highest SDC) or for minimum HD, to some other proportions. The highest p-values were 0.2 AP:1 CC (SDC) and 0.5 AP:1 CC (HD) in uterine cancer, and 0.6 AP:1 CC for both metrics in prostate cancer.

Conclusions: The 0.3 anterior-posterior + 1 cranial-caudal proportion demonstrated high alignment accuracy for both uterine and prostate cancer patients in the evaluated sample. Patient-specific deformation models with distinct directions, generated via the Eclipse Scripting API, offer a feasible approach to optimizing bladder volume for daily image-guided radiation therapy. The implementation of the results found in this study can be carried out manually, indicating that the application of this model is both practical and feasible.

Keywords: pelvic cancer, bladder filling, image guided radiation therapy.

4.2.1 Introduction

One of the paramount challenges encountered by patients undergoing pelvic radiotherapy treatment lies in the execution of treatment preparation. This preparatory phase encompasses essential tasks such as bladder filling and rectum emptying ^[1,2]. In Nakamura et al's study, a mean reduction of 38% in bladder volume was observed between the planning computed tomography and one of the final treatment fractions examined ^[3]. The inherent variability in bladder and rectal filling levels, often influenced by individual patient factors and daily fluctuations, introduces a level of uncertainty into the treatment process. These variations, when coupled with potential issues related to patient positioning, can significantly impact on the accuracy and efficacy of prostate irradiation, particularly in hypofractionation protocols ^[4].

Deviations from optimal preparation can lead to a spectrum of consequences, including an increased risk of delivering excessive radiation doses to critical organs or suboptimal irradiation of the treatment volume itself ^[5,6]. Beyond the dosimetric considerations, the lack of reproducibility in preparation procedures can reverberate throughout the workflow of radiotherapy services, particularly in facilities that handle a high volume of patients ^[7]. The potential for increased radiation exposure for the patient due to the need for repeated imaging is another concern ^[8].

The objective of this study is, with the assistance of bladder delineation in random treatment sessions, establish a model for the bladder shape deformation for patients undergoing prostate and uterine irradiation to use in future patients. Subsequently, with this model at hand, it becomes feasible to integrate it into clinical practice for assessing the minimal bladder filling required for treatment execution while trying to respect the organ's dose constraints, thus reducing the likelihood of potential side effects.

4.2.2 Material and Methods

For this research, we conducted an evaluation involving a cohort of 15 patients who underwent Image Guided Radiation Therapy (IGRT) for prostate cancer and an additional 15 patients who underwent IGRT for uterine cancers. Using megavoltage Cone Beam Computed Tomography (CBCT) images, bladder volumes (referred to as "BladderTreat") were delineated in five randomly selected treatment sessions.

Subsequently, an algorithm in the C# programming language, utilizing the Eclipse Scripting Application Programming Interface (ESAPI) tool, was implemented. The core functionality of this script revolves around the generation of structural representations derived from the bladder volume acquired from the initial planning Computed Tomography (CT) scan. We have incorporated an internal margin within the bladder volume and investigated different directional orientations to assess its alignment with the actual bladder geometry as determined by daily images acquired during treatment. We systematically tested all combinations of ten distinct ratios, spanning from 1:0.1 to 1:1, in both the anterior-posterior (AP) and cranio-caudal (CC) orientations. Additionally, we explored another set of ten ratios, ranging from 1:0.1 to 1:1, in both the cranio-caudal posterior-anterior (PA) and cranio-caudal directions. Furthermore, we assessed a scenario wherein the internal margin was exclusively implemented in the cranio-caudal dimension. This comprehensive approach resulted in the examination of a total of 21 distinct deformation scenarios. During the experimental procedure, we executed deformation by incrementally adjusting margins from one millimeter to the next across all proportions.

To gauge the congruence between the generated bladder volume and the reference BladderTreat, we employed quantitative metrics. This entailed calculating the Sorensen-Dice coefficient (SDC) to assess overlap and similarity, as well as quantifying the difference between the volumes of BladderTreat and the bladder structures created by our algorithm. The determination of the optimal ratio depended on achieving the highest Dice coefficient value, which serves as a measure of superior alignment, while simultaneously minimizing the volume disparity between the reference BladderTreat and the generated Bladder volume. Additionally, the Hausdorff distance (HD) between these volumes was also evaluated as an auxiliary metric. Statistical differences between these values across proportions were assessed using the Wilcoxon test.

