

André Vinícius de Camargo

**AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE, ASPECTOS DOSIMÉTRICOS E GEOMÉTRICOS EM PACIENTES  
COM MÚLTIPLAS METÁSTASES CEREBRAIS TRATADOS COM RADIOCIRURGIA ISOLADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Raphael Leonardo  
Cunha de Araújo

Coorientador: Prof. Dr. Vinicius de Lima  
Vazquez

Barretos, SP

2022

**C172a** Camargo, André Vinicius de.

Avaliação de toxicidade, aspectos dosimétricos e geométricos em pacientes com múltiplas metástases cerebrais tratados com radiocirurgia isolada. / André Vinicius de Camargo. - Barretos, SP - 2022.

84 f. : il.

Orientador: Raphael Leonardo Cunha de Araújo.  
Coorientador: Vinicius de Lima Vazquez.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2022.

1. Radiocirurgia. 2. Metástases cerebrais. 3. Radioterapia. 4. Sobrevida. 5. Toxicidade. 6. Câncer. I. Autor. II. Título.

CDD 616.994

#### **FICHA CATALOGRÁFICA**

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570  
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos



## FOLHA DE APROVAÇÃO

André Vinicius de Camargo

Título: "avaliação de toxicidade, aspectos dosimétricos e geométricos em pacientes com múltiplas metástases cerebrais tratados com radio cirurgia isoladas".

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 05/01/2022

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Weltman

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

Prof. Dr. Alexandre Arthur Jacinto

Instituição: Hospital de amor Fundação Pio XII

Dr. Raphael Leonardo Cunha de Araújo

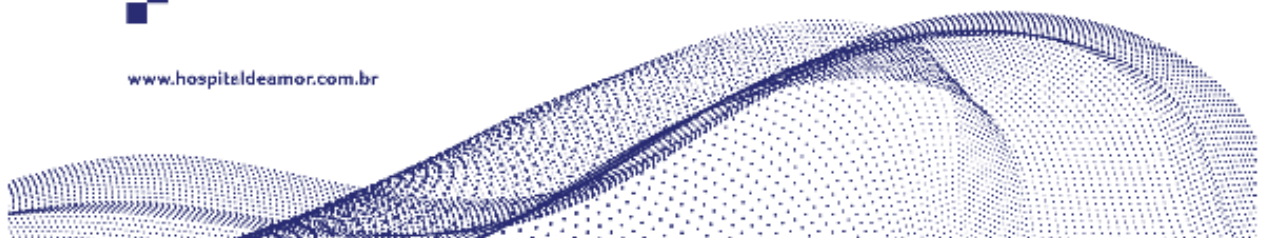
Orientador

Prof. Dr. Vinicius de Lima Vazquez

Coorientador

Prof. Dr. Ricardo Gama

Presidente da Banca



“Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos”.

“Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.”

“Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo”.

Dedico este trabalho à minha esposa, que teve paciência e resiliência e manteve nossa família em equilíbrio e unida durante todo o processo.

Dedico também à minha filha que, mesmo sendo um bebê, me deu força e compreendeu minhas ausências.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao departamento de Radioterapia do Hospital de Amor de Barretos que me deu toda estrutura para o recrutamento dos pacientes participantes do estudo e para a coleta de dados.

Ao departamento de **Física Médica da Radioterapia** do Hospital de Amor de Barretos que me deu suporte, estrutura, conhecimento e assistência.

Aos pacientes que participaram do estudo, que ajudaram a trazer mais clareza sobre o tratamento em questão.

Ao meu orientador, por me aceitar como orientando e permitir que eu conduzisse o estudo, mas sempre presente para orientações, revisões e auxílio nos momentos de dificuldades.

Aos meus pais que sempre incentivaram meus estudos, principalmente minha mãe, que mesmo após o falecimento de meu pai, nunca deixou de mantê-los como prioridade.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo primário</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos secundários</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>7</b>
<b>4.1</b>	<b>Toxicidades</b>	<b>7</b>
<b>4.2</b>	<b>Sobrevida global</b>	<b>16</b>
<b>4.3</b>	<b>Sobrevida livre de progressão das lesões tratadas</b>	<b>19</b>
<b>4.4</b>	<b>Sobrevida livre do surgimento de novas lesões</b>	<b>21</b>
<b>4.5</b>	<b>Sobrevida livre de progressão da doença cerebral</b>	<b>23</b>
<b>4.6</b>	<b>Parâmetros dosimétricos, geométricos e técnicos</b>	<b>25</b>
<b>4.6.1</b>	<b>Variáveis dosimétricas x geométricas</b>	<b>26</b>
<b>4.6.2</b>	<b>Variáveis geométricas x técnicas</b>	<b>30</b>
<b>4.6.3</b>	<b>Variáveis dosimétricas x técnicas</b>	<b>32</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>35</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>41</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>47</b>
<b>Anexo A</b>	<b>Protocolo de radiocirurgia</b>	<b>47</b>
<b>Anexo B</b>	<b>Parecer substanciado</b>	<b>48</b>
<b>Anexo C</b>	<b>Ficha de coleta de dados</b>	<b>55</b>
<b>Anexo D</b>	<b>Artigo publicado</b>	<b>58</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Distribuição das toxicidades por grupo.	10
<b>Figura 2 -</b>	Sobrevida global determinada pelo método de Kaplan-Meier de 53 pacientes tratados com radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais.	17
<b>Figura 3 -</b>	Sobrevida global dos 34 pacientes que não realizaram irradiação prévia (grupo NP) e dos 19 pacientes que realizaram irradiação prévia (grupo P).	18
<b>Figura 4 -</b>	Sobrevida livre de progressão das lesões tratadas dos 53 pacientes que realizaram radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais.	19
<b>Figura 5 -</b>	Sobrevida livre de progressão das lesões tratadas dos 34 pacientes que não realizaram irradiação prévia (grupo NP) e dos 19 pacientes que realizaram irradiação prévia (grupo P).	20
<b>Figura 6 -</b>	Sobrevida livre do surgimento de novas lesões dos 53 pacientes que realizaram radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais.	21
<b>Figura 7 -</b>	Sobrevida livre do surgimento de novas lesões dos 34 pacientes que não realizaram irradiação prévia (grupo NP) e dos 19 pacientes que realizaram irradiação prévia (grupo P).	22
<b>Figura 8 -</b>	Sobrevida livre de progressão de doença cerebral dos 53 pacientes que realizaram radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais.	23
<b>Figura 9 -</b>	Sobrevida livre de progressão de doença cerebral dos 34 pacientes que não realizaram irradiação prévia (grupo NP) e dos 19 pacientes que realizaram irradiação prévia (grupo P).	24
<b>Figura 10 -</b>	Relacionamento dos volumes com o IC. O eixo y está em uma escala	27



logarítmica.

- Figura 11** - Distribuição da dose nas 4 lesões do caso com  $IC = 2,1$ . 28
- Figura 12** - O gráfico A apresenta a relação entre o volume dos alvos e o  $V12Gy$ . A figura B mostra a relação entre o volume dos alvos e o  $IC_{R50}$ . 29
- Figura 13** - Beam's eye view do colimador multi-lâminas de um arco. 38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Taxas de incidência das toxicidades.	7
<b>Tabela 2</b> -	Número de casos apresentados de toxicidade por período após o tratamento.	8
<b>Tabela 3</b> -	Número de pacientes que relataram toxicidade por grupo.	9
<b>Tabela 4</b> -	Incidência de toxicidade em cada grupo de pacientes.	9
<b>Tabela 5</b> -	Diferentes respostas nas lesões tratadas em cada grupo de pacientes.	11
<b>Tabela 6</b> -	Proporção de novas lesões em cada grupo e o local de surgimento.	11
<b>Tabela 7</b> -	Características descritivas	12
<b>Tabela 8</b> -	Estatística do KPS inicial e do KPS na primeira consulta após o tratamento.	14
<b>Tabela 9</b> -	Número de pacientes que o KPS melhorou, piorou ou se manteve estável.	14
<b>Tabela 10</b> -	Estatísticas descritivas das variáveis geométricas, dosimétricas e técnicas.	15
<b>Tabela 11</b> -	Estatísticas descritivas de variáveis técnicas.	16
<b>Tabela 12</b> -	Expectativa de vida em função do tempo.	17
<b>Tabela 13</b> -	Resumo das sobrevidas.	25
<b>Tabela 14</b> -	Coeficiente de correlação entre as variáveis Geométricas e Dosimétricas que tiveram significância estatística ( $p < 0,05$ ).	26

<b>Tabela 15</b> - Comportamento do IC_R50 e do V12Gy em relação ao volume dos alvos.	28
<b>Tabela 16</b> - Coeficiente de correlação entre as variáveis Geométricas e técnicas que tiveram significância estatística ( $p < 0,05$ ).	30
<b>Tabela 17</b> - Valores das variáveis Número de lesões e Volume dos alvos para os casos em que foi utilizado arco não-coplanar e para aqueles em que não foi utilizado.	31
<b>Tabela 18</b> - Coeficiente de correlação entre o número de arcos e as variáveis Dosimétricas que tiveram significância estatística ( $p < 0,05$ ).	33
<b>Tabela 19</b> - Valores do Número de lesões e Volume dos alvos com relação ao número de arcos usados.	33
<b>Tabela 20</b> - Valores das variáveis dosimétricas que tiveram diferença estatisticamente significativa ao usar ou não arco não-coplanar.	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

RCT	Irradiação de crânio total
RC	Radiocirurgia
GK	Gamma Knife
AI	Acelerador linear
IGRT	<i>(Image Guided Radiation Therapy</i> (Radioterapia guiada por imagem)
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i> (Escala de performance de Karnofsky)
DS-GPA	<i>Diagnosis-specific graded prognostic assessment</i> (Avaliação prognóstica graduada diagnóstico-específico)
SIR	<i>Score index for radiosurgery</i> (Índice de pontuação para radiocirurgia)
RPA	<i>Recursive partitioning analyses</i> (Análises de particionamento recursivo)
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i> (Arco terapia volumetricamente modulada)
CBCT	<i>Cone Beam Computed Tomography</i> (Tomografia computadorizada em cone)
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada
AAA	<i>Anisotropic Analytical Algorithm</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i> (Volume alvo de planejamento)
GTV	<i>Gross Target Volume</i> (Volume alvo tumoral)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Critérios de terminologia comum para eventos adversos)
CID	Classificação internacional de doença
IC	Índice de conformidade
IH	Índice de heterogeneidade
D <sub>máx</sub>	Dose máxima
IC_R50	Índice de conformidade da isodose de 50%
V <sub>x</sub> Gy	Volume da dose de “x”Gy que o cérebro normal menos todos os PTVs recebe
D <sub>2%</sub>	Dose que 2% do volume do PTV recebe
D <sub>98%</sub>	Dose que 98% do volume do PTV recebe
D <sub>50%</sub>	Dose que 50% do volume do PTV recebe
DIL	Distância entre o isocentro e a lesão mais distante
CC	Coefficiente de correlação

REDCap	<i>Research electronic data capture</i>
REF	Radioterapia estereotáctica fracionada
WBRT	<i>Whole Brain Radiation Therapy (Radioterapia de crânio total)</i>
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group (Grupo de Radiooncologistas)</i>

## RESUMO

Camargo AV. Avaliação de toxicidade, aspectos dosimétricos e geométricos em pacientes com múltiplas metástases cerebrais tratados com radiocirurgia isolada. **Dissertação.** Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2021.

**JUSTIFICATIVA:** A radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais esta sendo cada vez mais utilizada, porém, apesar de embasada por estudos recentes que encorajam sua administração sem o uso da irradiação de crânio total, se faz necessária à avaliação de toxicidade e de sobrevida relacionadas a aspectos dosimétricos e geométricos de pacientes submetidos a este tratamento. **OBJETIVOS:** Relacionar toxicidade com aspectos dosimétricos e geométricos em tratamentos de múltiplas metástases cerebrais ( $\geq 4$ ). Avaliar as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão local. Comparar a sobrevida dos pacientes que não tiveram irradiação prévia com os pacientes que tiveram e relacionar aspectos dosimétricos com aspectos geométricos e técnicos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram coletados retrospectivamente dados de 55 pacientes que realizaram radiocirurgia no Hospital de Câncer de Barretos durante o período de agosto de 2017 a fevereiro de 2020. Os pacientes foram tratados com fração única com doses entre 18 Gy e 20 Gy e apresentaram de 4 - 21 metástases cerebrais. Foram coletadas variáveis clínicas pertinentes a toxicidade e sobrevida, variáveis de repostas ao tratamento, de planejamento e dosimétricas. **RESULTADOS:** A cefaleia foi a toxicidade mais incidente e o período no qual mais queixas foram relatadas foi entre 1 a 3 meses após o tratamento. A sobrevida global mediana foi de 10 meses com uma diferença entre os pacientes com  $KPS > 70$  (8,9 meses) e  $KPS \leq 70$  (3,6 meses,  $p = 0,047$ ). O Número de lesões teve correlação positiva moderada com o V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, IH, D<sub>máx</sub> e com o número de arcos. O volume dos alvos teve correlação positiva médio-alta com o V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy e positiva moderada com o IH, o D<sub>máx</sub>, número de arcos e arcos não-coplanares. O IC e o IC\_R50 teve correlação negativa com todos os volumes relacionados ao alvo: volume dos alvos, da menor e da maior lesão. Foi obtida uma correlação positiva da distância entre o isocentro e a lesão mais distante com o V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, IH, D<sub>máx</sub> e com o número de isocentros. **CONCLUSÃO:** Em nossa amostra, o número de lesões e o volume dos alvos foram bons preditivos de índices dosimétricos de avaliação de plano, tendo a distância entre o isocentro e a lesão mais distante influenciado negativamente. Não houve associação entre

as toxicidades avaliadas e os parâmetros dosimétricos utilizados na instituição. Encontrou-se que o KPS > 70 possui uma maior sobrevida global.

**PALAVRAS-CHAVE:** Radiocirurgia; Metástases cerebrais; Radioterapia; Sobrevida; Toxicidade; Câncer.

## ABSTRACT

Camargo AV. *Evaluation of toxicity, dosimetric and geometric aspects in patients with multiple brain metastases treated with radiosurgery alone.* **Dissertation.** Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2021.

**BACKGROUND:** Radiosurgery for multiple brain metastases is being increasingly used, however, despite being supported by recent studies that encourage its administration without the use of whole brain radiation therapy, it is necessary to assess toxicity and survival related to dosimetric aspects and geometric of patients undergoing this treatment.

**AIM:** To relate toxicity with dosimetric and geometric aspects in treatments for multiple brain metastases ( $\geq 4$ ). Evaluate the overall survival and local progression. To compare the survival of patients who did not have previous irradiation with patients who had and relate dosimetric aspects with geometric and technical aspects.

**MATERIALS AND METHODS:** Data were collected retrospectively from 55 patients who underwent radiosurgery in a single institution from August 2017 to February 2020. Patients presented 4 - 21 brain metastases were treated with a single fraction with doses between 18 Gy and 20 Gy. Clinical variables relevant to toxicity, survival, treatment response, planning and dosimetric variables were collected. **RESULTS:** Headache was the most incident toxicity and the period in which most complaints were reported was between 1 to 3 months after treatment. Median overall survival was 10 months with a difference between patients with KPS  $> 70$  (8.9 months) and KPS  $\leq 70$  (3.6 months,  $p = 0.047$ ). The number of lesions had a moderate positive correlation with V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, HI, Dmax and with the number of total arcs. The target volumes had a positive medium-high correlation with V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy and moderate positive correlation with HI, Dmax, number of arcs and non-coplanar arcs. The CI and CI\_R50 had a negative correlation with all volumes related to the target: the target volumes, the smallest and the largest lesion. A positive correlation was observed between the distance of the isocenter and the most distant lesion with V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, HI, Dmax and the number of isocenters. **CONCLUSIONS:** In our sample, the number of lesions and the volume of targets were good predictors of dosimetric plan evaluation indices, with the distance between the isocenter and the most distant lesion having a negative influence. There was no association between the assessed toxicity and the



dosimetric parameters used in the institution. KPS > 70 was found to have a longer overall survival.

**KEYWORDS:** Radiosurgery; Brain metastases; Radiotherapy; Survival; Toxicity; Cancer.

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer ainda está entre uma das principais causas de morte no mundo. Estima-se que houve 19,3 milhões de novos casos de câncer e 10 milhões de mortes em 2020. Dentre estes o câncer de mama (11,7%) e de pulmão (11,4%) estão entre os tipos mais comuns causando juntos 2,5 milhões de mortes (24,9% de todas as mortes por câncer)[1]. Os cânceres de mama e pulmão, os mais incidentes na população, também são os dois sítios primários que mais evoluem para metástase cerebral. A radioterapia vem sendo utilizada no manejo das metástases cerebrais, seja de maneira exclusiva ou complementar a cirurgia. A técnica classicamente utilizada baseia-se na irradiação de crânio total (RCT), com o objetivo de tratar as lesões visíveis à doença microscópica possivelmente presente [2].

Com a evolução do tratamento oncológico sistêmico dos pacientes portadores de metástases cerebrais, especialmente nos casos do câncer da mama e do pulmão, há a necessidade de se adicionar uma modalidade de tratamento local e focada nas metástases cerebrais, buscando-se poupar tecido cerebral saudável o tanto quanto possível. Desta forma, a técnica conhecida por radiocirurgia (RC) surge como uma opção válida para controle local da doença.

A RC é um procedimento não invasivo que utiliza radiação ionizante para tratar lesões intracranianas. Nela, uma alta dose de radiação é entregue em uma única fração de tratamento. Devido a isso o planejamento e a entrega da dose devem ser extremamente acurados. Os dois principais métodos de entrega de dose comercialmente existentes são o Gamma knife (GK) e os Aceleradores Lineares (AL) com micro-multilâminas e sistemas de imagem para guiar o posicionamento do paciente (*Image Guided Radiation Therapy - IGRT*) [3][4].

A adição da radiocirurgia ao tratamento das metástases cerebrais junto com a irradiação do crânio total possibilitou alcançar níveis melhores de controle local da doença encefálica [2][5]. Porém o ganho de sobrevida desses pacientes também possibilitou que efeitos tardios relacionados à RCT ficassem mais evidentes, especialmente a queda do nível de neurocognição e memória de alguns pacientes submetidos a este tratamento, impactando na perda de sua qualidade de vida [6][7]. A provável explicação para este dano

se relaciona a injúria vascular nos microcapilares encefálicos, especialmente em regiões como o hipocampo. Este dano vascular ocorreria cerca de um mês após o término da radioterapia [8].

Deste modo, surge a ideia de que tratamentos mais localizados, como a radiocirurgia, teriam o benefício de diminuir a probabilidade desses danos. Em virtude disto, vários trabalhos avaliaram a conduta de RC isolada, como manejo inicial do tratamento das metástases cerebrais, em até 4 lesões. Três estudos randomizados foram publicados, e mais recentemente uma meta análise, mostrando que a omissão da RCT no manejo inicial não comprometeria a sobrevida global destes pacientes [9][10][11][12]. O estudo randomizado de Chang et al [10] demonstrou uma maior deterioração neurocognitiva do braço RC + RCT, quando comparado com a RC isolada. Outros estudos focaram em determinar se o tratamento de múltiplas metástases cerebrais ( $\geq 4$ ) com radiocirurgia isolada é seguro e não-inferior a tratamentos de uma ou poucas ( $< 4$ ) lesões em termos de toxicidade e sobrevida [9][13][14][15].

Além disso, buscou-se também estimar a sobrevida de pacientes com metástases cerebrais através de fatores prognósticos como o KPS (*Karnofsky Performance Status*), DS-GPA (*Diagnosis-specific graded prognostic assessment*), SIR (*Score index for radiosurgery*) e o RPA (*Recursive partitioning analyses*) e assim determinar qual a melhor terapêutica [16][17][18][19][20].

O avanço tecnológico na radioterapia, especialmente nos tratamentos em aceleradores lineares, permitiu que novas técnicas de planejamento e de entrega de tratamento fossem desenvolvidas. A técnica de Arcoterapia Modulada Volumetricamente (*Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT*) de planejamento junto com equipamentos que possibilitam aplicar a Radioterapia Guiada por Imagem como o *Cone Beam Computed Tomography (CBCT)* (*Varian Medical Systems, Palo Alto, CA*) fez com que fosse possível tratar múltiplas lesões ao mesmo tempo com alta dose de radiação, ou seja, permitiu que a RC fosse feita em várias lesões simultaneamente.