4.2.3 Results

Table 1 presents the Sorensen-Dice coefficients and intersection volumes across all proportions. The optimal proportion based on the mean Dice coefficients, 0.3 AP:1 CC, was consistent for both uterine and prostate cancer patients, with median Dice

coefficients of 0.864 and 0.858, respectively. Similarly, when proportions were selected solely to Hausdorff distance, the same proportion was identified for both groups, with median distances of 14.7 and 12.8 for uterine and prostate cancer patients, respectively.

Using the Wilcoxon test, no statistically significant differences were identified when comparing the 0.3 AP:1 CC proportion, which yielded the highest Sorensen-Dice coefficient, to some other proportions. The same was observed for the Hausdorff distance. For the uterine cancer patients, the higher p-value were from proportion 0.2 AP:1 CC for the SDC and 0.5 AP:1 CC for the HD. For prostate cancer patients, the higher p-value was obtained from 0.6 AP:1 CC for the SDC and HD.

4.2.4 Discussion

The bladder deformation model offers valuable insights that facilitate its integration into clinical practice. This integration empowers the staff to evaluate the minimal bladder filling required for effective treatment delivery, all while attempting to ensure the integrity of this organ. Therefore, the integration of this model into routine clinical practice has the potential to substantially reduce the patient’s exposure to radiation resulting from repeated CBCT scans, as treatments can be planned based on the minimum bladder volume predicted by the model. Additionally, as previously elucidated, the incorporation of this model in the routine possesses the potential to reduce scheduling disruptions commonly encountered within busy radiation therapy facilities. This integration stands to alleviate the workload burden on the radiation therapy service while simultaneously preserving the dosimetric quality of the treatment.

Regarding the Sorensen-Dice coefficients obtained in the models, existing literature indicates that an SDC exceeding 0.80 generally denotes high similarity, while values between 0.70 and 0.80 suggest moderate similarity, and SDC values below 0.70 indicate low similarity ^[9]. In our study, the proportions tested overall exhibited high similarity, with a median Sorensen-Dice coefficient of 0.86. The final model, comprising the proportion 0.3 anterior-posterior:1 cranial-caudal, demonstrated a median Sorensen-Dice coefficient of 0.864 for uterine cancer patients and from 0.858 for prostate cancer patients.

It is worth noting that no statistically significant differences were detected between the 0.3 anterior-posterior + 1 cranial-caudal proportion and certain other proportions within each study group. However, the algorithm’s flexibility in generating distinct deformation models—anterior-posterior:cranial-caudal, posterior-anterior:cranial-caudal, and exclusively cranial-caudal— it as a valuable tool for managing anatomical variability. The 0.3 anterior-posterior:1 cranial-caudal proportion can be used to create the initial minimum bladder, with subsequent evaluation of bladder anatomy changes after the first treatment fraction to refine the model for individual patients. This workflow is highly feasible, as

Table 1. Sorensen-Dice coefficients and Hausdorff distance evaluated for all proportions, reported as median (interquartile range). The p-value for the comparison between the various proportions and the 0.3 AP:1 CC is also displayed.

Proportion	Uterine Cancer		Prostate Cancer	
	Sorensen-Dice Coefficient	Hausdorff Distance (mm)	Sorensen-Dice Coefficient	Hausdorff Distance (mm)
0.1 AP:1 CC	0.856 (0.067)	15.1 (6.7)	0.841 (0.075)	13.7 (7.6)
p-value	0.25	0.16	<0.01	<0.01
0.2 AP:1 CC	0.859 (0.067)	15.2 (5.9)	0.849 (0.075)	13.4 (6.6)
p-value	0.63	0.14	<0.01	<0.01
0.3 AP:1 CC	0.864 (0.067)	14.7 (5.8)	0.858 (0.080)	12.8 (6.5)
0.4 AP:1 CC	0.862 (0.065)	15.3 (5.7)	0.855 (0.079)	12.8 (5.3)
p-value	0.13	0.19	0.01	<0.01
0.5 AP:1 CC	0.856 (0.069)	15.2 (6.5)	0.853 (0.084)	13.1 (5.0)
p-value	0.02	0.41	0.21	0.10
0.6 AP:1 CC	0.842 (0.076)	15.3 (6.2)	0.851 (0.100)	13.8 (5.9)
p-value	<0.01	0.01	0.99	0.91
0.7 AP:1 CC	0.830 (0.078)	16.8 (7.8)	0.851 (0.102)	14.2 (6.5)
p-value	<0.01	<0.01	0.10	0.18
0.8 AP:1 CC	0.827 (0.092)	17.7 (9.2)	0.846 (0.106)	14.3 (6.3)
p-value	<0.01	<0.01	0.01	0.01
0.9 AP:1 CC	0.822 (0.101)	19.1 (10.5)	0.838 (0.121)	15.7 (6.1)
p-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1 AP:1 CC	0.815 (0.106)	19.7 (13.1)	0.831 (0.142)	17.0 (7.2)
p-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.1 PA:1 CC	0.854 (0.066)	15.7 (6.9)	0.840 (0.076)	14.9 (8.1)
p-value	0.06	0.03	<0.01	<0.01
0.2 PA:1 CC	0.854 (0.065)	15.7 (7.0)	0.840 (0.076)	14.9 (8.3)
p-value	0.06	0.02	<0.01	<0.01
0.3 PA:1 CC	0.854 (0.066)	15.7 (6.9)	0.839 (0.077)	15.0 (8.3)
p-value	0.06	0.02	<0.01	<0.01
0.4 PA:1 CC	0.852 (0.068)	15.7 (6.9)	0.838 (0.078)	15.0 (8.3)
p-value	0.05	0.03	<0.01	<0.01
0.5 PA:1 CC	0.851 (0.069)	15.7 (6.3)	0.839 (0.079)	15.6 (8.2)
p-value	0.04	0.01	<0.01	<0.01
0.6 PA:1 CC	0.851 (0.069)	15.8 (6.6)	0.839 (0.083)	15.6 (8.5)
p-value	0.03	0.01	<0.01	<0.01
0.7 PA:1 CC	0.853 (0.072)	14.9 (5.9)	0.838 (0.085)	15.9 (8.1)
p-value	0.01	0.05	<0.01	<0.01
0.8 PA:1 CC	0.854 (0.079)	15.3 (6.7)	0.837 (0.089)	16.3 (8.9)
p-value	0.01	0.03	<0.01	<0.01
0.9 PA:1 CC	0.853 (0.085)	15.8 (7.3)	0.837 (0.095)	16.3 (9.2)
p-value	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
1 PA:1 CC	0.853 (0.089)	14.9 (8.0)	0.840 (0.099)	16.2 (9.1)
p-value	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
0.1 CC	0.739 (0.193)	27.2 (16.5)	0.672 (0.209)	25.0 (17.3)
p-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

all volumes can be generated automatically via the Eclipse Scripting API.

The most similar study to ours that we encountered was conducted by Moore et al. [7], which also incorporated internal margins based on the bladder volume delineated in the planning CT scan. However, instead of examining various potential emptying directions, they employed only one bladder modeling approach described on a previous work [10]. Nevertheless, as the authors themselves discuss, it would be desirable to replicate the study in a prospective manner, delineating bladder volume based on cone-beam CT [7].

To the best of our knowledge, although there exist studies on bladder deformation in terms of height, as described in Kong et al.'s [8] work, or even investigations into the direction of deformation, as documented in some studies [11–14], we have not yet encountered a study that automates the determination of the minimum bladder volume through a retrospective analysis of Cone-Beam Computed Tomography CBCT images, akin to our approach. The utilization of programming tools is intended to streamline and enhance the feasibility of implementing this methodology within clinical practice.

The investigation of displacement directions in bladder volumes for patients with uterine cancers has received relatively limited attention in existing literature. While studies in this domain predominantly focus on discussions regarding target displacement or geographical misalignments [15–18], there has been comparatively less emphasis on the assessment of bladder deformation. It is noteworthy that in 2018, a substantial proportion of newly diagnosed cervical cancer cases, ranging from 84% to 90%, occurred in low- and middle-income countries (LMICs) such as South Africa, India, China, and Brazil [19]. Consequently, the advancement of research in this domain can assume a heightened significance for LMICs.