Ao mesmo tempo em que isto diminui o curso de tratamento do paciente, trás a tona questões relacionadas à segurança do paciente. Múltiplas lesões podem ser irradiadas com

uma alta dose, e como consequência, um volume maior de cérebro saudável pode ser atingido. Isto pode estar correlacionado com a dose prescrita nas lesões, no volume que as lesões juntas totalizam, com a técnica de planejamento e com a localização e disposição das lesões no cérebro.

Diante destes dados, pesquisas que avaliam a toxicidade em pacientes que realizam radiocirurgia isolada de múltiplas metástases cerebrais, buscando correlacioná-la com fatores intrínsecos do paciente, como o número de lesões, fatores do planejamento e se esses fatores possuem relação na sobrevida dos pacientes ainda são necessárias.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

Relacionar a toxicidade aguda e tardia da radiocirurgia com aspectos dosimétricos, geométricos e técnicos quando empregada para tratamento de múltiplas metástases cerebrais ( $\geq 4$ ).

### **2.2 Objetivos Secundários**

Avaliar as curvas de sobrevida Global, sobrevida livre da progressão da doença tratada e sobrevida livre de surgimento de novas lesões.

Comparar a sobrevida dos pacientes que não tiveram irradiação prévia com os pacientes que tiveram.

Relacionar aspectos dosimétricos com aspectos geométricos e técnicos.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram coletados retrospectivamente dados de 55 pacientes que realizaram radiocirurgia no Hospital de Câncer de Barretos durante o período de agosto de 2017 a fevereiro de 2020 num modelo de amostra não probabilística definida por conveniência. Pacientes que apresentavam entre 4 e 21 metástases cerebrais delineadas com o auxílio de imagens de ressonância magnética (RM) foram tratados em uma única fração com uma dose de 18 Gy ou 20 Gy. Sistemas de imobilização *frameless* foram usados para simulação e

tratamento. A tomografia computadorizada (TC) de simulação com 1,25 mm de espessura de corte foi utilizada para todos os planejamentos.

Todas as lesões foram tratadas com o acelerador linear TrueBeam™ STX *Varian Medical Systems* com colimador multilâminas de alta definição de 120 lâminas e os planejamentos foram realizados com o SPT Eclipse® versão 13.6. O algoritmo de cálculo usado foi o *Anisotropic Analytical Algorithm (AAA)* 13.6 com grade de cálculo de 1.25 mm com correção de heterogeneidade. A técnica utilizada para todos os casos foi o VMAT. Todo PTV (*Planning Target Volume*) foi obtido acrescentando 1 mm de margem ao GTV (*Gross Target Volume*).

Os pacientes foram planejados por diferentes físicos médicos que seguiram o protocolo institucional de limites de dose para órgãos de risco e de cobertura de PTV (Anexo A).

Dentre as toxicidades foram coletadas: cefaleia, convulsão, déficit focal, queda no nível de consciência, fadiga, náuseas ou vômitos e confusão mental. As mesmas são baseadas no *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, mas não foram encontradas graduações dos efeitos colaterais nos prontuários. Foi selecionada a primeira queixa do paciente após a radiocirurgia.

Foram coletados também os seguintes fatores prognósticos: KPS inicial e do primeiro retorno após a radiocirurgia, DS-GPA, SIR e o RPA. Além disso, a idade, sexo e o CID (Classificação internacional de doença) do tumor primário também foram levantados.

Dentro do grupo das variáveis dosimétricas estão: V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, IC, índice de heterogeneidade (IH), Dose máxima (D<sub>máx</sub>) e o IC\_R50. O V<sub>x</sub>Gy representa o volume da dose de “x”Gy que o cérebro normal menos todos os PTVs recebeu, desta forma foi coletado o volume que o cérebro – PTVs recebeu de 5 Gy, 8 Gy, 10 Gy, 12 Gy e 14 Gy. O IC é calculado pela razão entre o volume da isodose de prescrição e o volume dos PTVs. O IH foi calculado através da fórmula:  $\frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$  [21]. D<sub>máx</sub> é a máxima dose pontual do plano e o IC\_R50 é a razão entre o volume da isodose de 50% e o volume dos PTVs.

No grupo das variáveis geométricas estão o número de lesões, volume dos alvos, volume do menor alvo, volume do maior alvo e a distância entre o isocentro e a lesão mais

distante (DIL). O volume dos alvos é simplesmente a soma dos volumes dos PTVs. A distância entre o isocentro e a lesão mais distante foi determinada através das coordenadas do centro da lesão e de seu respectivo isocentro. O cálculo foi feito obtendo o módulo do vetor resultante formado por esses dois pontos, conforme equação 1. Nos casos em que se tinham mais que 1 isocentro, foi tomado o cuidado de medir a distância entre o isocentro e a lesão no qual os arcos do mesmo estavam tratando.

$$d = \sqrt{(X_{Lesão} - X_{Iso})^2 + (Y_{Lesão} - Y_{Iso})^2 + (Z_{Lesão} - Z_{Iso})^2} \quad (\text{equação 1})$$

No grupo das variáveis técnicas se encontram o número de arcos, arcos coplanares e não-coplanares, número de arcos não-coplanares quando usados e o número de isocentros.

Em relação à resposta nas lesões tratadas, foi coletado se a resposta ao tratamento foi: completa, parcial, estável, progressão ou radionecrose. Completa significa que todas as lesões tiveram remissão completa; parcial significa que apenas algumas lesões tiveram remissão completa e as outras ficaram estáveis (tamanho continuou o mesmo de antes do tratamento); estável quer dizer que todas as lesões não tiveram seu tamanho alterado; progressão quer dizer que pelo menos uma das lesões teve aumento de tamanho; radionecrose quer dizer que pelo menos uma lesão sofreu necrose devido a radiação. Sobre o surgimento de novas lesões, foi coletada a informação de sua localização: parenquimatosa ou meníngea.

Para os cálculos de sobrevidas global e livre de progressão foram utilizadas as datas de tratamento como a data inicial, e para os desfechos respectivamente a data do óbito ou as datas das últimas informações obtidas após o tratamento, e as datas das RMN em que se detectaram progressões das lesões tratadas ou as datas da RMN em que foram detectados os surgimentos de novas lesões. As sobrevidas foram calculadas baseadas em dados de 53 pacientes dos quais foram possíveis obter os desfechos clínicos.

Nos subseqüentes tópicos o tratamento de radiocirurgia de múltiplas metastases cerebrais ( $\geq 4$ ) entregue em dose única de forma isolada será referido apenas como radiocirurgia. Nas situações em que o paciente realizou radiocirurgia em mais de um curso de tratamento, sempre foi considerado a primeira radiocirurgia com 4 ou mais lesões.

Para comparação entre categorias e as toxicidades ou entre categorias e grupos diferentes de pacientes foi utilizado o teste de qui-quadrado ou exato de Fischer. A relação entre os fatores prognósticos e idade foi avaliada pelo teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Para determinar se havia relação entre as toxicidades e as variáveis dosimétricas e geométricas foi obtido o coeficiente de correlação (CC) de Spearman. A comparação entre os KPSs foi feita através do teste de homogeneidade marginal. A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e as curvas de diferentes categorias comparadas através do teste de Log Rank. Foi considerado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ .

Todos os dados foram coletados e gerenciados através da plataforma REDCap [22] e os cálculos foram feitos utilizando o Software SPSS<sup>®</sup> (versão 20). Projeto aprovado pelo Conselho de ética em pesquisa com o número do parecer 3.104.008 (Anexo B) e a ficha de coleta de dados está no Anexo C.

## 4. Resultados

### 4.1 Toxicidades

Dos 55 pacientes que realizaram a radiocirurgia 32(58,2%) declararam sentir alguma toxicidade e 18 declararam não ter queixas. Dentre os que se queixaram de alguma toxicidade, a cefaleia foi a mais incidente (38,2%). A taxa de incidência de cada uma se encontra na Tabela 1.

**Tabela 1 - Taxas de incidência das toxicidades.**

Toxicidade	Nº de pacientes	Porcentagem
Cefaleia	21	38,2%
Convulsão	4	7,3%
Déficit focal	5	9,1%
Queda no nível de consciência	3	5,5%
Fadiga	8	14,5%
Náuseas ou vômitos	6	10,9%
Confusão mental	1	1,8%

O número de casos relatados de toxicidade em função do tempo após o tratamento está disposto na Tabela 2. Observa-se que a maior incidência (40,6%) ocorreu entre o primeiro e o terceiro mês após o tratamento.



**Tabela 2 - Número de casos apresentados de toxicidade por período após o tratamento.**

Período	Nº de pacientes	Porcentagem
Menos de 1 mês	4	12,5%
De 1 a 3 meses	13	40,6%
De 3 a 6 meses	6	18,8%
De 6 a 9 meses	6	18,8%
De 9 a 12 meses	2	6,2%
Acima de 12 meses	1	3,1%

Para lidar com a heterogeneidade dos pacientes em relação às radioterapias que eles realizaram, os mesmos foram divididos em quatro grupos: grupo 1, pacientes que realizaram apenas a radiocirurgia com 4 ou mais lesões; grupo 2, pacientes que antes da radiocirurgia sofreram uma irradiação prévia (irradiação de crânio total, RC com menos de 4 lesões ou radioterapia estereotática fracionada (REF)); grupo 3, pacientes que sofreram irradiação após a radiocirurgia e que relataram efeito colateral após essa segunda irradiação; grupo 4, pacientes que sofreram irradiação antes e depois da radiocirurgia e que relataram sofrer alguma toxicidade após a última irradiação.

A proporção de pacientes por técnica que tiveram uma irradiação antes da SRS de múltiplas lesões foi: 10 fizeram WBRT; 7 realizaram RC com menos de 4 lesões; 8 fizeram REF. Houve 5 pacientes que fizeram duas irradiações prévias antes de tratarem múltiplas metástases cerebrais ( $\geq 4$  lesões) com RC.

O número de pacientes que relataram toxicidade e se enquadram em cada grupo descrito anteriormente se encontra na Tabela 3. Observa-se que houve uma maior incidência no grupo 1.

**Tabela 3 - Número de pacientes que relataram toxicidade por grupo.**

Grupos	Nº de pacientes	Porcentagem
Grupo 1	17	30,9
Grupo 2	7	12,7
Grupo 3	3	5,5
Grupo 4	5	9,1
Total	32	58,2

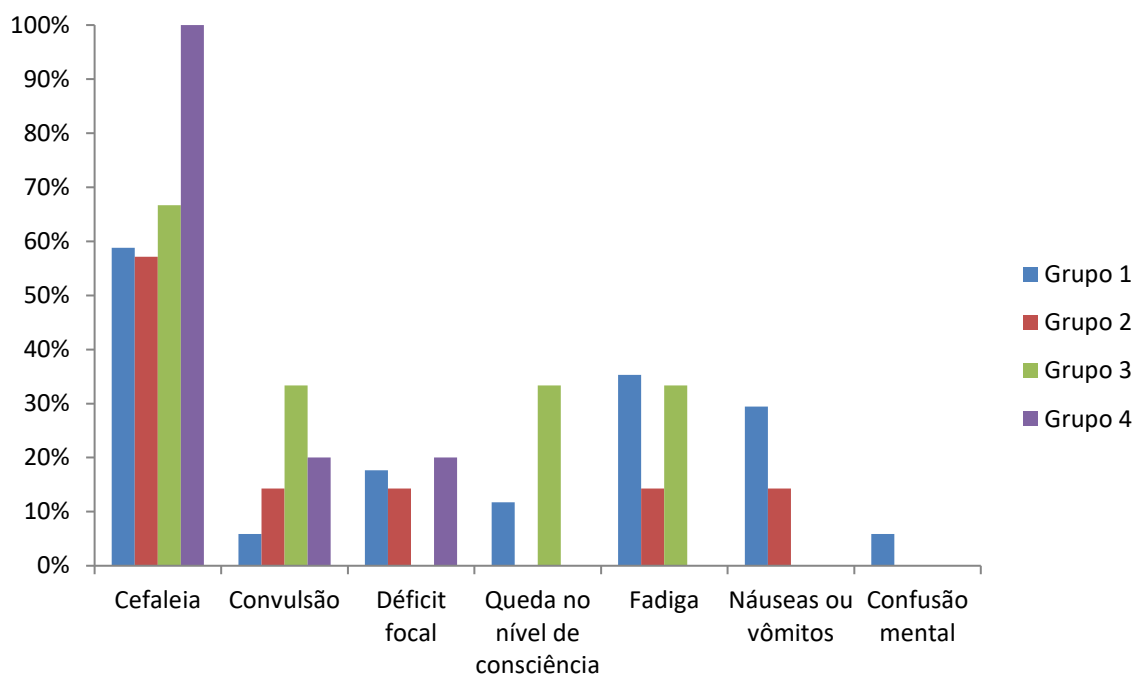
A Incidência das toxicidades em cada grupo de pacientes é apresentada na Tabela 4. Nota-se uma presença maior de toxicidade no grupo 1, ou seja, no grupo de pacientes que realizaram apenas a radiocirurgia.

**Tabela 4 - Incidência de toxicidade em cada grupo de pacientes.**

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
	Nº de pacientes	Nº de pacientes	Nº de pacientes	Nº de pacientes
Cefaléia	10 (58,8%)	4 (57,1%)	2 (66,7%)	5 (100,0%)
Convulsão	1 (5,9%)	1 (14,3%)	1 (33,3%)	1 (20,0%)
Déficit focal	3 (17,6%)	1 (14,3%)	0	1 (20,0%)
Queda no nível de consciência	2 (11,8%)	0	1 (33,3%)	0
Fadiga	6 (35,3%)	1 (14,3%)	1 (33,3%)	0
Náuseas ou vômitos	5 (29,4%)	1 (14,3%)	0	0
Confusão mental	1 (5,9%)	0	0	0
Total	28	8	5	7

Apesar da maior incidência no grupo 1, não foi encontrado diferença estatisticamente significativa entre os 4 grupos em relação as 7 toxicidades. Para determinar se a irradiação prévia poderia interferir nos efeitos colaterais, o grupo 1 e 3 (a partir de agora este grupo será chamado de grupo NP), que são os pacientes que não sofreram irradiação prévia, foram agrupados e comparados com os grupos 2 e 4 (este grupo será chamado de grupo P), que sofreram irradiação antes da radiocirurgia, e foi constatado que também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos NP e P.

Uma representação gráfica da distribuição das toxicidades por grupo pode ser encontrada na Figura 1.



**Figura 1** - Distribuição das toxicidades por grupo.

Em relação à resposta nas lesões tratadas ( $p = 0,643$ ) e ao surgimento de novas lesões ( $p = 0,412$ ), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que tiveram irradiação prévia (grupo P) e os grupos que não tiveram (grupo NP) irradiação prévia. A proporção de pacientes com diferentes respostas nas lesões tratadas em cada grupo se encontra na Tabela 5.

**Tabela 5 - Diferentes respostas nas lesões tratadas em cada grupo de pacientes.**

		Grupo NP	Grupo P	Total
Resposta nas lesões tratadas	Completa	0(0,0%)	1(100,0%)	1(100,0%)
	Parcial	12(70,6%)	5(29,4%)	17(100,0%)
	Estável	4(57,1%)	3(42,9%)	7(100,0%)
	Progressão	8(42,1%)	7(50,0%)	15(100,0%)
	Radionecrose	3(50,0%)	3(50,0%)	6(100,0%)
Total		27(59,7%)	19(41,3%)	46(100,0%)

A proporção de novas lesões em cada grupo e o local de surgimento das mesmas se encontra na Tabela 6. Apesar de não haver diferença entre os grupos, é notável a diferença entre o número de pacientes que tiveram o aparecimento de novas lesões (29) em relação aos que não tiveram (17). Ou seja, o número de pacientes que apresentaram novas lesões é quase o dobro daqueles que não apresentaram. Além disso, observando a localização, destaca-se que o surgimento de lesões parenquimatosas (26) é bem mais frequente que meníngeas (3). Não foi encontrada nenhuma relação estatisticamente significativa entre as toxicidades e os fatores prognósticos.

**Tabela 6 - Proporção de novas lesões em cada grupo e o local de surgimento.**

		Grupo NP	Grupo P	Total
Novas lesões	Não teve	9(52,9%)	8(47,1%)	17(100,0%)
	Parenquimatosa	15(57,7%)	11(42,3%)	26(100,0%)
	Meníngea	3(100,0%)	0(0,0%)	3(100,0%)
	Total	27(58,7%)	19(41,3%)	46(100,0%)

As características descritivas dos grupos NP e P se encontram na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** A dose de 18 Gy foi a mais prescrita. Entre os gêneros 67,3% das pessoas eram do sexo feminino. O CID 34, câncer de pulmão, foi o mais frequente. Entre

os fatores prognósticos, o SIR 4, o DS-GPA entre 1,5 – 2 e o RPA II foram os índices em que os pacientes mais se enquadraram.

**Tabela 7 – Características descritivas**

<b>Características</b>	<b>NP (35)</b>	<b>P (20)</b>
Idade no tratamento, mediana (alcance), anos	62 (29 – 76)	53 (34 – 67)
< 55	15 (42,9%)	13 (65,0%)
≥ 55	20 (57,1%)	7 (35,0%)
Sexo		
Feminino	22 (62,9%)	15 (75,0%)
Masculino	13 (37,1%)	5 (25,0%)
Número de lesões, mediana (alcance)	5 (4 – 18)	5 (4 – 21)
Volume dos alvos, mediana (alcance), cc	5,4 (1,2 – 22,9)	2,9 (0,7 – 19,2)
Sítio primário		
Pulmão	16 (45,7%)	7 (35,0%)
Mama	8 (22,9%)	7 (35,0%)
Melanoma	8 (22,9%)	6 (30,0%)
Outros	3 (8,6%)	0 (0,0%)
KPS	34	20
≤ 70	6 (17,6%)	7 (35,0%)
> 70	28 (82,4%)	13 (65,0%)
DS-GPA	31	20
0 – 1	11 (35,5%)	8 (40,0%)
1,5 – 2	14 (45,2%)	7 (35,0%)

2,5 – 3	4 (12,9%)	2 (10,0%)
3 – 4	2 (6,5%)	3 (15,0%)
RPA	34	20
Classe 1	2 (5,9%)	1 (5,0%)
Classe 2	28 (82,4%)	15 (75,0%)
Classe 3	4 (11,8%)	4 (20,0%)
SIR, mediana (alcance)	4 (2 – 7)	5 (3 – 7)
Dose de prescrição (Gy)		
20	8 (22,9%)	1 (5,0)
18	27 (77,1%)	19 (95,0)

---

A idade mediana dos pacientes no momento do tratamento foi de 55 anos, sendo que o paciente mais jovem tinha 29 anos e o mais velho 76 anos.

Comparando o KPS inicial com o avaliado na primeira consulta após o tratamento foi obtida uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,033$ ) entre eles. É possível verificar os valores dos KPSs nos dois momentos na Tabela 7.

**Tabela 7 - Estatística do KPS inicial e do KPS na primeira consulta após o tratamento.**

KPS	Inicial		Primeira consulta	
	Nº de pacientes	Porcentagem (%)	Nº de pacientes	Porcentagem (%)
100	4	7,4	4	8,3
90	16	29,6	12	25,0
80	21	38,9	13	27,1
70	4	7,4	10	20,8
60	8	14,8	5	10,4
50	1	1,9	2	4,2
40	-	-	1	2,1
30	-	-	-	-
20	-	-	-	-
10	-	-	1	2,1
Total	54	100	48	100

A proporção dos casos em que o KPS melhorou, piorou ou se manteve estável está na Tabela 8. Nota-se que a porcentagem de pacientes que tiveram uma piora em seu KPS foi maior (39,6%) em relação aos pacientes que tiveram melhora (20,8%), porém foi igual ao número de pacientes que mantiveram seu KPS igual após o tratamento.

**Tabela 8 - Número de pacientes que o KPS melhorou, piorou ou se manteve estável.**

		Nº de pacientes	Porcentagem
KPS	Melhorou	10	20.8%
	Piorou	19	39.6%
	Igual	19	39.6%

Em relação às variáveis dosimétricas e geométricas, não foi encontrada nenhuma correlação estatisticamente significativa entre elas e as toxicidades. A estatística descritiva das variáveis dosimétricas, geométricas e técnicas pode ser observada nas Tabela 9 e Tabela 10.