In our approach, we utilized the Sorensen-Dice coefficient to assess the similarity between manually delineated bladders on CBCT images and bladders generated by our algorithm, with the aim of determining the most suitable emptying model based on the bladder delineated in the planning CT scan. However, as mentioned in Capone et al.'s work, that the Sorensen-Dice coefficient solely considers geometric overlap and does not take volume into account. Considering the bladder's susceptibility to volume variations rather than changes in spatial localization, it is advisable to include an evaluation of organ-at-risk volume averages [20]. Consequently, the incorporation of Hausdorff distances as an additional criterion for selecting the optimal ratio expands the scope of comparison among the structures.

It is worth highlighting that a distinctive feature of our study was the utilization of the Eclipse Scripting Application Programming Interface, which greatly facilitated the testing of various bladder emptying directions and ratios, a task that would be repetitive and exhausting if done manually. Furthermore, this application will be employed in

future research to generate minimal bladder models, established based on dosimetric criteria. Through this application, it becomes possible to create multiple models using the best ratios identified in this study, for evaluation in daily Cone-Beam imaging, thereby encompassing the variations observed in the delineated bladders for this investigation. However, this implementation can be carried out manually, indicating that the application of this model is both practical and feasible.

In our attempt to create a model that holds promise for broader population applicability, we utilized five distinct Cone-Beam images per patient for bladder delineation. This resulted in the generation of 150 structures for both prostate and uterine irradiation. For each of these structures, 21 ratios were tested with variations at a one-millimeter interval. Nonetheless, it is essential to acknowledge that the research was executed within the confines of a relatively limited sample size. Consequently, a limitation of this study is that it can be characterized as having a modest scale.

4.2.5 Conclusions

The 0.3 anterior-posterior:1 cranial-caudal proportion exhibited a high median Sørensen-Dice coefficient for both uterine and prostate cancer patients. To account for anatomical variability, our findings support the development of patient-specific deformation structures that incorporate three distinct deformation models. The feasibility of generating these diverse volumes for clinical practice is facilitated by the utilization of the Eclipse Scripting API. By implementing this approach, the integration of deformation models with dosimetric evaluations of clinical plans holds promise for achieving the minimum bladder volume required for daily image-guided radiation therapy.

4.2.6 References

1. Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1995;33(S):132.
2. Huang TC, Chou KT, Yang SN, Chang CK, Liang JA, Zhang G. Fractionated changes in prostate cancer radiotherapy using cone-beam computed tomography. *Medical Dosimetry*. 2015;40(3):222-225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2014.12.003>
3. Nakamura N, Shikama N, Takahashi O, et al. Variability in bladder volumes of full bladders in definitive radiotherapy for cases of localized prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010;186(11):637-642. doi: <https://doi.org/10.1007/>

4. Nathoo D, Loblaw A, Davidson M, Musunuru HB, Khojaste A, Ravi A. A Feasibility Study on the Role of Ultrasound Imaging of Bladder Volume as a Method to Improve Concordance of Bladder Filling Status on Treatment with Simulation. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2018;49(3):277-285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2018.04.031>
5. Clemente S, Nigro R, Oliviero C, et al. Role of the technical aspects of hypofractionated radiation therapy treatment of prostate cancer: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(1):182-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.08.006>
6. Mullaney LM, O'Shea E, Dunne MT, et al. A randomized trial comparing bladder volume consistency during fractionated prostate radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(5):e203-e212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2013.11.006>
7. Moore A, Forde E. A Dosimetric Evaluation of Threshold Bladder Volumes for Prostate Cancer Radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2017;48(3):270-275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2017.03.003>
8. Kong V, Dang J, Wan V, Rosewall T. The dosimetric underpinning of bladder filling criteria for prostate image-guided volumetric modulated arc therapy. *British Journal of Radiology.* 2023;96(1146). doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.20230020>
9. Liu P, Sun Y, Zhao X, Yan Y. Deep learning algorithm performance in contouring head and neck organs at risk: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Biomed Eng Online.* 2023;22(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12938-023-01159-y>
10. Chai X, Van Herk M, Van De Kamer JB, et al. Finite element based bladder modeling for image-guided radiotherapy of bladder cancer. *Med Phys.* 2011;38(1):142-150. doi: <https://doi.org/10.1118/1.3523624>
11. Rosa C, Borgia M, Lucarelli M, et al. Inter-Fraction Error Analyses and Rectal and Bladder Volume Variations Using CBCT in Prostate Cancer.; 2022.
12. Shah M, Agarwal S, Agarwal R, et al. Observational study of cone beam computed tomography based interfractional urinary bladder filling variation during image guided radiation therapy in pelvic malignancies. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(1):152-156. doi: https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_626_18
13. Byun DJ, Gorovets DJ, Jacobs LM, et al. Strict bladder filling and rectal emptying during prostate SBRT: Does it make a dosimetric or clinical difference? *Radiation Oncology.* 2020;15(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01681-6>
14. Tsai CL, Wu JK, Wang CW, Hsu FM, Lai MK, Chia-Hsien Cheng J. Using Cone-Beam Computed Tomography to Evaluate the Impact of Bladder Filling Status on Target Position in Prostate Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2009;185(9):588-595.

doi: <https://doi.org/10.1007/s00066-009-1987-7>

15. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, et al. A Systematic Review of Organ Motion and Image-guided Strategies in External Beam Radiotherapy for Cervical Cancer. *Clin Oncol.* 2014;26(4):185-196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.11.031>
16. Buchali AA, Koswig S, Dinges S, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. *Radiotherapy and Oncology.* Published online 1999. <https://doi.org/www.elsevier.nl/locate/radonline>
17. Ahmad R, Hoogeman MS, Bondar M, et al. Increasing treatment accuracy for cervical cancer patients using correlations between bladder-filling change and cervix-uterus displacements: Proof of principle. *Radiotherapy and Oncology.* 2011;98(3):340-346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.11.010>
18. Taylor A, Powell MEB. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: Implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2008;88(2):250-257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.04.016>
19. Hull R, Mbele M, Makhafola T, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries (Review). *Oncol Lett.* 2020;20(3):2058-2074. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11754>
20. Capone L, Cavallo F, Lusini F, et al. ART in Prostate Cancer: How to Use an Offline Approach with Daily CBCT and Deformable Registration.; 2020.

5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto da radioterapia moderna, esta dissertação aborda como as interfaces de programação de aplicativos estão transformando o planejamento e a execução de tratamentos. Essas ferramentas, como a Eclipse Scripting Application Programming Interface, permitem acessar e manipular dados do Sistema de Planejamento de Tratamento, automatizando processos complexos e reduzindo o tempo e a variabilidade associados às tarefas manuais. Além de aprimorar a eficiência operacional, as APIs desempenham um papel crucial no desenvolvimento de novas abordagens clínicas e na análise de grandes bases de dados, oferecendo possibilidades para a personalização e a inovação nos tratamentos radioterápicos. Os dois trabalhos apresentados neste artigo exploram aplicações práticas dessas ferramentas.

O primeiro estudo destacou a importância da suavização da fluência no planejamento de radioterapia com intensidade modulada para tratamentos de câncer de mama, demonstrando como ajustes nos pesos de suavização podem equilibrar a complexidade do plano e a qualidade dosimétrica. Os resultados indicam que níveis moderados de suavização (100×75) oferecem uma relação ideal entre a redução da complexidade do plano e a manutenção de parâmetros dosimétricos aceitáveis, sem comprometer as restrições de dose para os órgãos de risco ou o volume-alvo de planejamento. Esse equilíbrio é particularmente relevante para reduzir o número de unidades monitoras, contribuindo para maior eficiência na entrega do tratamento.

Uma limitação importante, mencionada nas discussões, refere-se ao fato de que os pesos dados à suavização foram fixos durante o planejamento, sem adaptações dinâmicas com base em mudanças nas prioridades de cobertura-alvo, o que poderia ter oferecido resultados mais refinados. É possível, portanto, em um estudo futuro, aplicar a metodologia do estudo com um ajuste dinâmico dos pesos e verificar o comportamento do planejamento.