**Tabela 9 - Estatísticas descritivas das variáveis geométricas, dosimétricas e técnicas.**

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
<b>Geométricas</b>	Número de lesões	6,58	3,90	5,00	4,00	21,00
	Volume dos alvos (cc)	6,41	6,11	3,84	0,72	22,94
	Volume do menor alvo (cc)	0,21	0,17	0,15	0,02	0,68
	Volume do maior alvo (cc)	3,10	3,76	1,50	0,17	16,69
	Distância entre o isocentro e a lesão mais distante (cm)	6,01	1,50	6,20	1,70	9,30
<b>Dosimétricas</b>	V5Gy (cc)	126,16	118,00	88,80	29,70	772,80
	V8Gy (cc)	38,23	27,68	29,10	11,70	177,10
	V10Gy (cc)	21,07	12,08	16,70	7,30	63,80



	V12Gy (cc)	12,91	6,93	10,40	4,60	35,10
	V14Gy (cc)	7,85	4,05	6,30	2,80	19,40
	IC	1,20	0,20	1,17	0,91	2,10
	IH	13,53	3,29	13,90	7,00	20,00
	Dmáx (%)	118,76	4,65	118,70	109,40	130,10
	R50	8,95	3,12	7,95	4,20	17,65
	Número de arcos	4	2	4	2	8
<b>Técnicas</b>	Número de arcos não-coplanares	2	1	2	1	4

IC = índice de conformidade; IH = índice de heterogeneidade

**Tabela 10 - Estatísticas descritivas de variáveis técnicas.**

Variáveis Técnicas	Opções	Contagem	Porcentagem
<b>Arcos não-coplanares?</b>	Sim	37	67,3%
	Não	18	32,7%
<b>Número de isocentros</b>	1	42	76,4%
	2	10	18,2%
	3	2	3,6%
	4	1	1,8%

#### 4.2 Sobrevida global

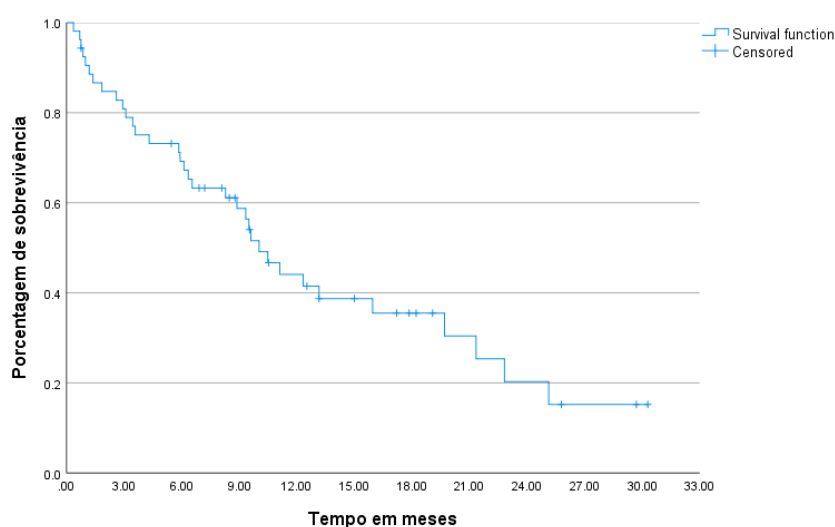
De 53 pacientes 78% vieram a óbito. Do total de óbitos, apenas 10 (18,9%) pacientes foram de causas neurológicas.

A Sobrevida global mediana foi de 10,0 meses e a expectativa de vida em função do tempo pode ser observada na Tabela 11 e demonstrada através da

Figura 2.

**Tabela 11 - Expectativa de vida em função do tempo.**

3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	16 meses	20 meses	23 meses	25 meses
81%	69%	59%	42%	36%	30%	20%	15%

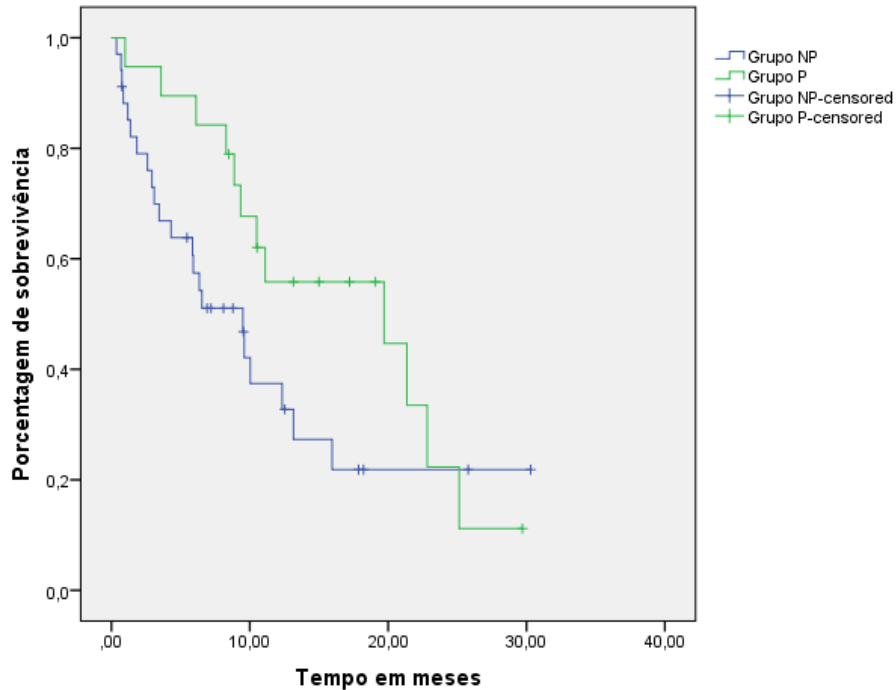


**Figura 2 - Sobrevida global determinada pelo método de Kaplan-Meier de 53 pacientes tratados com radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais.**

Não foi obtida diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,110$ ) na sobrevida global entre o grupo NP e o grupo P, porém existe uma diferença notável na sobrevida mediana entre os dois grupos. A sobrevida mediana do grupo NP foi de 9,5 meses e do grupo P foi de 19,7 meses. As curvas de sobrevida global dos dois grupos podem ser vistas na Figura 3.

Foi analisada a sobrevida global de pacientes categorizados em 2 grupos para as variáveis a seguir e não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre eles: número de lesões ( $p = 0,840$ ),  $n < 6$  (10,5 meses) e  $n \geq 6$  (9,3 meses); volume dos alvos ( $p = 0,786$ ),  $v$

< 5 cc (10,5 meses) e  $v \geq 5$  cc (9,5 meses);  $V12Gy \leq 10$  cc (11,1 meses) e  $V12Gy > 10$  cc (9,6 meses) ( $p = 0,693$ );  $IC\_R50 \leq 8$  (13,2 meses) e  $IC\_R50 > 8$  (9,6 meses) ( $p = 0,655$ ).

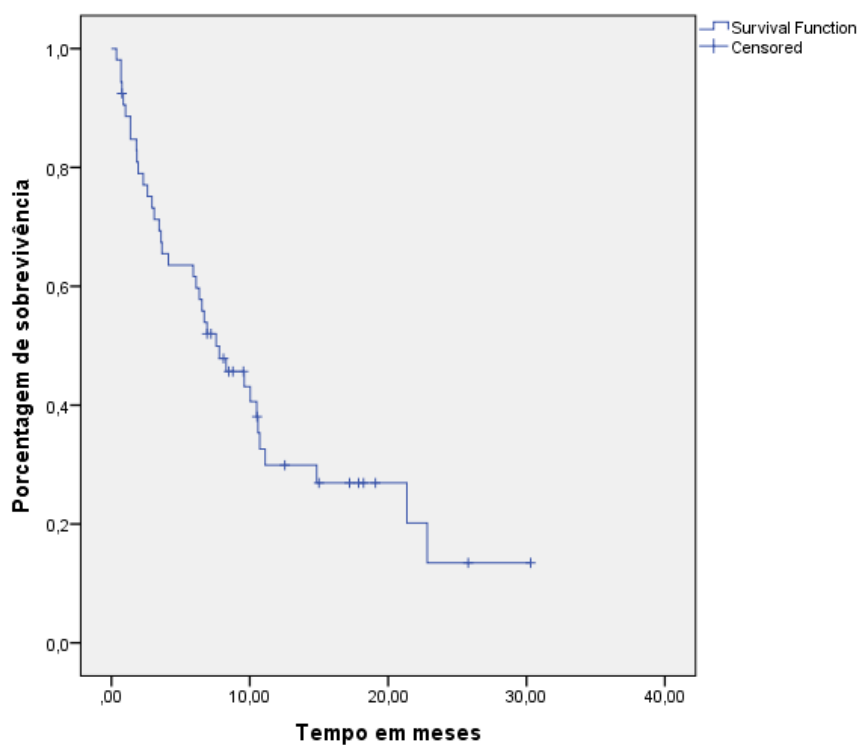


**Figura 3** - Sobrevida global dos 34 pacientes que não realizaram irradiação prévia (grupo NP) e dos 19 pacientes que realizaram irradiação prévia (grupo P).

Foi obtida uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,047$ ) na sobrevida global entre os pacientes com  $KPS > 70$  e  $KPS \leq 70$ . Sobrevida mediana do grupo com  $KPS > 70$  foi de 8,9 meses e do grupo de  $KPS \leq 70$  de 3,6 meses. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa das sobrevidas entre as classificações do DS-GPA ( $p = 0,547$ ), do RPA ( $p = 0,113$ ) e do SIR categorizado entre 0 a 4 e 5 a 10 ( $p = 0,586$ ).

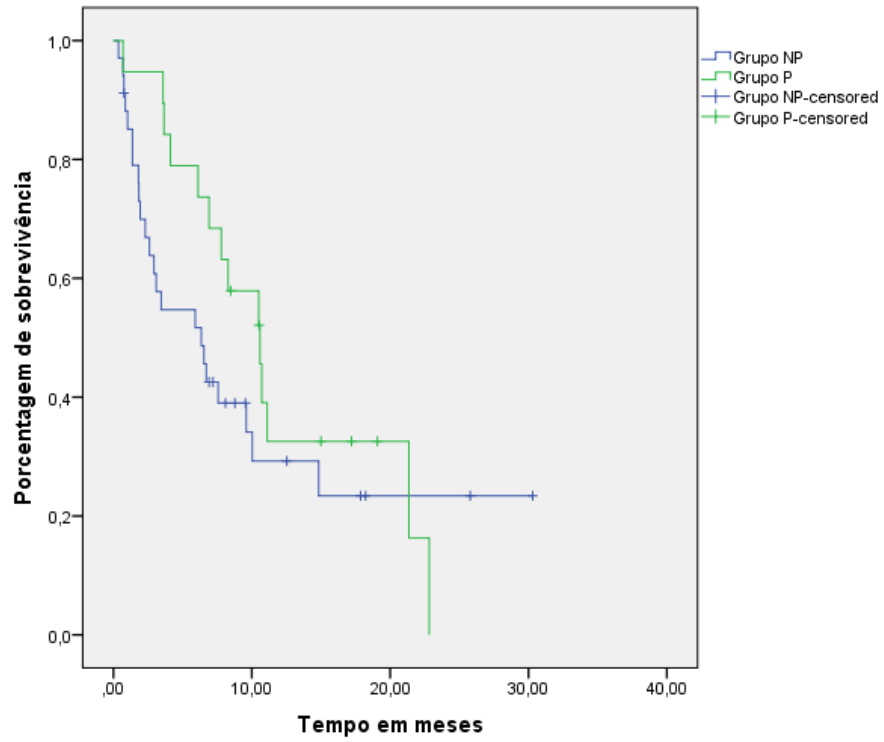
### 4.3 Sobrevida livre de progressão das lesões tratadas

A Sobrevida livre de progressão das lesões tratadas mediana foi 7,6 meses e seu comportamento em função do tempo pode ser observado através da Figura 4.



**Figura 4** - Sobrevida livre de progressão das lesões tratadas dos 53 pacientes que realizaram radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais.

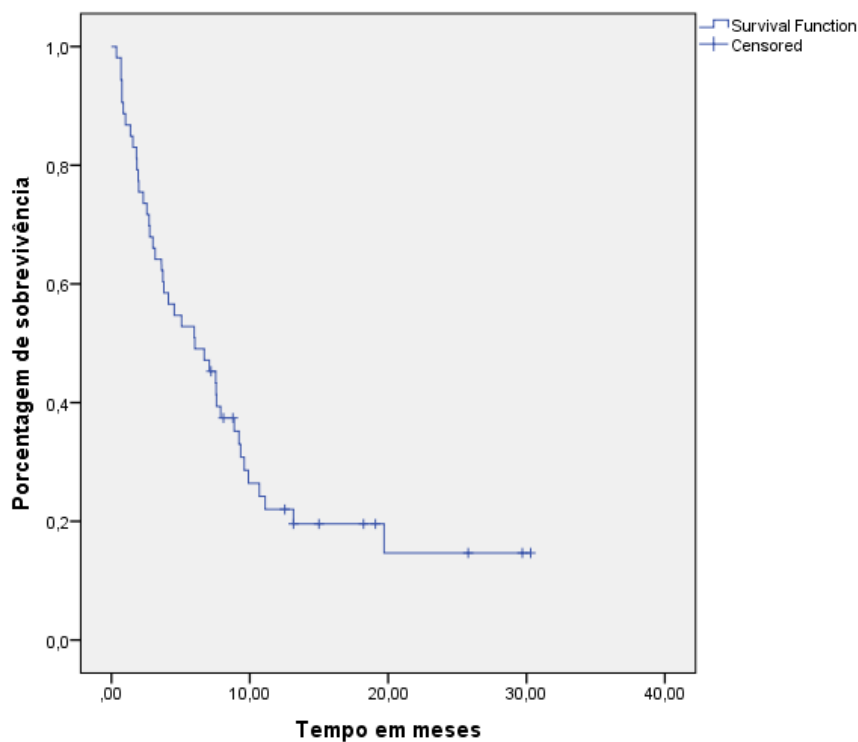
Não foi obtida diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,293$ ) na sobrevida livre de progressão das lesões tratadas entre o grupo NP e o grupo P. A sobrevida mediana do grupo NP foi de 6,3 meses e do grupo P foi de 10,6 meses. As curvas de sobrevida livre de progressão das lesões tratadas dos dois grupos podem ser vista na Figura 5.



**Figura 5** - Sobrevida livre de progressão das lesões tratadas dos 34 pacientes que não realizaram irradiação prévia (grupo NP) e dos 19 pacientes que realizaram irradiação prévia (grupo P).

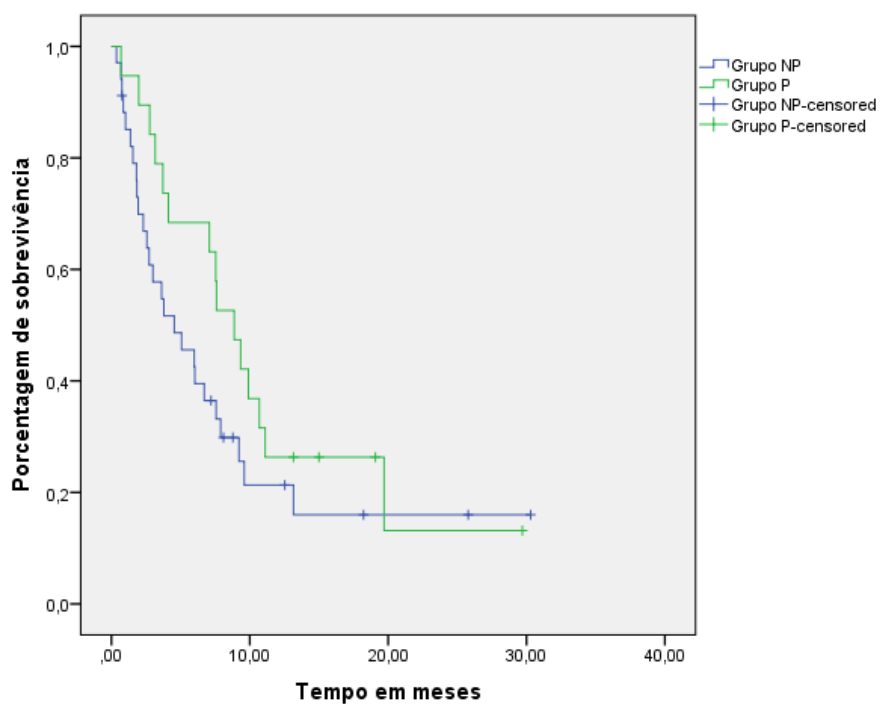
#### 4.4 Sobrevida livre do surgimento de novas lesões

A Sobrevida livre do surgimento de novas lesões mediana foi de 6,0 meses e seu comportamento em função do tempo pode ser observado através da Figura 6.



**Figura 6** - Sobrevida livre do surgimento de novas lesões dos 53 pacientes que realizaram radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais.

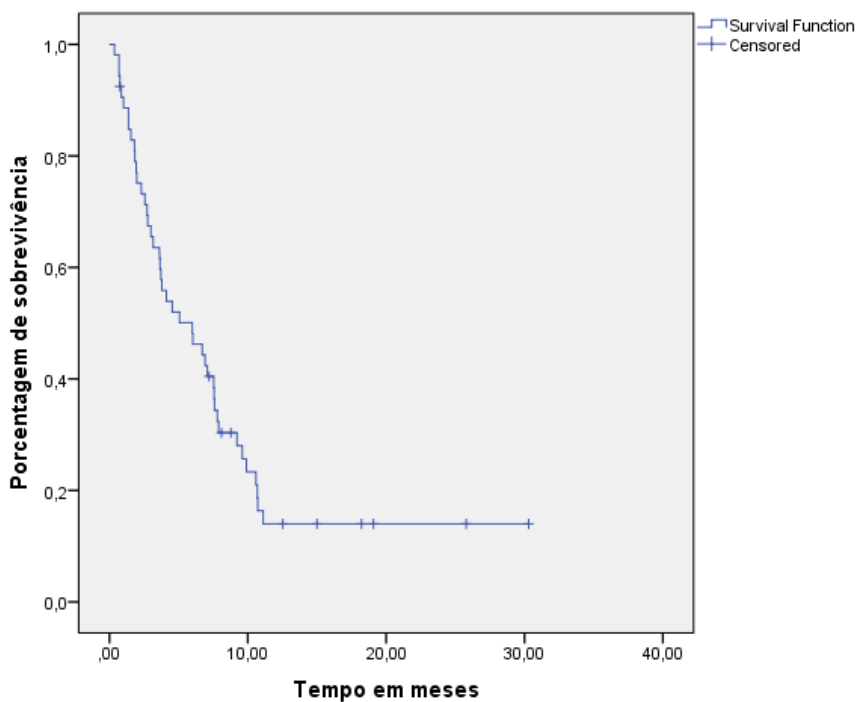
Não foi obtida diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,188$ ) na sobrevida livre do surgimento de novas lesões entre o grupo NP e o grupo P. A sobrevida mediana do grupo NP foi de 4,5 meses e do grupo P foi de 8,9 meses. As curvas de sobrevida livre do surgimento de novas lesões dos dois grupos podem ser vistas na Figura 7.



**Figura 7** - Sobrevida livre do surgimento de novas lesões dos 34 pacientes que não realizaram irradiação prévia (grupo NP) e dos 19 pacientes que realizaram irradiação prévia (grupo P).

#### 4.5 Sobrevida livre de progressão da doença cerebral

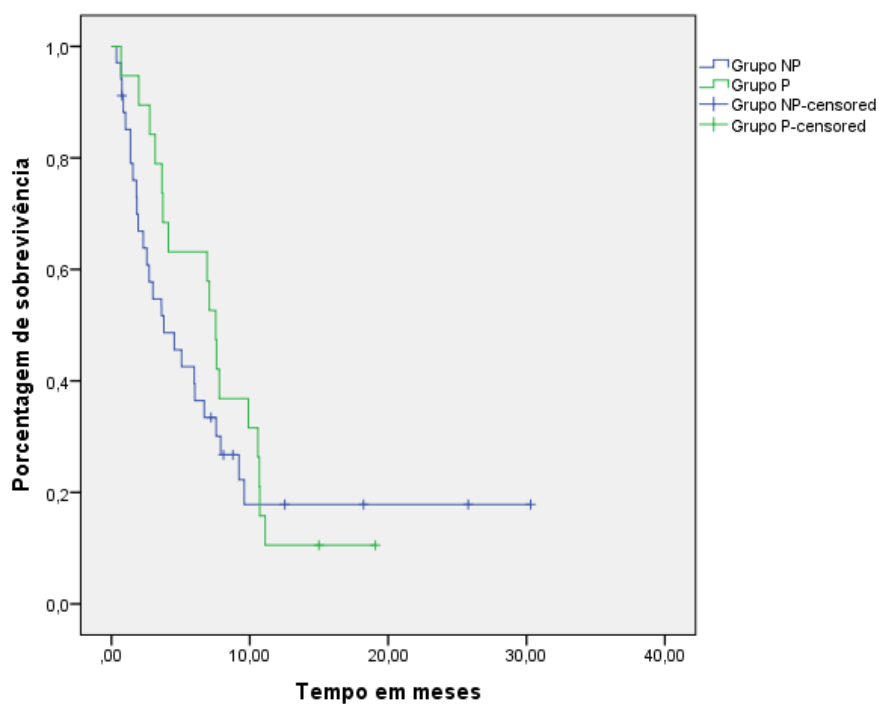
A Sobrevida livre de progressão de doença cerebral (progressão da doença tratada ou surgimento de novas lesões) mediana foi de 6,0 meses e seu comportamento em função do tempo pode ser observado através da Figura 8.