Considerando a aplicabilidade prática, os achados sugerem que os pesos de suavização devem ser ajustados de forma criteriosa, priorizando uma proporção entre suavização e prioridades do alvo na faixa de 1:1,5 a 1:1,6. Embora diferenças estatisticamente significativas tenham sido observadas em alguns casos, as variações foram geralmente pequenas e pouco prováveis de impactar o controle da doença. Estudos futuros podem investigar o

uso de ajustes dinâmicos na suavização, bem como a aplicação dessas estratégias em diferentes tipos de câncer e sistemas de planejamento, ampliando a validade dos resultados apresentados.

Já no segundo estudo, o modelo de deformação da bexiga desenvolvido pode impactar significativamente a prática clínica, oferecendo uma abordagem prática e viável para lidar com as variações anatômicas em pacientes submetidos à radioterapia guiada por imagem. A proporção de 0,3 anterior-posterior (AP):1 cranial-caudal (CC) demonstrou ser a configuração mais eficaz, exibindo altos coeficientes de Sorensen-Dice para pacientes com câncer uterino e de próstata. Essa proporção também foi consistente em termos da menor distância de Hausdorff, indicando sua robustez tanto na sobreposição geométrica quanto na proximidade entre os volumes gerados e os volumes de referência.

Uma limitação relevante identificada na discussão do artigo refere-se à dependência do coeficiente de Sorensen-Dice, que considera apenas a sobreposição geométrica sem levar em conta as variações de volume. Embora a adição da distância de Hausdorff amplie o escopo da análise, abordando a proximidade entre volumes, seria desejável explorar métricas adicionais, especialmente aquelas relacionadas às variações de volume em órgãos de risco. Além disso, a amostra utilizada foi relativamente pequena, com 30 pacientes no total, o que pode limitar a generalização dos resultados para populações mais amplas.

Ainda assim, o uso da Eclipse Scripting API foi fundamental para automatizar os testes de várias direções e proporções de esvaziamento da bexiga, uma tarefa que seria exaustiva e suscetível a erros se realizada manualmente. O algoritmo desenvolvido mostrou-se flexível, possibilitando a criação de modelos de deformação em diferentes orientações e o refinamento do planejamento com base nas mudanças anatômicas observadas durante o tratamento.

Para estudos futuros, é possível aplicar este modelo em populações maiores e a incorporar de critérios dosimétricos na definição de volumes mínimos. A abordagem automatizada proposta neste estudo demonstra o potencial de integrar modelos específicos de deformação da bexiga à prática clínica, otimizando o preparo dos pacientes, reduzindo a necessidade de repetir a aquisição de imagens, e melhorando a precisão e a eficácia dos tratamentos radioterápicos.

Tabela 5.1. Resumo dos artigos que compuseram o trabalho

Artigo	Título	Objetivo	Metodologia	Principais Resultados	Periódico
1	Fluence Smoothing Evaluation for Whole-Breast Automatically Generated Treatment Plans	Avaliar o nível de suavização no planejamento IMRT que equilibra a redução da complexidade do plano com a manutenção da qualidade dosimétrica.	Testar diferentes pesos atribuídos ao requerimento da ferramenta de suavização da movimentação das lâminas utilizando planos automatizados com o ESAPI.	O uso de uma proporção de pesos de suavização para prioridades alvo entre 1:1,5 e 1:1,6 leva a um equilíbrio favorável entre complexidade e qualidade do plano dosimétrico, sem impactos significativos na adesão às restrições de dose.	Journal of Applied Clinical Medical Physics
2	A model for the bladder shape deformation for patients undergoing prostate and uterine irradiation	Desenvolver modelo preditivo de deformação da bexiga.	Um algoritmo gerou estruturas de bexiga a partir de tomografias, aplicando margens internas e testando 21 proporções de deformação em diferentes direções, avaliando a correspondência volumétrica entre os contornos do CBCT e as bexigas geradas por meio do coeficiente Sorensen-Dice e da distância de Hausdorff.	A proporção de 0,3 no sentido ântero-posterior + 1 crânio-caudal apresentou alta precisão de alinhamento para pacientes com câncer de útero e próstata na amostra avaliada. Modelos de deformação específicos para cada paciente, gerados via ESAPI em diferentes direções, representam uma abordagem viável para otimizar o volume da bexiga na radioterapia guiada por imagem.	A definir