**Figura 8** - Sobrevida livre de progressão de doença cerebral dos 53 pacientes que realizaram radiocirurgia de múltiplas metástases cerebrais.

Não foi obtida diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,405$ ) na sobrevida livre de progressão de doença cerebral entre o grupo NP e o grupo P. A sobrevida mediana do grupo NP foi de 3,8 meses e do grupo P foi de 7,5 meses. As curvas de sobrevida livre de progressão de doença cerebral dos dois grupos podem ser vista na Figura 9.





**Figura 9** - Sobrevida livre de progressão de doença cerebral dos 34 pacientes que não realizaram irradiação prévia (grupo NP) e dos 19 pacientes que realizaram irradiação prévia (grupo P).

As médias e medianas de todas as sobrevidas apresentadas acima podem ser analisadas na Tabela 12.

**Tabela 12 - Resumo das sobrevidas.**

<b>Sobrevida</b>	<b>Grupo</b>	<b>Média (meses)</b>	<b>Mediana (meses)</b>
	Geral	13,3	10,0
Sobrevida Global	Grupo NP	11,6	9,5
	Grupo P	16,6	19,7
Sobrevida livre de progressão das lesões tratadas	Geral	11,1	7,6
	Grupo NP	10,8	6,3
	Grupo P	12,1	10,6
Sobrevida livre do surgimento de novas lesões	Geral	9,4	6,0
	Grupo NP	8,6	4,5
	Grupo P	11,2	8,9
Sobrevida livre de progressão de doença cerebral	Geral	8,5	6,0
	Grupo NP	8,6	3,8
	Grupo P	7,8	7,5

#### **4.6 Parâmetros dosimétricos, geométricos e técnicos**

Os resultados apresentados nesta seção são fruto do objetivo secundário: “Relacionar aspectos dosimétricos com aspectos geométricos e técnicos”, e estão contidos no artigo: “**Evaluation of the correlation between dosimetric, geometric and technical parameters of radiosurgery planning for multiple brain metastases**”, aceito para publicação no dia 26/05/2021 na revista indexada ao Pubmed “*Journal of applied clinical medical physics*” (DOI: 10.1002/acm2.13326). O artigo publicado se encontra no Anexo D.

Análises descritivas das variáveis geométricas, dosimétricas e técnicas estão resumidas na tabela 10. Dados técnicos sobre o uso de arcos coplanares e não-coplanares e número de isocentros estão listados na tabela 11.

#### 4.6.1 Variáveis Dosimétricas x Geométricas

Os coeficientes de correlação entre as variáveis dosimétricas e geométricas que tiveram significância estatística estão fornecidos na tabela 14. Através dela é possível notar que existem inúmeras correlações entre as variáveis dos dois grupos.

**Tabela 14 – Coeficiente de correlação entre as variáveis Geométricas e Dosimétricas que tiveram significância estatística ( $p < 0,05$ ).**

Variáveis Dosimétricas	Variáveis Geométricas				Distância entre o isocentro e a lesão mais distante
	Número de lesões	Volume das lesões	Volume da menor lesão	Volume da maior lesão	
V5Gy	0,586	0,827	-	0,708	0,424
V8Gy	0,533	0,862	-	0,762	0,393
V10Gy	0,494	0,866	-	0,783	0,383
V12Gy	0,469	0,857	-	0,777	0,375
V14Gy	0,420	0,819	-	0,738	0,341
IC	-	-0,355	-0,371	-0,373	-
IH	0,347	0,325	-	0,289	0,334
Dmáx	0,280	0,411	-	0,393	0,313
IC_R50	-	-0,519	-0,549	-0,554	-

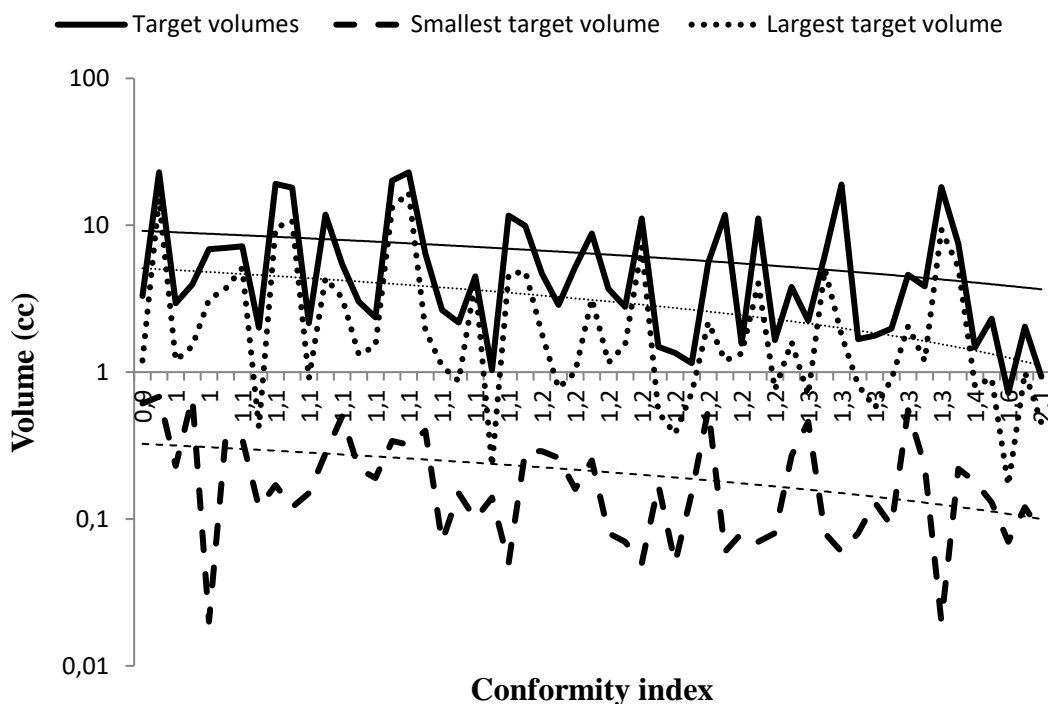
IC = índice de conformidade. IH = índice de heterogeneidade. IC\_R50 = índice de conformidade da isodose de 50%.

O Número de lesões teve correlação positiva moderada com o V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, IH, Dmáx, ou seja, quanto maior foi o número de lesões, maiores foram os valores dessas variáveis.

O volume dos alvos teve correlação positiva médio-alta com o V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy e uma correlação positiva moderada com o IH e o Dmax.

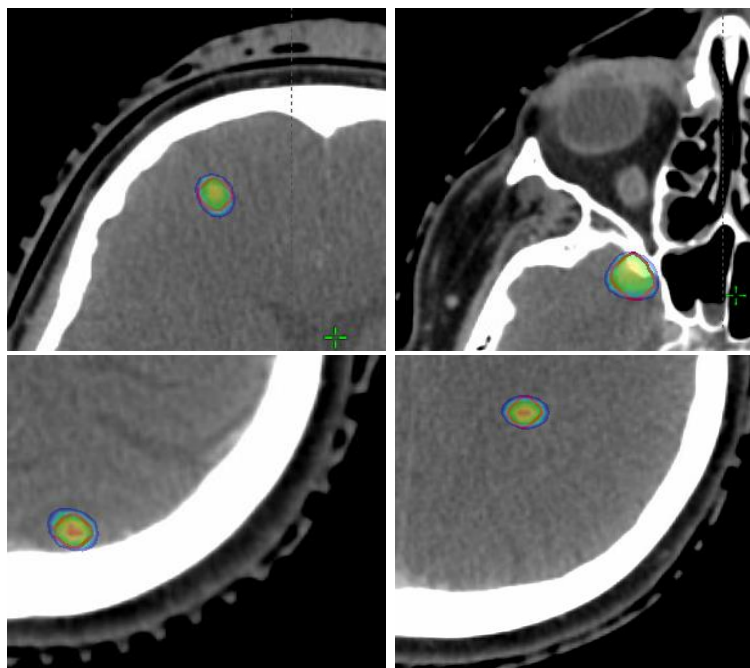
Além disso, análises de correlação foram realizadas entre o número de lesões e o V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy e V14Gy dos pacientes agrupados em 5 grupos categorizados pelo volume dos alvos ( $0 < V \leq 2$  cc,  $2 < V \leq 3$  cc,  $3 < V \leq 6$  cc,  $6 < V \leq 10$  cc,  $10 < V \leq 25$  cc). Correlações positivas fortes foram encontradas entre o número de lesões e o V5Gy (CC = 0,645), V8Gy (CC = 0,731) e V10Gy (CC = 0,683) dentro do grupo com volume dos alvos entre  $0 < V \leq 2$  cc e além disso também foram encontradas correlações positivas fortes entre o número de lesões e o V5Gy (CC = 0,786), V8Gy (CC = 0,744), V10Gy (CC = 0,777) e V12Gy (CC = 0,758) dentro do grupo com volumes alvo entre  $2 < V \leq 3$  cc. Os grupos foram categorizados de forma que cada grupo tivesse aproximadamente 11 pacientes.

O IC e o IC\_R50 tiveram uma correlação negativa fraca com todos os volumes relacionados aos alvos: os volumes alvo, o menor e o maior alvo. Isso significa que CI e IC\_R50 são inversamente proporcionais a essas variáveis. O comportamento desses volumes em relação ao IC pode ser visualizado no gráfico da Figura 10. O eixo y está em escala logarítmica. Observa-se que as linhas de tendência são decrescentes.



**Figura 10** - Relacionamento dos volumes com o IC. O eixo y está em uma escala logarítmica.

Conforme ilustrado na Figura 10 e demonstrado na Tabela 10, houve um caso com IC = 2,1. Este caso extremo corrobora a fraca correlação negativa obtida que afirma que quanto maior o IC, menor o volume dos alvos (0,93 cc). A distribuição da dose para as 4 lesões neste caso particular é demonstrada na Figura 11. É possível observar que a dose prescrita excede os limites do PTV em todas as lesões.



**Figura 11** - Distribuição da dose nas 4 lesões do caso com IC = 2,1.

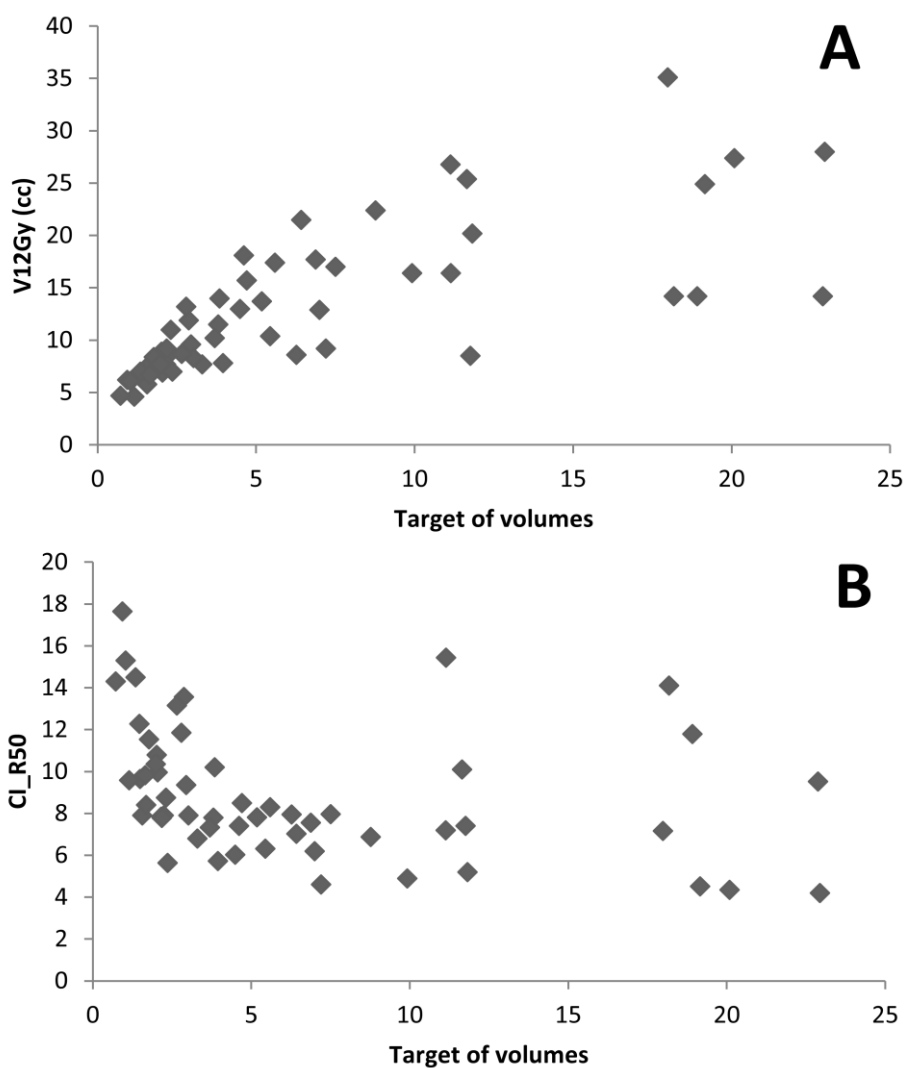
O relacionamento do V12Gy e do R50 com o volume dos alvos pode ser observado na tabela 15.

**Tabela 15 – Comportamento do IC\_R50 e do V12Gy em relação ao volume dos alvos.**

Volume dos alvos (cc)	IC_R50			V12 Gy (cc)		
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo
$0 < V \leq 2$	7.9	11.0	17.7	4.6	6.7	8.4
$2 < V \leq 3$	5.6	9.4	13.6	6.9	8.9	13.2
$3 < V \leq 6$	5.7	7.6	10.2	7.7	12.3	10.2
$6 < V \leq 10$	4.6	6.9	8.0	8.6	16.7	22.4
$10 < V \leq 25$	4.2	7.3	15.4	8.5	22.6	35.1

Os dados da tabela 4 são ilustrados na figura 12. Como se pode notar, quanto maior o volume dos alvos, maior é o V12Gy e o inverso ocorre com o R50. Na figura 12.B observa-se um crescimento do R50 após 10cc, isso se deve principalmente ao número baixo de pacientes que tiveram volumes tão grandes; provavelmente, se houvesse mais dados, a mediana seguiria a tendência, diminuindo com o aumento do volume.

Os dados da tabela 4 mostram que o V12Gy nem sempre ficaram abaixo dos 10cc, como vários autores sugerem como limite importante a ser respeitado [23-24].



**Figura 12.** O gráfico A apresenta a relação entre o volume dos alvos e o V12Gy. A figura B mostra a relação entre o volume dos alvos e o IC\_R50.

Por último, foi encontrada uma correlação positiva fraca da distância entre o isocentro e a lesão mais distante com o V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, IH e D<sub>máx</sub>. Isso quer dizer que quanto maior é a distância, maior são os volumes que o cérebro sadio recebe as determinadas doses e maior é a heterogeneidade do plano.

#### 4.6.2 Variáveis Geométricas x Técnicas

O coeficiente de correlação entre as variáveis geométricas e técnicas que tiveram significância estatística estão dispostos na Tabela 16. Ela também informa se existiu diferença entre os grupos que usou ou não arco-coplanar e entre os grupos do número de isocentros em relação às variáveis geométricas.

**Tabela 16 – Coeficiente de correlação entre as variáveis Geométricas e técnicas que tiveram significância estatística ( $p < 0,05$ ).**

Variáveis Geométricas	Variáveis Técnicas			
	Número de arcos	Arcos não-coplanares?	Número de arcos não-coplanares	Número de isocentros
Número de lesões	0,443	-	-	-
Volume dos alvos	0,285	*	0,412	-
Volume da menor lesão	-	-	-	-
Volume da maior lesão	-	-	-	-
DIL	-	-	-	**

DIL = Distância entre o isocentro e a lesão mais distante. \* Houve diferença entre os grupos (sim x não) em relação a variável geométrica, \*\* Houve diferença entre os grupos (1,2,3 e 4 isocentros) em relação a variável geométrica.

O número de lesões teve correlação positiva moderada com o número de arcos, isso quer dizer que foi utilizado mais arcos nos casos em que se tinham mais lesões.

O volume dos alvos também apresentou correlação positiva moderada com o número de arcos e com o número de arcos não-coplanares, ou seja, quanto maior o volume dos alvos, mais arcos foram usados e maior foi o número de arcos não-coplanares. Isso também é compatível com a justificativa anterior, quanto maior o volume dos alvos, maior o grau de dificuldade do plano.

Uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos que usaram e não usaram arco não-coplanar em relação ao volume dos alvos foi encontrada, sugerindo uma relação entre a decisão de se usar ou não arco não-coplanar com o volume dos alvos. A mediana do número de lesões e do volume dos alvos dos casos em que foi ou não optado por utilizar arco não-coplanar são apresentados na tabela 17 e nela se vê que existe diferença entre os dois grupos. Através dela é possível observar que foi escolhido utilizar arco não-coplanar principalmente nos casos em que se tinham mais lesões e em que o volume dos alvos era maior, e neste último, se vê que o volume, quando se utilizou arco não-coplanar, é quase o dobro do volume em relação aos casos em que não foi usado arco não-coplanar.

**Tabela 17 – Valores das variáveis Número de lesões e Volume dos alvos para os casos em que foi utilizado arco não-coplanar e para aqueles em que não foi utilizado.**

	Arco não-coplanar?	
	Sim	Não
	Mediana	Mediana
<b>Número de lesões</b>	6	4,5
<b>Volume dos alvos (cc)</b>	4,7	2,5

Um ponto a ser observado na Tabela 16 é que a distância entre o isocentro e a lesão mais distante não teve correlação com o número de arcos, com o número de arcos não-coplanares e nem com o fato de se utilizar ou não arco não-coplanar, apenas com o número de isocentros. Focando apenas em 1 e 2 isocentros, através da Tabela 11, é possível concluir



que essa correlação é inversamente proporcional, isso quer dizer que quanto maior o número de isocentros, menor é a distância. O número de casos com 3 e 4 isocentros é muito baixo em relação aos outros dois, por isso pode não ser representativo, mesmo assim, se vê que houve um caso que mesmo utilizando 4 isocentros a maior distância entre um deles e a lesão mais distante foi de 9,3 cm. Essa necessidade se deu devido ao alto número de lesões, 18, do grande volume dos alvos, 18,2 cc, e pela distribuição das mesmas no cérebro que estavam esparsas em todas as direções.

#### **4.6.3 Variáveis Dosimétricas x Técnicas**

O coeficiente de correlação entre o número de arcos e as variáveis dosimétricas que obtiveram significância estatística pode ser visto através da Tabela 18.

O número de arcos teve correlação positiva moderada com o V5Gy e o V8Gy. Isso se justifica devido ao fato de o número de arcos também aumentar com o número de lesões e com o volume das lesões, como descrito na seção C. Analisando a Tabela 19 isto fica evidente, principalmente observando o número de lesões, que é o parâmetro determinante para o uso de mais arcos, pois quanto maior o número de lesões, mais dispersas as mesmas ficam pelo cérebro, necessitando assim, de uma quantidade maior de arcos.

**Tabela 18 – Coeficiente de correlação entre o número de arcos e as variáveis Dosimétricas que tiveram significância estatística ( $p < 0,05$ ).**

Variáveis Dosimétricas	Variável Técnica
	Número de arcos
V5Gy	0,300
V8Gy	0,285
V10Gy	-
V12Gy	-
V14Gy	-
IC	-
IH	-
Dmáx	-
IC_R50	-

IC = índice de conformidade. IH = índice de heterogeneidade

**Tabela 19 – Valores do Número de lesões e Volume dos alvos com relação ao número de arcos usados.**

Número de arcos	Frequência	Número de lesões	Volume dos alvos
		Mediana	Mediana (cc)
2	6	4	2,4
3	10	4	2,2
4	19	6	5,2
5	9	6	1,8
6	6	7,5	9,1
7	1	6	2,3
8	4	12	9,3

Através da Tabela 20, se conclui que houve diferença estatisticamente significativa em se ter ou não arco não-coplanar para as variáveis V10Gy, V12Gy, V14Gy e o R50.

Nota-se que os volumes de cérebro normal que recebem 10 Gy, 12 Gy e 14 Gy foram maiores quando se usou arco não-coplanar do que quando não se utilizou. Porém, analisando a Tabela 6, se vê que a mediana do número de lesões e do volume dos alvos foram maiores nos casos em que se usaram arcos não-coplanares, isso demonstra que foi optado por utilizar arco não-coplanar principalmente nos casos mais complexos e por isso os valores do V10Gy, V12Gy e V14Gy ficaram maiores. Na seção 4.6.2 foi mostrado que existe uma correlação positiva entre o volume dos alvos e o número de arcos não-coplanares, corroborando esta tendência. Portanto, não se deve concluir que o V10Gy, V12Gy e o V14Gy serão maiores ao usar arco não-coplanar, pois em nosso departamento os arcos-não coplanares são utilizados quando os arcos coplanares não alcançam bom resultado, seguindo a idéia de estudos recentes que sugerem que arcos não-coplanares podem alcançar melhores resultados de planejamento [25 – 29].

Observando o IC\_R50, verificou-se que ao utilizar arco não-coplanar, seu valor é menor, exatamente o que se busca num planejamento de radiocirurgia.

**Tabela 20 – Valores das variáveis dosimétricas que tiveram diferença estatisticamente significativa ao usar ou não arco não-coplanar.**

Variáveis Dosimétricas	Sim	Não
	Mediana	Mediana
V5Gy (cc)	-	-
V8Gy (cc)	-	-
V10Gy (cc)	21,00	12,20
V12Gy (cc)	13,00	7,80
V14Gy (cc)	7,90	4,90
IC	-	-
IH	-	-
Dmáx (%)	-	-
IC_R50	7,82	9,89

IC = índice de conformidade. IH = índice de heterogeneidade

## 5. DISCUSSÃO

A maior incidência de toxicidade no grupo 1 por si só não justifica que tratar múltiplas lesões ( $\geq 4$ ) apenas com a radiocirurgia aumenta a chance de se ter alguma toxicidade, pois o grupo 1 é o mais numeroso, portanto, quanto mais pacientes, mais eventos aparecerão. Isso é confirmado através da comparação de incidência entre os grupos, na qual não foi obtida diferença estatisticamente significativa entre eles.

Além disso, as toxicidades encontradas variam muito em relação ao tempo de seu aparecimento, um dos pacientes relatou queixa após um ano do tratamento, é um tempo muito longo. Isto torna difícil concluir que o efeito colateral tenha sido causado pela a radiocirurgia.

O estudo de Chang et al [10] mostrou que a probabilidade de queda nas funções neurocognitivas aumenta quando se é realizado a irradiação de crânio total antes da radiocirurgia em contrapartida ao tratamento com apenas a radiocirurgia, confirmando os resultados obtidos.

Analisando as respostas nas lesões tratadas, 6 pacientes tiveram radionecrose. Como discutido por Blonigen et al [23], o V10Gy e o V12Gy podem ser preditores de radionecrose. A mediana do V10Gy e V12Gy foi de 27,8cc (9,7 - 45,5cc) e 17,6cc (6,2 - 27,4cc) respectivamente. Apenas um paciente teve a dose de 20Gy como prescrição.

A sobrevida global mediana encontrada por Chang et al [10] foi de 9,2 meses e a sobrevida mediana dos pacientes que tiveram irradiação de crânio total antes da RC e dos pacientes que fizeram apenas a RC foi de 5,2 meses e 15,2 meses respectivamente, discrepante e inverso do que foi obtido neste estudo. Aoyama et al [30] obteve sobrevida mediana de 7,5 meses para irradiação de crânio total + RC e 8 meses para quem fez apenas RC. Sahgal et al [12] encontrou sobrevida mediana de 8,2 meses para irradiação de crânio total + RC e 10 meses para quem fez apenas RC, além disso, o tempo mediano para falha local foi de 7,4 meses e 6,6 meses respectivamente. Este último resultado condiz com as sobrevidas livre de progressão das lesões tratadas e de surgimento de novas lesões deste estudo. Na realidade, é esperado que o paciente que realiza uma irradiação prévia, principalmente uma irradiação de crânio total, tenha uma maior sobrevida livre de progressão das lesões tratadas ou surgimento de novas lesões, porém também se espera que este paciente tenha maior perda das funções neurocognitivas e de memória recente. A RC isolada preserva o cérebro normal, diminuindo estes efeitos colaterais, mas exige que o paciente tenha um maior acompanhamento, já que a chance de surgimento de novas lesões é maior, necessitando assim de uma nova RC.

Apesar de se ter conhecimento que o DS-GPA, o RPA e o SIR possuem certo poder preditivo de sobrevida [31][17][20][19], não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre eles em relação à sobrevida global. Por outro lado, o KPS obteve diferença significativa ( $p = 0,047$ ), na qual pacientes com  $KPS > 70$  tiveram sobrevida mediana mais que o dobro dos pacientes com  $KPS \leq 70$ .

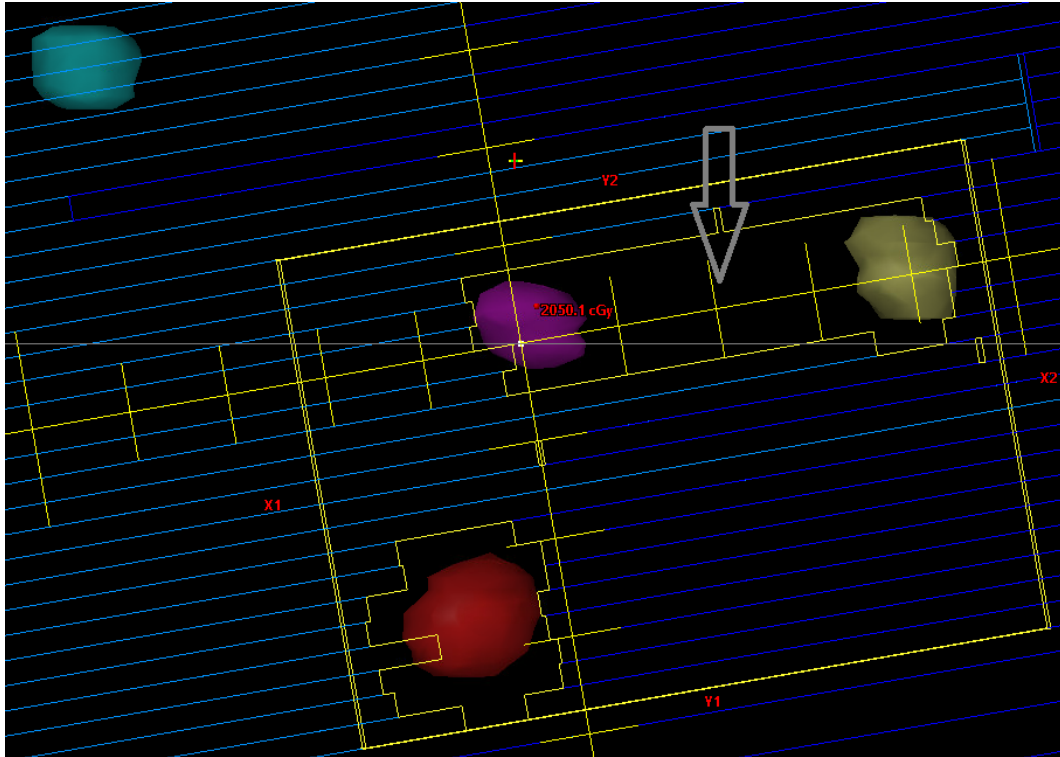
Em relação às variáveis dosimétricas, geométricas e técnicas, não encontrar correlação entre as toxicidades não implica que elas realmente não tenham impacto umas nas outras, principalmente em relação às dosimétricas que são utilizadas para a aprovação do planejamento. É conhecido que o volume dos alvos, número de lesões e a distância

entre as lesões e o isocentro impactam nesses índices de avaliação de plano [32 – 35]. O que se pode afirmar é que a indicação de radiocirurgia isolada para múltiplas metástases cerebrais foi segura, já que com a técnica alcançou-se valores dosimétricos bons o bastante para não causarem efeito colateral.

Em relação à correlação entre o número de lesões e os volumes (V5Gy, V8Gy...), isso ocorre, pois quanto maior o número de lesões, mais áreas do cérebro estão envolvidas no planejamento tornando mais difícil a tarefa de poupar o cérebro normal. Pelo mesmo argumento se justifica a piora na heterogeneidade do plano.

O número reduzido de isocentros utilizados no planejamento com VMAT, que no momento da aplicação da dose é uma vantagem, pois diminui o tempo de tratamento, no planejamento pode se tornar um fator limitante, pois com múltiplas lesões, o isocentro pode ficar distante de uma ou mais lesões, aumentando assim o tamanho do campo dos arcos, isto, além de poder exceder o alcance mecânico das lâminas, pode obrigar o sistema a utilizar as lâminas mais grossas do colimador, perdendo resolução espacial, dificultando assim a otimização do plano.

Outra dificuldade é que com múltiplas lesões, dificilmente em algum campo de visão do arco duas ou mais lesões não se sobreponham na direção de movimentação das lâminas criando áreas em que as lâminas precisariam estar fechadas, mas se manterão abertas para não colimarem uma ou mais lesões (figura 13). Conseqüentemente, o aumento do número de lesões aumenta o volume das doses e a heterogeneidade do plano.



**Figura 13** - Beam's eye view do colimador multi-lâminas de um arco.

O número de lesões também teve correlação positiva moderada com o número de arcos. Quanto mais lesões existirem, mais dispersas elas estarão, mais complexo é o caso, necessitando assim de um maior grau de liberdade. Isso não quer dizer que é necessário colocar um número infinito de arcos para que o plano atinja todos os objetivos, como mostra a tabela 10, oito foi o número maior de arcos utilizados.

Sobre a correlação entre o volume dos alvos e os volumes dosimétricos citados anteriormente, sabe-se que o volume dos alvos pode ser aumentado de duas maneiras: aumentando o número das lesões, e desta forma a justificativa para essa correlação já foi discutida anteriormente, ou, se as lesões forem maiores, quando isso ocorre, como o volume da isodose de prescrição aumenta proporcionalmente ao volume das lesões, as isodoses de doses menores (5 Gy, 8 Gy, 10 Gy, 12 Gy e 14 Gy) também aumentam acometendo um volume maior do cérebro sadio. Em relação à correlação entre o volume dos alvos e o IH e o D<sub>máx</sub>, quando se aumenta o volume devido ao aumento das lesões, os argumentos já foram apresentados.

Os volumes da menor e da maior lesão tiveram o mesmo comportamento que o volume dos alvos em relação às variáveis dosimétricas com as quais elas tiveram correlação estatisticamente significativa, ou seja, quando o volume das lesões teve correlação positiva com alguma variável dosimétrica, o volume da menor e da maior lesão também tiveram, e isso também ocorreu quando houve correlação negativa. Isto é coerente já que tanto o volume da menor lesão, quanto o volume da maior lesão estão contidos dentro do volume dos alvos.

Em relação à correlação entre o número de lesões e os volumes de dose que o cérebro normal recebe, nota-se que ao realizar o teste incluindo todos os pacientes, foi encontrada uma correlação moderada, e quando os pacientes foram agrupados, alguns grupos tiveram uma correlação forte e outros, com volume dos alvos maiores que 3 cc, não mostraram correlação estatisticamente significativa. Isso pode ter ocorrido devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo e à grande diferença nos volumes dos alvos dentro dos grupos com volumes maiores que 3 cc, especialmente no grupo de 10 a 25 cc.

A distância entre o isocentro e a lesão mais distante se comportou exatamente como o número de lesões, tendo correlação com as mesmas variáveis. Como discutido anteriormente, quando se aumenta o número de lesões, acaba-se aumentando a distância entre o isocentro e as lesões (já que sempre se tem como objetivo utilizar o menor número de isocentros possíveis) e isso acaba dificultando a otimização, prejudicando assim os volumes do cérebro sadio que recebem as doses especificadas e a heterogeneidade do planejamento.

Além disso, como já se sabe [33][34][37], pequenos erros de angulação afetam a cobertura do PTV e a dose em órgãos de risco e o impacto disso é maior com o aumento da distância, porém o trabalho mostrou que o aumento na distância também infere na dificuldade do planejamento, impactando também no V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy e na heterogeneidade do planejamento. Os dados também mostraram que a distância diminui com o número de isocentros. Esses resultados sugerem que a distância máxima entre o isocentro e todas as lesões deve ser limitada. Para isso, a certa distância deve ser utilizado



um novo isocentro. Isso pode melhorar os resultados do planejamento e diminuir o impacto dos erros de setup e de fusão de imagens no acelerador linear.

Esse estudo apresenta limitações inerentes ao modelo de coorte retrospectiva onde vieses de seleção e de informação não podem ser descartados. Além disso, houve pacientes que tiveram mais de uma irradiação, com diferentes técnicas, antes da RC em estudo e muitos dos pacientes também estavam em tratamentos sistêmicos, o que também pode interferir nos resultados clínicos. No que tange aos planejamentos, estes foram realizados por planejadores diferentes, tiveram diferença na dose prescrita, e em alguns pacientes uma ou mais lesões (com volumes maiores) foram planejadas em 3 frações, mas mesmo nesses casos, sempre tiveram 4 ou mais lesões tratadas com dose única. No caso da prescrição, foi aplicado teste estatístico para verificar se havia diferença entre a dose de 18 e 20 Gy em relação às variáveis geométricas, dosimétricas e técnicas, e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

O IC calculado pelo departamento é baseado na definição do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), e este apresenta algumas limitações, uma delas é a dependência da escolha da isodose de prescrição [38]. Embora os casos deste trabalho tenham sido planejados por diferentes físicos, todos seguiram os mesmos objetivos de cobertura definidos pelo protocolo do departamento (Anexo A): D95% = 100% para os PTVs e D100% = 100% para os GTVs. Os critérios de avaliação do IC também são os mesmos definidos pelo RTOG. Assim, espera-se que não haja grandes discrepâncias entre os valores de IC obtidos pelos diferentes planejadores. Mesmo assim, ainda foi obtido um IC = 2,1. Pelo RTOG, o índice entre 2 e 2,5 é considerado aceitável.

## 6. CONCLUSÕES

Os dados mostram que é seguro o uso de radiocirurgia isolada para tratamento de múltiplas metástases cerebrais, já que não houve relação significativa entre nenhum parâmetro estudado e as toxicidades.

Em relação às sobrevidas, conclui-se que a radiocirurgia isolada possui sobrevida equivalente aos casos em que houve irradiação prévia, e, além disso, o estudo mostrou que pacientes com KPS > 70 tiveram sobrevida global maior em relação aos pacientes com KPS ≤ 70.

Foi encontrado que o número de lesões e o volume dos alvos são bons preditivos da heterogeneidade do planejamento e dos volumes das de 5 Gy, 8 Gy, 10 Gy, 12 Gy e 14 Gy que o cérebro normal irá receber, mostrando que quanto maior o número de lesões e/ou o volume dos alvos, maiores serão esses índices de avaliação de plano.

Por último, foi determinado que a distância entre o isocentro e a lesão mais distante influencia negativamente nos índices dosimétricos sugerindo utilizar um novo isocentro para que um determinado valor (a ser estipulado) não seja atingido.

## REFERÊNCIAS

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] D. W. Andrews *et al.*, "Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial," *Lancet*, vol. 363, no. 9422, pp. 1665–1672, May 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
- [3] V. W. Stieber, J. D. Bourland, W. A. Tomé, and M. P. Mehta, "Gentlemen (and ladies), choose your weapons: Gamma Knife vs. linear accelerator radiosurgery," *Technology in Cancer Research and Treatment*, vol. 2, no. 2. Adenine Press, pp. 79–85, 2003, doi: 10.1177/153303460300200202.

- [4] E. B. Podgorsak, G. Bruce Pace, A. Olivier, M. Pla, and L. Souhami, "Radiosurgery with high energy photon beams: A comparison among techniques," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 16, no. 3, pp. 857–865, 1989, doi: 10.1016/0360-3016(89)90506-3.
- [5] M. Tsao, W. Xu, and A. Sahgal, "A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases," *Cancer*, vol. 118, no. 9, pp. 2486–2493, May 2012, doi: 10.1002/cncr.26515.
- [6] W. F. Regine, C. Scott, K. Murray, and W. Curran, "Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: An analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 51, no. 3, pp. 711–717, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0360-3016(01)01676-5.
- [7] H. Aoyama *et al.*, "Neurocognitive Function of Patients with Brain Metastasis Who Received Either Whole Brain Radiotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery or Radiosurgery Alone," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 68, no. 5, pp. 1388–1395, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.048.
- [8] R. Farjam *et al.*, "A radiation-induced hippocampal vascular injury surrogate marker predicts late neurocognitive dysfunction," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 93, no. 4, pp. 908–915, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.014.
- [9] M. Yamamoto *et al.*, "Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective observational study," *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 387–395, 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
- [10] E. L. Chang *et al.*, "Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial," *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 11, pp. 1037–1044, 2009, doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
- [11] M. Kocher *et al.*, "Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study," *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 2, pp. 134–141, Jan. 2011, doi:

10.1200/JCO.2010.30.1655.

- [12] A. Sahgal *et al.*, "Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: Individual patient data meta-analysis," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 91, no. 4, pp. 710–717, 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.024.
- [13] M. Yamamoto *et al.*, "Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors," *J. Neurosurg.*, vol. 121, no. December, pp. 16–25, 2014, doi: 10.3171/2014.8.GKS141421.
- [14] G. Minniti *et al.*, "Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis," *Radiat. Oncol.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, 2011, doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
- [15] E. Fokas, M. Henzel, G. Surber, G. Kleinert, K. Hamm, and R. Engenhart-Cabillic, "Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: Comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases," *J. Neurooncol.*, vol. 109, no. 1, pp. 91–98, Aug. 2012, doi: 10.1007/s11060-012-0868-6.
- [16] A. Reali, S. Allis, A. Girardi, R. Verna, L. Bianco, and M. G. R. Redda, "Is Karnofsky performance status correlate with better overall survival in palliative conformal whole brain radiotherapy? Our experience," *Indian J. Palliat. Care*, vol. 21, no. 3, pp. 311–316, Sep. 2015, doi: 10.4103/0973-1075.164891.
- [17] P. W. Sperduto *et al.*, "Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases," *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 4, pp. 419–425, 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527.
- [18] S. Nagtegaal, A. Claes, K. Suijkerbuijk, F. Schramel, T. Snijders, and J. Verhoeff, "Comparing survival predicted by the diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) to actual survival in patients with 1–10 brain metastases treated with stereotactic radiosurgery," *Radiother. Oncol.*, vol. 138, pp. 173–179, 2019, doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.033.

- [19] E. Weltman *et al.*, “Validating the SIR: A Better Prognostic Score Index for Patients with Brain Metastases Submitted to Stereotactic Radiosurgery,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 63, no. 1, pp. S268–S269, 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.460.
- [20] L. Gaspar *et al.*, “Recursive Partitioning Analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 37, no. 4, pp. 745–751, Mar. 1997, doi: 10.1016/S0360-3016(96)00619-0.
- [21] “International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU).” <https://icru.org/testing/reports/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrt-icru-report-83> (accessed Feb. 16, 2021).
- [22] P. A. Harris, R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez, and J. G. Conde, “Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support,” *J. Biomed. Inform.*, vol. 42, no. 2, pp. 377–381, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
- [23] Blonigen, B. J., Steinmetz, R. D., Levin, L., Lamba, M. A., Warnick, R. E., & Breneman, J. C. (2010). Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 77(4), 996-1001.
- [24] Korytko, T., Radivoyevitch, T., Colussi, V., Wessels, B. W., Pillai, K., Maciunas, R. J., & Einstein, D. B. (2006). 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 64(2), 419-424.
- [25] Panet-Raymond, V., Ansbacher, W., Zavgorodni, S., Bendorffe, B., Nichol, A., Truong, P. T., ... & Vlachaki, M. (2012). Coplanar versus noncoplanar intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) treatment planning for fronto-temporal high-grade glioma. *Journal of applied clinical medical physics*, 13(4), 44-53.
- [26] Smyth, G., Evans, P. M., Bamber, J. C., Mandeville, H. C., Welsh, L. C., Saran, F. H., & Bedford, J. L. (2016). Non-coplanar trajectories to improve organ at risk sparing in

volumetric modulated arc therapy for primary brain tumors. *Radiotherapy and Oncology*, 121(1), 124-131.