LISTA DE REFERÊNCIAS

- [1] Ergun E Ahunbay, Guang-Pei Chen, Steven Thatcher, Paul A Jursinic, Julia White, Katherine Albano, e X Allen Li. Direct aperture optimization-based intensity-modulated radiotherapy for whole breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(4):1248–1258, 2007.
- [2] Wael K Al-Delaimy, Eunyoung Cho, Wendy Y Chen, Graham Colditz, e Walter C Willet. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 13(3):398–404, 2004.
- [3] Paraskevi Apostolou e Florentia Fostira. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed research international*, 2013, 2013.
- [4] Karunakaran Balaji, Balaji Subramanian, Poonam Yadav, Chandrasekaran Anu Radha, e Velayudham Ramasubramanian. Radiation therapy for breast cancer: Literature review. *Medical Dosimetry*, 41(3):253–257, 2016.
- [5] J. Bohsung, S. Gillis, R. Arrans, et al. IMRT treatment planning - a comparative inter-system and inter-centre planning exercise of the quasimodo group. *Radiotherapy and Oncology*, 76(3):354–361, 2005.
- [6] C. Boylan e C. Rowbottom. A bias-free, automated planning tool for technique comparison in radiotherapy - application to nasopharyngeal carcinoma treatments. *J Appl Clin Med Phys*, 15(1):213–225, 2014.
- [7] R Cardan. Th-d-brb-02: Eclipse scripting fundamentals in .NET. *Med Phys*, 43(6 Part 46):3892–3892, 2016.
- [8] Luca Cozzi, Antonella Fogliata, Stephen Thompson, Ciro Franzese, Davide Franceschini, Fiorenza de Rose, Stefano Tomatis, e Marta Scorsetti. Critical appraisal of the treatment planning performance of volumetric modulated arc therapy by means of a dual layer stacked multileaf collimator for head and neck, breast, and prostate. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 17:1533033818803882, 2018. PMID: 30295172.

- [9] Ian Dayes, RB Rumble, J Bowen, P Dixon, P Warde, IMRT Indications Expert Panel, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Clinical Oncology*, 24(7):488–498, 2012.
- [10] R De Crevoisier, S Supiot, G Créange, P Pommier, I Latorzeff, O Chapet, D Pasquier, P Blanchard, U Schick, V Marchesi, et al. External radiotherapy for prostatic cancers. *Cancer/Radiothérapie*, 26(1-2):329–343, 2022.
- [11] Geoff Delaney, Susannah Jacob, Carolyn Featherstone, e Michael Barton. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 104(6):1129–1137, 2005.
- [12] Leonard L. Gunderson, Joel E. Tepper, e Jeffrey A. Bogart. *Clinical Radiation Oncology*. Elsevier, 4 edição, 2016.
- [13] Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, e Luther W. Brady. *Perez & Brady’s Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wolters Kluwer, 2018.
- [14] TC Huang, KT Chou, SN Yang, CK Chang, JA Liang, e G Zhang. Fractionated changes in prostate cancer radiotherapy using cone-beam computed tomography. *Medical Dosimetry*, 40(3):222–225, 2015.
- [15] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). *A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação*. Rio de Janeiro, 2019.
- [16] Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: Incidência de câncer no brasil, 2022.
- [17] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Journal of ICRU*, 1993.
- [18] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to icru report 50). *Journal of ICRU*, 1999.
- [19] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. ICRU Report 83: Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Journal of ICRU*, 2012.
- [20] Lori Jardines, Sharad Goyal, Paul Fisher, Jeffrey Weitzel, Melanie Royce, e Shari B. Goldfarb. Breast cancer overview: Risk factors, screening, genetic testing, and prevention. <https://www.cancernetwork.com/view/breast-cancer-overview-risk-factors-screening-genetic-testing-and-prevention>, Jun 2015.