- [27] Uto, M., Mizowaki, T., Ogura, K., & Hiraoka, M. (2016). Non-coplanar volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for craniopharyngiomas reduces radiation doses to the bilateral hippocampus: a planning study comparing dynamic conformal arc therapy, coplanar VMAT, and non-coplanar VMAT. *Radiation Oncology*, 11(1), 1-8.
- [28] Gayen, S., Kombathula, S. H., Manna, S., Varshney, S., & Pareek, P. (2020). Dosimetric comparison of coplanar and non-coplanar volumetric-modulated arc therapy in head and neck cancer treated with radiotherapy. *Radiation Oncology Journal*, 38(2), 138.
- [29] Smyth, G., Evans, P. M., Bamber, J. C., & Bedford, J. L. (2019). Recent developments in non-coplanar radiotherapy. *The British journal of radiology*, 92(1097), 20180908.
- [30] H. Aoyama *et al.*, "Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 295, no. 21, pp. 2483–2491, 2006, doi: 10.1001/jama.295.21.2483.
- [31] C. Nieder, N. H. Andratschke, H. Geinitz, and A. L. Grosu, "Diagnosis-specific graded prognostic assessment score is valid in patients with brain metastases treated in routine clinical practice in two European countries," *Med. Sci. Monit.*, vol. 18, no. 7, pp. 450–455, 2012, doi: 10.12659/MSM.883213.
- [32] G. Narayanasamy, A. Smith, E. Van Meter, R. McGarry, and J. A. Molloy, "Total target volume is a better predictor of whole brain dose from gamma stereotactic radiosurgery than the number, shape, or location of the lesions," *Med. Phys.*, vol. 40, no. 9, 2013, doi: 10.1118/1.4818825.
- [33] J. Roper, V. Chanyavanich, G. Betzel, J. Switchenko, and A. Dhabaan, "Single-Isocenter Multiple-Target Stereotactic Radiosurgery: Risk of Compromised Coverage," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 93, no. 3, pp. 540–546, 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2262.
- [34] K. Selvan, G. Padma, M. K. Revathy, N. Nambi Raj, K. Senthilnathan, and P. Ramesh Babu, "Dosimetric effect of rotational setup errors in single-isocenter volumetric-

- modulated arc therapy of multiple brain metastases," *J. Med. Phys.*, vol. 44, no. 2, pp. 84–90, 2019, doi: 10.4103/jmp.JMP\_103\_18.
- [35] de Camargo, A. V., Cao, M., da Silva, D. D. C. S. A., & de Araújo, R. L. C. (2021). Evaluation of the correlation between dosimetric, geometric, and technical parameters of radiosurgery planning for multiple brain metastases. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 22(8), 83-92.
- [36] Prentou, G., Pappas, E. P., Logothetis, A., Koutsouveli, E., Pantelis, E., Papagiannis, P., & Karaiskos, P. (2020). Dosimetric impact of rotational errors on the quality of VMAT-SRS for multiple brain metastases: Comparison between single- and two - isocenter treatment planning techniques. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 21(3), 32-44.
- [37] Stanhope, C., Chang, Z., Wang, Z., Yin, F. F., Kim, G., Salama, J. K., ... & Adamson, J. (2016). Physics considerations for single-isocenter, volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple intracranial targets. *Practical radiation oncology*, 6(3), 207-213.
- [38] Feuvret, L., Noël, G., Mazon, J. J., & Bey, P. (2006). Conformity index: a review. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 64(2), 333- 342.

ANEXOS

ANEXO A



**DEPARTMENT OF RADIOTHERAPY**  
**Radiosurgery planning for brain metastases**

Name: \_\_\_\_\_

Medical record: \_\_\_\_\_ Technique (3D/IMRT/VMAT): \_\_\_\_\_

**Dose Prescription**

	PTV _____	PTV _____	PTV _____
Dose	x cGy = Gy	x cGy = Gy	x cGy = Gy
Normalization			
Number of arc/day			
GTV	$D_{100\%} \geq 100\%$ : $D_{95\%} \geq 100\%$ : _____	$D_{100\%} \geq 100\%$ : $D_{95\%} \geq 100\%$ : _____	$D_{100\%} \geq 100\%$ : $D_{95\%} \geq 100\%$ : _____
PTV	$D_{0.03cc} \leq 120_{(125)\%}$ : _____ $1 < CI < 2.0 = V_{DOSE}/V_{PTV}$ : _____ $R50 < 5.0 = V_{ISO 50\%}/V_{PTV}$ : _____	$D_{0.03cc} \leq 120_{(125)\%}$ : _____ $1 < CI < 2.0 = V_{DOSE}/V_{PTV}$ : _____ $R50 < 5.0 = V_{ISO 50\%}/V_{PTV}$ : _____	$D_{0.03cc} \leq 120_{(125)\%}$ : _____ $1 < CI < 2.0 = V_{DOSE}/V_{PTV}$ : _____ $R50 < 5.0 = V_{ISO 50\%}/V_{PTV}$ : _____

STRUCTURE	CRITERIA	OBSERVATION	PRIORITY
Brain - PTVs	$V_{120Gy} \leq 10cc$ : _____		
Cochleas	R: $D_{0.03cc} \leq 9Gy$ : _____ L: $D_{0.03cc} \leq 9Gy$ : _____		
Lens	R: $D_{0.03cc} \leq 2Gy$ : _____ L: $D_{0.03cc} \leq 2Gy$ : _____		
Hippocampus	$V_{4.5Gy} \leq 40\%$ : _____ $D_{0.03cc} \leq 6,6Gy$ : _____		
Spinal cord	$D_{0.03cc} \leq 10Gy$ : _____ $D_{1.2cc} \leq 7Gy$ : _____ $D_{0.03cc} \leq 14Gy$ : _____		
Optic nerves	R: $D_{0.2cc} \leq 8Gy$ : _____ $D_{0.03cc} \leq 10Gy$ : _____ L: $D_{0.2cc} \leq 8Gy$ : _____ $D_{0.03cc} \leq 10Gy$ : _____		
Chiasm	$D_{0.2cc} \leq 8Gy$ : _____ $D_{0.03cc} \leq 10Gy$ : _____		
Retinas	R: $D_{0.03cc} \leq 20Gy$ : _____ L: $D_{0.03cc} \leq 20Gy$ : _____		
Brainstem	$D_{0.5cc} \leq 10Gy$ : _____ $D_{0.03cc} \leq 15Gy$ : _____		

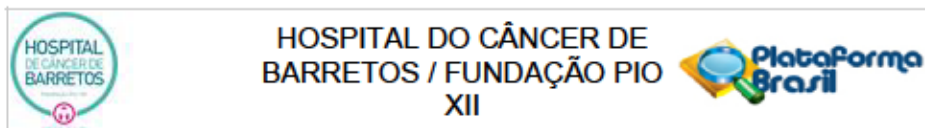
OBS: Up to 3 lesions, complete the limits separately for each PTV. For  $\geq 4$  lesions, fill data for the sum of PTVs, but all lesions must respect  $D_{95\%} = 100\%$  for PTV and  $D_{100\%} = 100\%$  for GTV.

Physician: \_\_\_\_\_

Medical physicist: \_\_\_\_\_



## ANEXO B



### HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE, ASPECTOS DOSIMÉTRICOS E GEOMÉTRICOS EM PACIENTES COM MÚLTIPLAS METÁSTASES CEREBRAIS TRATADOS COM RADIOCIRURGIA ISOLADA.

**Pesquisador:** André Vinicius de Camargo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 04052818.1.0000.5437

**Instituição Proponente:** Fundação Pio XII

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.104.008

##### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos denominados "apresentação do projeto", "objetivos" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1212137.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 28/12/2018)

##### RESUMO:

A radiocirurgia (RC) consiste na utilização de uma alta dose de radiação, em lesões pequenas, utilizando-se de mecanismos estereotáticos entregues em 1 a 5 frações [2]. A adição da radiocirurgia ao tratamento das metástases cerebrais possibilitou alcançar níveis melhores de controle local da doença encefálica [1, 3] Este estudo trata-se de um estudo retrospectivo, com intuito de avaliar o impacto da radiocirurgia em pacientes portadores de múltiplas ( 4) metástases cerebrais, relacionando dados dosimétricos e geométricos do planejamento com as possíveis toxicidades agudas e tardias em pacientes tratados com esta técnica no departamento de radioterapia do Hospital de Amor de Barretos. A coleta de dados será realizada através de informações contidas no prontuário do paciente, na ficha do tratamento radioterápico, e através do Sistema de Planejamento de Tratamento (Treatment planning system – TPS).

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
UF: SP Município: BARRETOS  
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



## HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.104.008

### INTRODUÇÃO:

2.1 A radiocirurgia no tratamento das metástases cerebrais. A radioterapia sempre esteve presente no manejo das metástases cerebrais, seja de maneira exclusiva ou complementar a cirurgia. A técnica classicamente utilizada baseia-se na irradiação de todo o crânio, com o objetivo de tratar as lesões visíveis a doença microscópica possivelmente presente [1]. Com a evolução do tratamento oncológico sistêmico dos pacientes portadores de metástases cerebrais, especialmente nos casos do câncer da mama e do pulmão, há a necessidade de adicionar uma modalidade de tratamento focal a esta terapia. Surge-se a técnica conhecida por radiocirurgia, que consiste na utilização de uma alta dose de radiação, em lesões pequenas, utilizando-se de mecanismos estereotáticos entregues em 1 a 5 frações [2]. A adição da radiocirurgia ao tratamento das metástases cerebrais possibilitou alcançar níveis melhores de controle local da doença encefálica [1, 3]. Porém o ganho de sobrevida desses pacientes também possibilitou que efeitos tardios relacionados à RCT fossem mais evidentes, especialmente a queda do nível de neurocognição e memória de alguns pacientes submetidos a este tratamento, impactando na perda de sua qualidade de vida [4, 5]. A provável explicação para este dano se relaciona a injúria vascular nos microcapilares encefálicos, especialmente em regiões como o hipocampo. Este dano vascular ocorreria cerca de um mês após o término da radioterapia [13]. A ideia de que tratamentos mais localizados, como a Radiocirurgia, teria o benefício de diminuir a probabilidade desses danos. Em virtude disto, vários trabalhos tentaram avaliar a conduta de RC isolada, como manejo inicial do tratamento das metástases cerebrais, em até 4 lesões. Três estudos randomizados foram publicados, e mais recentemente uma meta-análise, mostrando que a omissão da RCT no manejo inicial não comprometeria a sobrevida global destes pacientes [6, 7, 8, 9]. O próprio estudo randomizado do Chang et al [7] demonstrou uma maior deterioração neurocognitiva do braço RC + RCT, quando comparado com a RC isolada. Hoje existem dois dispositivos capazes de realizar esta técnica, a GammaKnifem, um dispositivo que utiliza fontes de cobalto (198 fontes o modelo mais atual) apontadas a um único isocentro sendo específica para a realização de radiocirurgia craniana e os Aceleradores Lineares acoplados com colimadores de multilâminas e sistemas de estereotaxia, sendo estes mais utilizados pois possibilitam realizar outros tratamentos radioterápicos além da própria RC. O avanço tecnológico na radioterapia, especialmente nos tratamentos em aceleradores lineares, permitiu que novas técnicas de planejamento e de entrega de tratamento fossem desenvolvidas. A técnica de Arcoterapia Modulada Volumetricamente (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT) de planejamento junto com equipamentos que

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
UF: SP Município: BARRETOS  
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.104.008

possibilitam aplicar a Radioterapia Guiada por Imagem (Image-Guided Radiation Therapy - IGRT) como o Cone Beam da Varian Medical System fez com que fosse possível tratar múltiplas lesões ao mesmo tempo com alta dose de radiação, ou seja, permite que seja feita RC em várias lesões simultaneamente. Ao mesmo tempo em que isto diminui o curso de tratamento do paciente, trás a tona outras questões relacionadas à segurança do paciente. Como se irradia múltiplas lesões com alta dose, acaba-se irradiando consequentemente um volume maior de cérebro saudável. Este está correlacionado com a dose prescrita nas lesões, no volume que as lesões juntas totalizam, com a técnica de planejamento, da localização e disposição das lesões no cérebro. Estudos [16, 17, 18, 19, 20] tentam relacionar toxicidades como radionecrose sintomática e não sintomática e perda de função neuro-cognitiva com volume das lesões, dose de prescrição e volume do cérebro que recebe uma determinada dose (10Gy a 14Gy). Alguns deles [18, 20] propõem expressões matemáticas empíricas que relacionam algumas dessas variáveis para tentar prever a probabilidades da ocorrência de toxicidade. Porém estudos prospectivos demonstraram que a irradiação de múltiplas metástases com radiocirurgia não parece ser um fator que aumenta a toxicidade [21].

**HIPÓTESE:**

Aspectos dosimétricos e geométricos de tratamentos de radiocirurgia de múltiplas lesões podem relacionar-se com toxicidade aguda e tardia?

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO PRIMÁRIO:**

- Relacionar a toxicidade aguda e tardia da radiocirurgia com aspectos dosimétricos e geométricos quando empregada para tratamento de múltiplas metástases cerebrais (>3).

**OBJETIVO SECUNDÁRIO:**

- Avaliar as curvas de sobrevida Global (SG), sobrevida livre de progressão local (das lesões tratadas), sobrevida livre de progressão regional (novas lesões);
- Avaliar as taxas de mortalidade por causa neurológica;
- Avaliar aspectos dosimétricos e geométricos;

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
UF: SP Município: BARRETOS  
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.104.008

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS:**

Estudo retrospectivo, sem novas intervenções, tratados conforme protocolo padrão do hospital.

Portanto os únicos riscos ao paciente seria a quebra accidental de sigilo dos dados, no entanto toda a equipe de pesquisa se compromete em fazer todo o possível para que isto não ocorra.

**BENEFÍCIOS:**

Não são previstos benefícios diretos ou indiretos para o participante. Poderá haver no entanto mudança na forma de se tratar metástase cerebral com múltiplas lesões.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

RESPOSTAS REFERENTES AS PENDÊNCIAS EMITIDAS NO PARECER N°3.099.778:

1. No documento intitulado como Projeto\_de\_mestrado\_Andre\_Vinicius.pdf, no item 8.0 Considerações Éticas (pág. 18) lê-se: "O estudo respeitará todos os princípios da declaração de Helsinki e a sua condução respeitará todos os princípios de boa prática clínica". No entanto, o Brasil não é signatário da declaração de Helsinki, sendo assim não é possível garantir que o protocolo de pesquisa está de acordo com o que preconiza a resolução 466/2002. Solicita-se a adequação do texto fazendo menção à referida resolução que rege a pesquisa no Brasil.

- RESPOSTA PESQUISADOR: foi alterado no documento intitulado Projeto\_Resp\_Pendências, página 16, no item 8.0 Considerações Éticas. Ao invés de dizer que o estudo respeitará os princípios da declaração de Helsinki, foi escrito que o estudo estará de acordo com o que preconiza a resolução CNS 466/2012.

- ANÁLISE CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Não é apresentado ficha de coleta nem mesmo descrito as variáveis que serão coletadas. Apenas é citado que serão coletados dados dosimétricos e geométricos para ser relacionado à toxicidades. Solicita-se que a ficha seja anexada, ou as variáveis sejam devidamente descritas no corpo do projeto.

- RESPOSTA PESQUISADOR: a ficha de coleta de dados se encontra no item 11.0 ANEXOS, na página 21 e 22.

- ANÁLISE CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
UF: SP Município: BARRETOS  
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



## HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.104.008

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem óbices éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Amor de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, e após a análise das respostas as pendências emitidas, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

- 1 Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 28/06/2019.
- 2 Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
- 3 Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
- 4 Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
- 5 Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
- 6 Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 1723/2018.

**OBSERVAÇÃO:** Devido a Lei da Biodiversidade (Lei 13.123/15) tornou-se obrigatório o cadastro de todas as pesquisas que de alguma forma tiveram acesso ao patrimônio genético brasileiro e/ou conhecimento tradicional associado, na plataforma do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado - SisGen (<https://sisgen.gov.br/paginas/login.aspx>).

Quais atividades deverão ser cadastradas?

I - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado dentro do país realizado por pessoa natural ou jurídica nacional, pública ou privada;

II - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado por pessoa

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
UF: SP Município: BARRETOS  
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br



## HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.104.008

jurídica sediada no exterior associada a instituição nacional de pesquisa científica e tecnológica, pública ou privada;

III - acesso a patrimônio genético brasileiro ou conhecimento tradicional associado realizado no exterior por pessoa natural ou jurídica nacional, pública ou privada;

IV - remessa de amostra de patrimônio genético brasileiro para o exterior com a finalidade de acesso, nas hipóteses II e III;

V - envio de amostra que contenha patrimônio genético brasileiro por pessoa jurídica nacional, pública ou privada, para prestação de serviços no exterior como parte de pesquisa ou desenvolvimento tecnológico.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1212137.pdf	26/12/2018 10:28:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Resp_Pendencias.pdf	26/12/2018 10:25:31	André Vinicius de Camargo	Aceito
Outros	Carta_de_Resposta_Pendencias.pdf	26/12/2018 10:24:55	André Vinicius de Camargo	Aceito
Outros	Carta_de_Resposta_Pendencias.docx	26/12/2018 10:24:21	André Vinicius de Camargo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	12/09/2018 11:16:52	André Vinicius de Camargo	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_Ciencia_DE_ESTUDO.pdf	03/09/2018 15:43:18	André Vinicius de Camargo	Aceito
Outros	MABIN.pdf	03/09/2018 15:42:18	André Vinicius de Camargo	Aceito
Outros	CADASTRO_PROJETO_DE_PESQUISA_A_NAP.pdf	03/09/2018 15:41:59	André Vinicius de Camargo	Aceito
Declaração do Patrocinador	DECLARACAO_DE_FONTE_DE_FINANCIAMENTO.pdf	03/09/2018 15:40:58	André Vinicius de Camargo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_RESPONSABILIDADE_DO_PESQUISADOR.pdf	03/09/2018 15:40:49	André Vinicius de Camargo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_mestrado_Andre_Vinicius.docx	03/09/2018 15:38:49	André Vinicius de Camargo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_de_mestrado_Andre_Vinicius.pdf	03/09/2018 15:38:32	André Vinicius de Camargo	Aceito

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
UF: SP Município: BARRETOS  
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE  
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO  
XII



Continuação do Parecer: 3.104.008

Investigador	Projeto_de_mestrado_Andre_Vinicius.pdf	03/09/2018 15:38:32	André Vinicius de Camargo	Aceito
--------------	--	------------------------	------------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BARRETOS, 28 de Dezembro de 2018

Assinado por:

Maicon Fernando Zanon da Silva  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
UF: SP Município: BARRETOS  
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br

## ANEXO C

FICHA DE COLETA DE DADOS – Avaliação da toxicidade em pacientes portadores de múltiplas metastases cerebrais tratados com radiocirurgia isolada		
Dados do paciente		
1	Identificação – ID	
2	Registro hospital – RH	
3	Nome	
4	Iniciais do nome	
5	Data de nascimento	[dd-mm-aaaa] ____/____/____
6	Sexo	[1 – fem; 2 – masc; 99 - Ignorado]
7	Data de preenchimento	[dd-mm-aaaa] ____/____/____
Dados clínicos		
8	CID do primário [1 – C34; 2 – C50; 3 – C20; 4 – C18; 5 – C43; 6 – outros; 88 – não se aplica; 99 – Ignorado]	
9	KPS inicial	[Valores de 0 a 100; 999 – Ignorado]
10	KPS no primeiro retorno	[Valores de 0 a 100; 999 – Ignorado]
11	SIR	[Valores de 0 a 11; 999 – Ignorado]
12	DS – GPA [1 – 0 a 1; 2 – 1,5 a 2; 3 – 2,5 a 3; 4 – 3,5 a 4; 88 – não se aplica; 99 – Ignorado]	
13	RPA	[1 – I; 2 – II; 3 – III; 88 – não se aplica; 99 – Ignorado]
14	Data do tratamento	[dd-mm-aaaa] ____/____/____
15	Dose (Gy)	[1 – 20; 2 – 18; 3 – 16; 4 – outros; 99 – Ignorado]
Dados geométricos		
16	Número de lesões	[n ≥ 4; 999 – Ignorado]
17	Volume dos alvos (cm <sup>3</sup> )	[Numérico; 999 – Ignorado]
18	Volume do menor alvo (cm <sup>3</sup> )	[Numérico; 999 – Ignorado]



19	Volume do maior alvo ( $cm^3$ )	[Numérico; 999 – Ignorado]	
20	Distancia entre o isocentro e a lesão mais distante (cm)	[Numérico; 999 – Ignorado]	
<b>Avaliação clínica</b>			
21	Data em que foi detectada a toxicidade	[dd-mm-aaaa]	___/___/_____
22	Teve cefaléia?	[0 – Não; 1 – Sim; 99 – Ignorado]	
23	Teve convulsão?	[0 – Não; 1 – Sim; 99 – Ignorado]	
24	Teve déficit focal?	[0 – Não; 1 – Sim; 99 – Ignorado]	
25	Teve queda no nível de consciência?	[0 – Não; 1 – Sim; 99 – Ignorado]	
26	Teve fadiga?	[0 – Não; 1 – Sim; 99 – Ignorado]	
27	Teve náuseas ou vômitos?	[0 – Não; 1 – Sim; 99 – Ignorado]	
28	Teve confusão mental?	[0 – Não; 1 – Sim; 99 – Ignorado]	
29	Realizou WBRT?	[0 – Não; 1 – Pré; 2 – Pós; 99 – Ignorado]	
30	Realizou REF?	[0 – Não; 1 – Pré; 2 – Pós; 99 – Ignorado]	
31	Realizou RC?	[0 – Não; 1 – Pré; 2 – Pós; 99 – Ignorado]	
32	Cirurgia?	[0 – Não; 1 – Pré; 2 – Pós; 99 – Ignorado]	
33	Resposta nas lesões tratadas [1 – Completa; 2 – Parcial; 3 – Estável; 4 – Progressão; 5 – Radionecrose; 88 – Não se aplica; 99 – Ignorado]		
34	Data da RMN/TC em que foi detectada progressão de lesões tratadas	[dd-mm-aaaa]	___/___/_____
35	Novas lesões? [0 – Não; 1 – Parenquimatosa; 2 – Meníngea; 88 – Não se aplica; 99 – Ignorado]		
36	Data da RMN/TC em que foram detectadas novas lesões	[dd-mm-aaaa]	___/___/_____
37	Status da doença sistêmica ao último retorno: [0 – SED; 1 – Doença estável; 2 – Progressão; 88 – Não se aplica; 99 – Ignorado]		
38	Data em que foi detectada progressão da doença sistêmica	[dd-mm-aaaa]	___/___/_____

39	Data da última QT	[dd-mm-aaaa]	___/___/_____
40	Óbito? [0 – Não; 1 – Doença neurológica; 2 – Tratamento; 4 – Outros; 88 – Não se aplica; 99 – Ignorado]		
41	Data do óbito	dd/mm/aaaa	___/___/_____
42	Data da última informação	dd/mm/aaaa	___/___/_____
43	Status atual [1 – Vivo sem doença; 2 – Vivo com doença; 3 – Óbito; 88 – Não se aplica; 99 – Ignorado]		
<b>Dados técnicos e dosimétricos</b>			
44	Técnica: [1 – VMAT; 2 – Conformacional; 3 - IMRT; 4 – Arco dinâmico; 99 – Ignorado]		
45	V5Gy ( $cm^3$ ):	[Numérico; 999 – Ignorado]	
46	V8Gy ( $cm^3$ ):	[Numérico; 999 – Ignorado]	
47	V10Gy ( $cm^3$ ):	[Numérico; 999 – Ignorado]	
48	V12Gy ( $cm^3$ ):	[Numérico; 999 – Ignorado]	
49	V14Gy ( $cm^3$ ):	[Numérico; 999 – Ignorado]	
50	IC:	[Numérico; 999 – Ignorado]	
51	IH:	[Numérico; 999 – Ignorado]	
52	Dmáx (%):	[Numérico; 999 – Ignorado]	
53	IC_R50:	[Numérico; 999 – Ignorado]	
54	Número de arcos:	[Numérico; 999 – Ignorado]	
55	Arcos com mesa diferente de 0º:	[1 – Sim; 2 – Não; 99 – Ignorado]	
56	Número de arcos com mesa diferente de 0º:	[Numérico; 999 – Ignorado]	
57	Número de isocentros:	[1 – 1; 2 – 2; 3 – 3; 4 – 3; 99 – Ignorado]	

## Evaluation of the correlation between dosimetric, geometric, and technical parameters of radiosurgery planning for multiple brain metastases

André Vinícius de Camargo<sup>1</sup> | Minsong Cao<sup>2</sup> | Diego da Cunha Silveira Alves da Silva<sup>1</sup> | Raphael Leonardo Cunha de Araújo<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brazil

<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, University of California, Los Angeles, CA, USA

<sup>3</sup>Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brazil

<sup>4</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>5</sup>Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil

### Correspondence

André Vinícius de Camargo, Department of Radiation Oncology, Barretos Cancer Hospital, 1331 Antenor Duarte Vilela St, Barretos 14784-400, SP, Brazil.  
Email: andre\_cno@yahoo.com.br

### Abstract

**Purpose:** To evaluate the correlation between dosimetric, geometric, and technical parameters for radiosurgery planning of multiple brain metastasis treatments treated with a linear accelerator with volumetric modulated arc therapy (VMAT) technique.

**Materials and methods:** Data were collected retrospectively from 55 patients who underwent radiosurgery in a single institution from August 2017 to February 2020. Patients presented 4–21 brain metastases were treated with a single fraction with doses between 18 and 20 Gy. Dosimetric variables were collected including V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, conformity index (CI), heterogeneity index (HI), maximum dose (Dmax), and the CI\_R50. Geometric variables including the number of lesions, target volumes, the smallest target volume, the largest target volume, and the distance between the isocenter and the most distant lesion (DIL) and technical variables such as the numbers of total arcs, noncoplanar arcs, and isocenters were collected for analysis.

**Results:** The number of lesions had a moderate positive correlation with V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, HI, Dmax, and with the number of total arcs. The target volumes had a positive medium–high correlation with V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, and moderate positive correlation with HI, Dmax, number of arcs and noncoplanar arcs. The CI and CI\_R50 had a negative correlation with all volumes related to the target: the target volumes, the smallest, and the largest lesion. A positive correlation was observed between the distance of the isocenter and the most DIL with V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, HI, Dmax, and the number of isocenters.

**Conclusion:** It was found that the number of lesions and the target volumes are good predictors of dosimetric indexes of plan evaluation and that the distance between the isocenter and the most DIL harms them.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Association of Physicists in Medicine

## KEYWORDS

dosimetric parameters, geometrics parameters, multiple brain metastases, radiosurgery, technical parameters

## 1 | INTRODUCTION

Stereotactic radiosurgery (SRS) is a noninvasive procedure that uses ionizing radiation to treat intracranial lesions with an ultrahigh dose of radiation delivered in a single fraction of treatment. As a result, the planning and delivery of the dose must be extremely accurate.

The two main commercially available dose delivery methods of SRS are based on either dedicated radiosurgery systems such as Gamma Knife (GK) and Cyber Knife or conventional medical linear accelerators (LINAC) with cone or micro-multileaf collimator (MLC), and image-guided radiotherapy (IGRT).<sup>1,2</sup> One study showed that there are statistically significant differences between treatments with GK and LINAC, and specifically with LINAC, there is also a difference in the plan of dosimetric quality achieved between the treatment planning systems (TPS) (BrainLab Elements, Eclipse® and HyperArc) and between different planners using the same TPS.<sup>3</sup>

Recently, LINAC-based SRS has been gaining more and more interests in the radiosurgery treatment for multiple lesions, because in addition to achieving great results of planning and dose delivery, it is a widely available equipment capable of treating small lesions intracranial and extracranial. Another advantage of LINAC based on SRS is a shorter treatment time.<sup>3</sup>

Many authors look for intrinsic factors of the case such as number of lesions, target volumes, and shapes and characteristics of planning<sup>4,5</sup> that can influence plan evaluation indexes such as the dose that the healthy brain receives, conformity index (CI), and others. There is also a search for an equation that relates these factors to dosimetric parameters, as it already exists for a single lesion.<sup>5</sup>

Recently, studies have focused on the dosimetric and clinical impact of the use of multiple isocenters when treating multiple lesions<sup>7-10</sup> with volumetric modulated arc therapy (VMAT), mainly caused of rotational errors of positioning and image fusion, and how to solve this problem<sup>11</sup> but still with no consensus on the subject.

Thus, this study aims to assess the correlation between dosimetric, geometric, and technical parameters for planning multiple brain metastasis treatments treated with a linear accelerator using the VMAT technique.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

Retrospective plan dosimetric data were collected from 55 patients who underwent radiosurgery at Barretos

Cancer Hospital from August 2017 to February 2020. Patients who presented within 4–21 brain metastases delineated with the aid of a magnetic resonance images (MRIs) were treated in a single fraction with a dose of 18 or 20 Gy. Frameless immobilization system was used for simulation and treatment. Simulation computed tomography (CT) with 1.25 mm of slice thickness was used for all plannings.

All patients were treated on a Varian TrueBeam®<sup>TM</sup> STX Varian Medical Systems linear accelerator with high definition MLC of 120 leafs and planned with Eclipse® TPS (Varian Medical System Inc, version 13.6). The calculation algorithm used was the Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) with a 1.25-mm calculation grid and heterogeneity correction. The plans were optimized by different physicists according to their experience and the needs of each case, but all sought to achieve objectives established by the department of coverage of targets and dose constraints in the organs at risk according to the radiosurgery protocol for brain metastases, as described in the Supporting Information. The beam setup and the number of isocenters were defined by the physicist who planned each case. VMAT (RapidArc®, Varian Medical system, Inc.) treatment technique was used for all cases with a planning target volume (PTV) margin of 1 mm from gross tumor volume (GTV) contour.

Three groups of plan variables, dosimetric, geometric, and technical data, were retrospectively collected. Dosimetric variables included were V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, CI, heterogeneity index (HI), Dmax, and the 50% isodose CI (CI\_R50). The VxGy represents the volume of the "x" Gy dose that the normal brain minus PTV received. The CI was calculated by the ratio between the volume of the prescription isodose and the volume of the PTVs:  $V_{prescription}/V_{PTVs}$ . The HI was calculated as  $D_{2\%} - D_{98\%}/D_{50\%}$ .<sup>12</sup> Dmax is the maximum point dose of the plan, and the CI\_R50 is the ratio between the volume of the 50% isodose line and the volume of the PTV.

In the group of geometric variables were collected data concerning the number of lesions, total target volumes, the smallest and the largest target volumes, and the distance between the isocenter and the most distant lesion (DIL). The distance between the isocenter and the most DIL was determined using the coordinates of the lesion center and its respective isocenter. The calculation was according to Equation (1). In cases where there were more than 1 isocenter, the distance was measured between the isocenter and the most DIL that its arcs treated.

$$d = \sqrt{(X_{Lesion} - X_{Iso})^2 + (Y_{Lesion} - Y_{Iso})^2 + (Z_{Lesion} - Z_{Iso})^2}. \quad (1)$$

Finally, technical variables included were total number of arcs, coplanar or noncoplanar arcs, number of noncoplanar arcs if used, and number of isocenters.

For statistical analysis, Spearman's rank correlation coefficient (CC) was calculated to determine the degree and direction (directly or inversely proportional) of the correlation between the numerical variables of the three groups. This coefficient varies between  $-1$  and  $+1$  in which these two extremes indicate a strong correlation. The negative and positive signs show that the variables are inversely and directly proportional, respectively. The Mann-Whitney test was used to determine whether there was a statistically significant difference between the groups using or not noncoplanar arcs in relation to the dosimetric and geometric variables. The Kruskal-Wallis test was used to analyze variance in categorical variables in relation to dosimetric and geometric variables. It was considered statistically significant when  $p < 0.05$ . All data were collected and managed through the REDCap platform.<sup>13</sup>

Data are available at the request from authors.

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Descriptive statistics

Descriptive analyses of the geometric, dosimetric, and technical variables are summarized in Table 1. Briefly, the mean number of lesions was 6.58, ranging from 4 to 21 lesions. The average volume of the targets was 6.41 cc, but the median was 3.84 cc. The mean DIL was 6.01 cm, and the maximum was 9.3 cm. The average

of the V12 Gy was 12.91 cc, and the maximum was 35.1 cc.

Technical data on the use of coplanar arcs and the number of isocenters are listed in Table 2. It was found that non-coplanar arcs were used in a large fraction of the treatment plans (67.3%), and 4 isocenters were used in one case.

The relationship between the number of lesions and the number of isocenters can be seen in Figure 1.

#### 3.2 | Dosimetric versus geometric variables

The CCs between the dosimetric and geometric variables that had statistical significance ( $p < 0.05$ ) are provided in Table 3. It is possible to notice that there are numerous correlations (strong and weak) between the variables of the two groups.

The number of lesions had a moderate positive correlation with the V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, HI, and Dmax, and it means as bigger the number of lesions, the greater are values of these variables. The target volume had a positive medium-high correlation with the V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, and V14Gy and a moderate positive correlation with the HI and Dmax.

In addition, correlation analyses were performed between the number of lesions and V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, and V14Gy of patients grouped into five groups categorized by the target volumes ( $0 < V \leq 2$ ,  $2 < V \leq 3$ ,  $3 < V \leq 6$ ,  $6 < V \leq 10$ , and  $10 < V \leq 25$  cc). Significant strong positive correlations were found between the number of lesions and V5Gy (CC = 0.645),

TABLE 1 Descriptive statistics of geometric, dosimetric, and technical variables

Variables	Mean	Standard deviation	Median	Minimum	Maximum	
Geometric	Number of lesions	6.58	3.90	5.00	4.00	21.00
	Target volumes (cc)	6.41	6.11	3.84	0.72	22.94
	Smallest target volume (cc)	0.21	0.17	0.15	0.02	0.68
	Largest target volume (cc)	3.10	3.76	1.50	0.17	16.69
	DIL (cm)	6.01	1.50	6.20	1.70	9.30
Dosimetric	V5 Gy (cc)	126.16	118.00	88.80	29.70	772.80
	V8 Gy (cc)	38.23	27.68	29.10	11.70	177.10
	V10 Gy (cc)	21.07	12.08	16.70	7.30	63.80
	V12 Gy (cc)	12.91	6.93	10.40	4.60	35.10
	V14 Gy (cc)	7.85	4.05	6.30	2.80	19.40
	CI	1.20	0.20	1.17	0.91	2.10
	HI	13.53	3.29	13.90	7.00	20.00
	Dmax (%)	118.76	4.65	118.70	109.40	130.10
Technical	R50	8.95	3.12	7.95	4.20	17.65
	Number of arcs	4	2	4	2	8
	Number of noncoplanar arcs	2	1	2	1	4

Abbreviations: CI, conformity index; DIL, distance between the isocenter and the most distant lesion; HI, heterogeneity index.

V8Gy (CC =0.731), and V10Gy (CC =0.683) within the group with a target volumes between  $0 < V \leq 2$  cc and also strong positive correlations between the number of lesions and V5Gy (CC =0.786), V8Gy (CC =0.744), V10Gy (CC =0.777), and V12Gy (CC =0.758) within the group with a target volumes between  $2 < V \leq 3$  cc. The groups were categorized so that each group had approximately 11 patients.

The CI and CI\_R50 had a weak negative correlation with all volumes related to the targets: the target volumes, the smallest, and the largest target. It means that CI and CI\_R50 are inversely proportional to these

variables. The behavior of these volumes in relation to the CI can be seen in the graph in Figure 2. The y-axis is on a logarithmic scale. Note that the trend lines are decreasing, as previously suggested by Stanley et al.<sup>14</sup>

As depicted in Figure 2 and demonstrated in Table 1, there was a case with CI = 2.1. This extreme case corroborates the weak negative correlation obtained that states that the higher the CI, the lower the volume of the targets (0.93 cc). The dose distribution for the four lesions in this particular case is demonstrated in Figure 3. It is possible to observe that the prescription dose exceeds the limits of PTV in all lesions.

The relationship of the V12 Gy and the CI\_R50 with the target volumes is listed in Table 4.

The data in Table 4 are also illustrated in Figure 4. As greater were the targets volume, greater were also the V12Gy, and the reverse occurs with the CI\_R50. As depicted in Figure 4b, an increase in CI\_R50 after 10 cc was found. Due to the small number of cases with volumes greater than 15 cc, it is not possible to conclude what the real trend of the CI\_R50 would be for these volumes. Moreover, the data in Table 4 show that the V12Gy was not always below 10 cc, as several

TABLE 2 Descriptive statistics of technical variables

Variables	Options	Count	Percentage
Noncoplanar arcs?	Yes	37	67.3%
	No	18	32.7%
Number of isocenters	1	42	76.4%
	2	10	18.2%
	3	2	3.6%
	4	1	1.8%

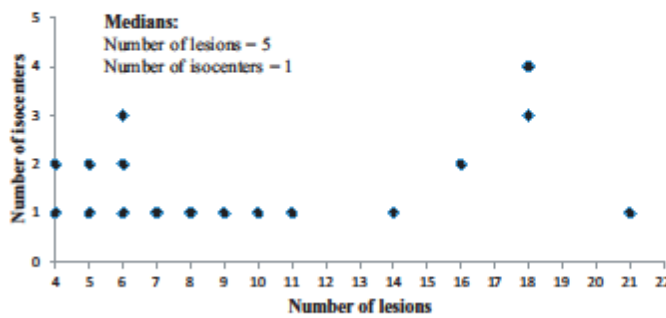


FIGURE 1 Relationship between the number of lesions and the number of isocenters

TABLE 3 Correlation coefficient between geometric and dosimetric variables that had statistical significance ( $p < 0.05$ )

Dosimetric variables	Geometric variables				DIL
	Number of lesions	Target volumes	Smallest target volume	Largest target volume	
V5 Gy	0.586	0.827	-	0.706	0.424
V8 Gy	0.533	0.862	-	0.762	0.393
V10 Gy	0.494	0.866	-	0.783	0.383
V12 Gy	0.469	0.857	-	0.777	0.375
V14 Gy	0.420	0.819	-	0.738	0.341
CI	-	-0.355	-0.371	-0.373	-
HI	0.347	0.325	-	0.289	0.334
Dmax	0.280	0.411	-	0.393	0.313
CI_R50	-	-0.519	-0.549	-0.554	-

Abbreviations: CI, conformity index; DIL, distance between the isocenter and the most distant lesion; HI, heterogeneity index.

authors suggest as an important constraint for normal brain tissue.<sup>15,16</sup>

Finally, a weak positive correlation was found between the distance of the isocenter and the most DIL with V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, HI, and Dmax. This means that the greater the distance, the greater the volumes that the healthy brain receives at certain doses and the greater the heterogeneity of the plan.

### 3.3 | Geometric versus technical variables

The CCs between the geometric and technical variables that had statistical significance are shown in Table 5. The differences between groups that used noncoplanar arc or not and between groups based on number of isocenters in relation to the geometric variables were also demonstrated in Table 5.

The number of lesions had a moderate positive correlation with the number of arcs, which means that more arcs were used in cases where there were more lesions. The volume of the targets also showed a moderate positive correlation with the number of arcs and the number of noncoplanar arcs; that is, the greater the

volume of the targets, the more arcs were used and the greater the number of noncoplanar arcs.

A statistically significant difference between the groups that used or not noncoplanar arc in relation to the target volumes was found. It suggests that the decision to use or not to use noncoplanar arc are related to the target volumes. The median number of lesions and the target volumes of the cases in which it was or was not chosen to use a noncoplanar arc are shown in Table 6, and difference between the two groups was noted. Through it is possible to observe that it was chosen to use noncoplanar arc mainly in cases where there were more lesions and in which the target volumes were greater, and in the latter, it is seen that the volume, when using noncoplanar arc, it is almost twice the volume compared to cases in which a noncoplanar arc was not used.