- [21] F.M. Khan e J.P. Gibbons. *Khan's The Physics of Radiation Therapy*. Wolters Kluwer Health, 2014.
- [22] H Kim, J Kwak, C Jeong, e B Cho. Institutional applications of eclipse scripting programming interface to clinical workflows in radiation oncology. *Progress in Medical Physics*, 28(3):122, 2017.
- [23] Hmwe H Kyu, Victoria F Bachman, Lily T Alexander, John Everett Mumford, Ashkan Afshin, Kara Estep, J Lennert Veerman, Kristen Delwiche, Marissa L Iannarone, Madeline L Moyer, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the global burden of disease study 2013. *bmj*, 354, 2016.
- [24] Ephrat Levy-Lahad e E Friedman. Cancer risks among brca1 and brca2 mutation carriers. *British journal of cancer*, 96(1):11–15, 2007.
- [25] H. Lukka, H. Hirte, A. Fyles, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - a meta-analysis. *Clinical Oncology*, 14(3):203–212, 2002.
- [26] Juhua Luo, Karen L Margolis, Jean Wactawski-Wende, Kimberly Horn, Catherine Messina, Marcia L Stefanick, Hilary A Tindle, Elisa Tong, e Thomas E Rohan. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *Bmj*, 342, 2011.
- [27] Paulo Nuno Martins. A brief history about radiotherapy. *International Journal of Latest Research in Engineering and Technology (IJLRET)*, 4:08–11, 2018.
- [28] H. G. Menzel. ICRU Report 83: Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J ICRU*, 10(1):1–106, 2010.
- [29] Ministério da Saúde. Rastreamento e Diagnóstico do Câncer de Mama, 2023. Acesso em: 9 dez. 2023.
- [30] N Nakamura, N Shikama, O Takahashi, et al. Variability in bladder volumes of full bladders in definitive radiotherapy for cases of localized prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 186(11):637–642, 2010.
- [31] D Nathoo, A Loblaw, M Davidson, HB Musunuru, A Khojaste, e A Ravi. A feasibility study on the role of ultrasound imaging of bladder volume as a method to improve concordance of bladder filling status on treatment with simulation. *J Med Imaging Radiat Sci*, 49(3):277–285, 2018.

- [32] World Health Organization. *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition*. World Health Organization, Geneva, 2021.
- [33] E. B. Podgorsak. *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1 edição, 2005.
- [34] L. Redapi, L. Rossi, L. Marrazzo, J. Penninkhof, S. Pallotta, e B. Heijmen. Bias-free comparison of VMAT and IMRT strategies for left-sided whole breast irradiation using automated planning. *Physica Medica*, S81, 2021.
- [35] JC Roeske, JD Forman, CF Mesina, et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 33:132, 1995.
- [36] L. Rossi, A. W. Sharfo, S. Breedveld, e B. Heijmen. Using automated planning for "bias-free" plan comparison. *Radiotherapy and Oncology*, 2019.
- [37] Marcos Santos, TS Corrêa, LDB Faria, GSM de Siqueira, PED dos Reis, e RN Pinheiro. *Diretrizes oncológicas* 2, 2019.
- [38] Mamello Sekhoacha, Keamogetswe Riet, Paballo Motloun, Lemohang Gumenku, Ayodeji Adegoke, e Samson Mashele. Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules*, 27(5730), September 2022.
- [39] S Eva Singletary. Rating the risk factors for breast cancer. *Annals of surgery*, 237(4):474, 2003.
- [40] H. Sung, J. Ferlay, RL. Siegel, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3):209–249, 2021.
- [41] M. Tefagh e M. Zarepisheh. Built-in wavelet-induced smoothness to reduce plan complexity in intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Phys Med Biol*, 68(6), 2023.
- [42] C. Vale, JF. Tierney, LA. Stewart, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(35):5802–5812, 2008.
- [43] Gregoy M. M. Videtic. *Handbook of Treatment Planning in Radiation Oncology*. Demos Medical Publishing, New York, NY, EUA, 2015.

- [44] Adrienne G Waks e Eric P Winer. Breast cancer treatment: a review. *Jama*, 321(3):288–300, 2019.
- [45] World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem, 2020.
- [46] Maria J Worsham, Usha Raju, Mei Lu, Alissa Kapke, Jingfang Cheng, e Sandra R Wolman. Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 13(18):5474–5479, 2007.