A point to be observed in Table 5 is that the distance between the isocenter and the most DIL was not correlated with number of arcs, number of noncoplanar arcs, or the fact of using or not noncoplanar arc but only with the number of isocenters. Focusing only on 1 and 2 isocenters, through Table 2, it is possible to conclude that this correlation is inversely proportional, which means that the greater the number of isocenters, the smaller the distance. The number of cases with 3

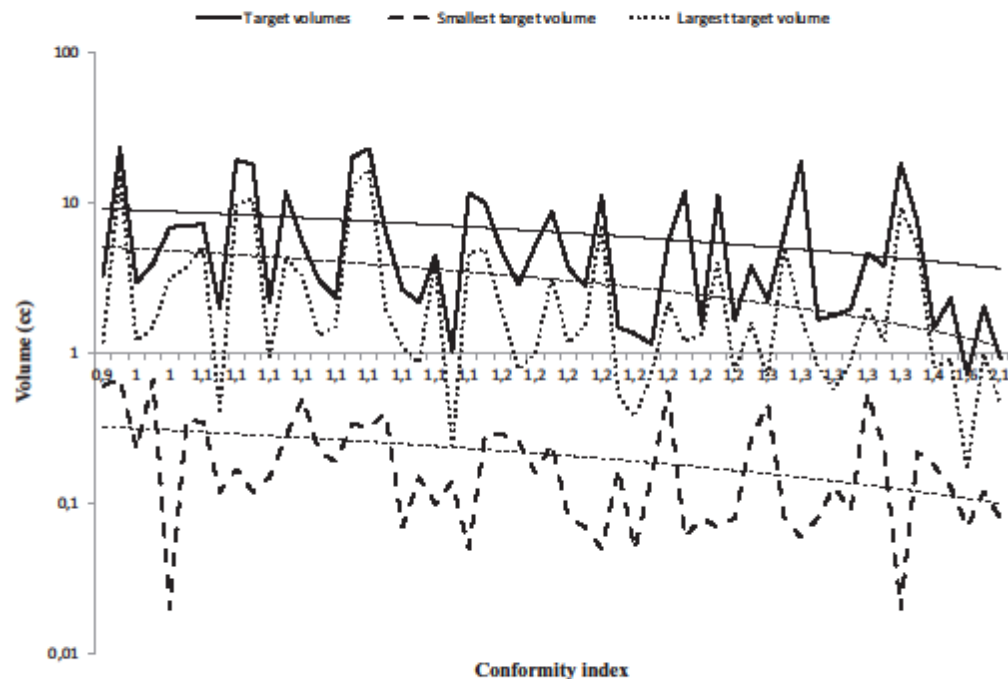


FIGURE 2 Relationship of volumes with the conformity index (CI). The y-axis is on a logarithmic scale

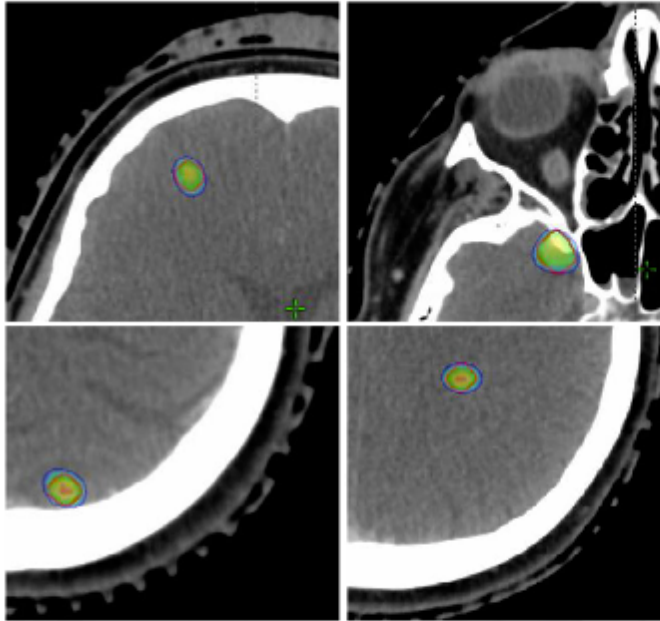


FIGURE 3 Dose distribution in the four lesions in the case with CI = 2.1

TABLE 4 Behavior of the CI\_R50 and the V12 Gy in relation to target volumes

Target volumes (cc)	CI_R50			V12 Gy (cc)		
	Minimum	Median	Maximum	Minimum	Median	Maximum
0 < V ≤ 2	7.9	11.0	17.7	4.6	6.7	8.4
2 < V ≤ 3	5.6	9.4	13.6	6.9	8.9	13.2
3 < V ≤ 6	5.7	7.6	10.2	7.7	12.3	10.2
6 < V ≤ 10	4.6	6.9	8.0	8.6	16.7	22.4
10 < V ≤ 25	4.2	7.3	15.4	8.5	22.6	35.1

and 4 isocenters is very low in relation to the other two, so it may not be representative, even so, we see that there was a case that even using 4 isocenters, the longest distance between one of them and the most DIL was 9.3 cm. This need was due to the high number of injuries, 18, the large target volumes, 18.2 cc, and the distribution of them in the brain that were scattered in all directions.

### 3.4 | Dosimetric versus technical variables

The CCs between the number of arcs and the dosimetric variables obtained statistical significance and are listed in Table 7.

The number of arcs had a weak positive correlation with the V5Gy and the V8Gy. This is justified due to the fact that the number of arcs also increases

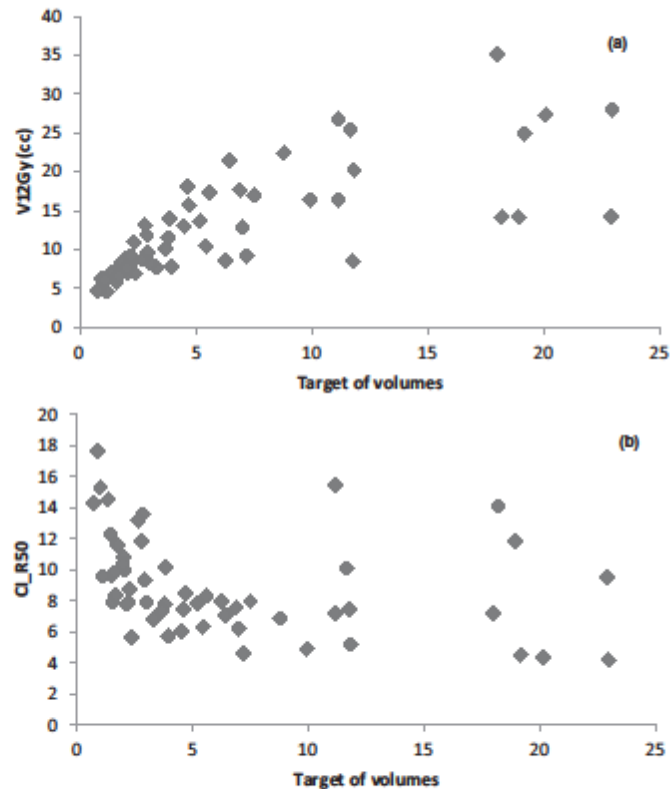
with the number of lesions and with the volume of lesions, as described in Section 3.3. Moreover, it seems more consistent observing the number of lesions, which is the parameter determinant for the use of more arcs, because the greater the number of lesions, the more dispersed they are throughout the brain, thus requiring a larger number of arcs, as detailed in Table 8.

A statistically significant difference was found in whether or not to have a noncoplanar arc for the variables V10Gy, V12Gy, V14Gy, and CI\_R50. This difference can be found in Table 9.

It should be noted that the normal brain volumes that receive 10, 12, and 14 Gy were greater when using noncoplanar arc. However, as shown in Table 8, the median number of lesions and the target volumes were higher in cases using noncoplanar arcs; this demonstrates that it was chosen to use noncoplanar arc mainly in the most complex cases, and so the values of the V10Gy,



**FIGURE 4** Graph a shows the relationship between the target volumes and the V12 Gy. Graph b shows the relationship between the target volumes and the Cl\_R50



V12Gy, and V14Gy were higher. In Section 3.3, it was shown that there is a positive correlation between the target volumes and the number of noncoplanar arcs, corroborating this trend. Therefore, it should not be concluded that the V10Gy, V12Gy, and V14Gy would be larger when using noncoplanar arcs, because in our department, noncoplanar arcs are used when coplanar arcs do not achieve good results, as well as recent studies suggest that noncoplanar arcs can achieve better planning results.<sup>17-21</sup>

Observing the Cl\_R50, it was found that when using noncoplanar arc, its value is lower, exactly what is sought in radiosurgery planning.

#### 4 | DISCUSSION

Regarding the correlation between the number of lesions and volumes (V5Gy, V8Gy,...), considering the greater the number of lesions, more areas of the brain are involved in planning making it more difficult to spare the normal brain. Thus, the worsening heterogeneity of the plan is justified.

The reduced number of isocenters used in planning with VMAT, which at the time of delivery of the dose is an advantage, as it reduces the treatment time, in planning can become a limiting factor, because with multiple injuries, the isocenter can stay away from one or more lesions, thus increasing the field size of the arcs, this, in addition to being able to exceed the mechanical range of the leaves, can force the system to use the thicker collimator leaves, losing spatial resolution, thus making optimization of the plan difficult.

Another difficulty point is the presence of multiple lesions, because two or more targets could be overlapped in the direction of the leaves' movement, creating areas where the leaves would need to be closed but will remain open so as not to collimate one or more injuries (Figure 5). Consequently, the increasing of the number of lesions grows the volume of doses and the heterogeneity of the plan.

The number of lesions also had a moderate positive correlation with the number of arcs. The more lesions there are, more scattered they are, and more complex the case is, thus, greater degrees of freedom are required. However, it does necessarily mean that it is

TABLE 5 Correlation coefficient between geometric and technical variables that had statistical significance ( $p < 0.05$ )

Geometric variables	Technical variables			
	Number of arcs	Noncoplanar arcs?	Number of noncoplanar arcs	Number of isocenters
Number of lesions	0.443	–	–	–
Target volumes	0.285	*	0.412	–
The smallest target volume	–	–	–	–
The largest target volume	–	–	–	–
DIL	–	–	–	b

Abbreviations: DIL, distance between the isocenter and the most distant lesion.

\*There was a difference between the two groups (yes X no) in relation to the geometric variable.

<sup>b</sup>There was a difference between the groups (1, 2, 3, and 4 isocenters) in relation to the geometric variable.

TABLE 6 Variables, number of lesions, and target volumes for cases in which noncoplanar arc was used and for those in which it was not used.

	Noncoplanar arc?	
	Yes	No
	Median	Median
Number of lesions	6.0	4.5
Target volumes (cc)	4.7	2.5

TABLE 7 Correlation coefficient between the number of arcs and the dosimetric variables that had statistical significance ( $p < 0.05$ )

Dosimetric variable	Number of arcs
V5 Gy	0.300
V8 Gy	0.285
V10 Gy	–
V12 Gy	–
V14 Gy	–
CI	–
HI	–
Dmax	–
CI_R50	–

Abbreviations: CI, conformity Index; HI, heterogeneity Index.

necessary to place a very large number of arcs in order for the plan to reach all objectives; as shown in Table 1, eight was the largest number of arcs used.

Regarding the correlation between the target volumes and the dosimetric volumes mentioned above, it is known that the target volumes can be increased in two ways: by increasing the number of lesions, as previously discussed above, or, if the lesions are larger, as the volume of the prescription isodose increasing proportionally to the volume of the lesions, the lower doses isodoses (5, 8, 10, 12, and 14 Gy) also increase affecting

TABLE 8 Number of injuries and target volumes with respect to the number of arcs used

Number of arcs	Frequency	Number of lesions	Target volumes
		Median	Median (cc)
2	6	4.0	2.4
3	10	4.0	2.2
4	19	6.0	5.2
5	9	6.0	1.8
6	6	7.5	9.1
7	1	6.0	2.3
8	4	12.0	9.3

TABLE 9 Dosimetric variables that had a statistically significant difference when using or not using noncoplanar arc ( $p < 0.05$ )

Dosimetric variables	Yes	No
	Median	Median
V5 Gy (cc)	–	–
V8 Gy (cc)	–	–
V10 Gy (cc)	21.00	12.20
V12 Gy (cc)	13.00	7.80
V14 Gy (cc)	7.90	4.90
CI	–	–
HI	–	–
Dmax (%)	–	–
CI_R50	7.82	9.89

Abbreviations: CI, conformity Index; HI, heterogeneity Index.

a greater volume of the healthy brain. Concerning the correlation between the target volumes and the HI and the Dmax, when the volume is increased due to the increase in injuries, the arguments have already been presented. The correlation between these variables was also found by Narayanasamy et al.<sup>4</sup>

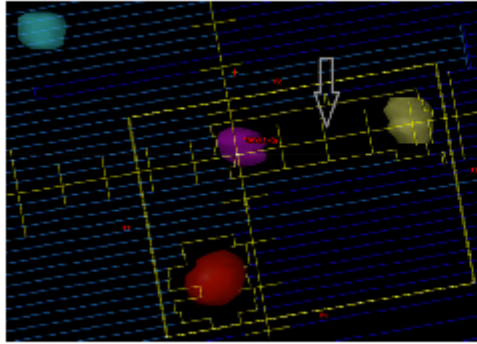


FIGURE 5 Beam's eye view of the multileaf collimator (MLC) of an arc

The volumes of the smallest and largest lesions had the same behavior as the target volumes in relation to the dosimetric variables with which they had a statistically significant correlation; that is, when the volume of the lesions had a positive correlation with some dosimetric variable, the volume of the smallest and the largest lesions also had it, and this also occurred when there was a negative correlation. This is consistent because both the volume of the smallest injury and the volume of the largest injury are contained within the target volumes.

Regarding the correlation between the number of lesions and the dose volumes that the normal brain receives, it is noted that when performing the test including all patients, a moderate correlation was found, and when the patients were grouped, some groups had a strong correlation, and others, with a target volumes greater than 3 cc, did not show a statistically significant correlation. This may have occurred due to the small number of patients in each group and the large difference in target volumes within groups with volumes greater than 3 cc, especially in the 10- to 25-cc group.

The distance between the isocenter and the most DIL behaved exactly like the number of lesions, correlating with the same variables. As previously discussed, when the number of lesions increases, the distance between the isocenter and the lesions increases (because the aim is always to use the smallest possible number of isocenters), and this ends up hampering the optimization, thus harming the healthy brain volumes receiving the specified doses and heterogeneity of planning.

In addition, as it is already known<sup>2,10</sup> that small angulation errors affect the coverage of the PTV and the dose in nearby organs, and the impact of this is greater with the increase in distance; however, the work also showed that the increase in distance infers the difficulty of planning, also impacting the V5Gy, V8Gy, V10Gy, V12Gy, V14Gy, and the heterogeneity of planning. The data also showed that the distance decreases with

the number of isocenters. These results suggest that the maximum distance between the isocenter and all lesions should be limited. For this, from a certain distance, a new isocenter should be used. This can improve planning results and lessen the impact of setup errors and of image fusion on the linear accelerator.

This study has some limitations, such as the plans were carried out by different planners, difference in the prescribed dose and in some patients one or more lesions (with greater volumes) were treated in 3 fractions, but even in these cases, they always had 4 or more lesions that were treated with a single dose. In the case of prescription, a statistical test was applied to check if there was a difference between the dose of 18 and 20 Gy in relation to the geometric, dosimetric, and technical variables, and no statistically significant difference was found. Moreover, it is a retrospective study, and selection bias cannot be ruled out.

The CI, calculated by the department based on the definition of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), has some limitations, and one of them is the dependence on the choice of the prescription isodose.<sup>22</sup> Although the cases of this work were planned by different physicists, they all followed the same coverage objectives defined by the department's protocol (Supporting Information): D95% = 100% for PTVs and D100% = 100% for GTVs. The CI evaluation criteria are also those defined by the RTOG. Thus, it is expected that there will be no major discrepancies between the CI values obtained by the different planners. Even so, a CI = 2.1 was still obtained. By RTOG, if this index is between 2 and 2.5, the protocol violation is considered to be minor.

Anyway, even with these results, a more in-depth study that relates the dosimetric indexes to toxicity should and will be carried out so that, perhaps, new limits may be determined that can be reached in cases of multiple lesions.

## 5 | CONCLUSION

Through the results, it can be concluded that both the number of lesions and the target volumes are good predictors of the heterogeneity of the planning and of the volumes of the doses of 5, 8, 10, 12, and 14 Gy that the healthy brain will receive.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Steiber VW, Bourland JD, Tomé WA, Mehta MP. Gentlemen (and ladies), choose your weapons: Gamma knife vs. linear accelerator radiosurgery. *Technol Cancer Res Treatm*. 2003;2:79-85.

2. Podgorsak EB, Pace GB, Olivier A, Pla M, Souhami L. Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:857-865.
3. Vergalasova I, Liu H, Alonso-Basanta M, et al. Multi-Institutional dosimetric evaluation of modern day stereotactic radiosurgery (SRS) treatment options for multiple brain metastases. *Front Oncol.* 2019;9.
4. Narayanasamy G, Smith A, Van Meter E, McGarry R, Molloy JA. Total target volume is a better predictor of whole brain dose from gamma stereotactic radiosurgery than the number, shape, or location of the lesions. *Med Phys.* 2013;40:091714.
5. Rivers C, Tranquilli M, Prasad S, et al. Impact of the number of metastatic tumors treated by stereotactic radiosurgery on the dose to normal brain: Implications for brain protection. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95:352-358.
6. Bohoudi O, Bruynzeel AM, Lagerwaard FJ, Culpers JP, Slotman BJ, Palacios MA. Isotoxic radiosurgery planning for brain metastases. *Radiother Oncol.* 2016;120:253-257.
7. Prentou G, Pappas EP, Logothetis A, et al. Dosimetric impact of rotational errors on the quality of VMAT-SRS for multiple brain metastases: Comparison between single-and two-isocenter treatment planning techniques. *J Appl Clin Med Phys.* 2020;21:32-44.
8. Roper J, Chanyavanich V, Betzel G, Switchenko J, Dhakaan A. Single-isocenter multiple-target stereotactic radiosurgery: Risk of compromised coverage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:540-546.
9. Selvan KT, Padma G, Revathy MK, Raj NAN, Senthinathan K, Babu PR. Dosimetric effect of rotational setup errors in single-isocenter volumetric-modulated arc therapy of multiple brain metastases. *J Med Phys.* 2019;44:84.
10. Stanhope C, Chang Z, Wang Z, et al. Physics considerations for single-isocenter, volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple intracranial targets. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6:207-213.
11. Chang J. Incorporating the rotational setup uncertainty into the planning target volume margin expansion for the single isocenter for multiple targets technique. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8:475-483.
12. International Commission on Radiation Units and Measurements. *ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy.* Oxford, UK: Oxford University Press; 2010.
13. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42:377-381.
14. Stanley J, Brettman K, Dunscombe P, Spencer DP, Lau H. Evaluation of stereotactic radiosurgery conformity indices for 170 target volumes in patients with brain metastases. *J Appl Clin Med Phys.* 2011;12:245-253.
15. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Wamick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:996-1001.
16. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:419-424.
17. Panel-Raymond V, Ansbacher W, Zavgorodni S, et al. Coplanar versus noncoplanar intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) treatment planning for fronto-temporal high-grade glioma. *J Appl Clin Med Phys.* 2012;13:44-53.
18. Smyth G, Evans PM, Bamber JC, et al. Non-coplanar trajectories to improve organ at risk sparing in volumetric modulated arc therapy for primary brain tumors. *Radiother Oncol.* 2016;121:124-131.
19. Uto M, Mizowaki T, Ogura K, Hiraoka M. Non-coplanar volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for cranio-pharyngeal gliomas reduces radiation doses to the bilateral hippocampus: a planning study comparing dynamic conformal arc therapy, coplanar VMAT, and non-coplanar VMAT. *Radiat Oncol.* 2016;11:1-8.
20. Gayen S, Kombathula SH, Manna S, Varshney S, Pareek P. Dosimetric comparison of coplanar and non-coplanar volumetric-modulated arc therapy in head and neck cancer treated with radiotherapy. *Radiat Oncol J.* 2020;38:138.
21. Smyth G, Evans PM, Bamber JC, Bedford JL. Recent developments in non-coplanar radiotherapy. *Br J Radiol.* 2019;92:20180908.
22. Feuvret L, Noël G, Mazon JJ, Bey P. Conformity Index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:333-342.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** de Camargo AV, Cao M, da Silva DCSA, de Araújo RLC. Evaluation of the correlation between dosimetric, geometric, and technical parameters of radiosurgery planning for multiple brain metastases. *J Appl Clin Med Phys.* 2021;22:83–92. <https://doi.org/10.1002/acm2.13326>