



Como a dose absorvida no CTV é afetada pela margem de PTV e pelo protocolo de imagens em radioterapia externa de câncer de próstata

Castro^aC., Fortes^aS. S., Gonçalves^aF. R., Silveira^aT. B., Santos^aM. T. C.

^aInstituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva, 20.230-130, Praça da Cruz Vermelha, 23, Centro, Rio de Janeiro - RJ

carolinecastro@live.com

RESUMO

Este estudo teve por objetivo investigar o impacto de diferentes margens de PTV na cobertura do CTV dependendo da técnica de IGRT utilizada. Foram utilizadas 155 imagens de CBCT de 8 pacientes com neoplasia de próstata, tratados com radioterapia de técnica modulada, dose prescrita de 7400 cGy em 37 aplicações, para estimar a dose acumulada no CTV em dois cenários: utilizando imagens planares e parâmetros ósseos ou utilizando CBCT baseado na localização da próstata para verificação correta do posicionamento do paciente. Para cada cenário foram comparadas margens de PTV de 6 mm isotrópica e margem de 8 mm, exceto na direção posterior, que foi de 6 mm. Não houve diferença estatística significativa para as diferentes técnicas empregadas no caso de margem de 8 mm em V95%. Para margens de 6 mm houve diferença significativa de V100% e V95% entre as técnicas. Neste estudo, o uso de CBCT aprimorou a cobertura do CTV. Os resultados apontam que o uso de CBCT possibilita a redução de margens de PTV garantindo a cobertura do CTV.

Palavras-chave: Radioterapia, Neoplasias da Próstata, Tomografia computadorizada de feixe cônico.

ABSTRACT

This study had the purpose to assess the impact of two PTV margins on CTV coverage depending on which IGRT is used. 155 CBCT images from 8 patients, undergoing intensity modulated radiation therapy for prostatic cancer, prescribed dose of 7400 cGy in 37 fractions, were used to estimate the accumulated dose on the CTV upon two scenarios: using planar images based on bony parameters or using CBCT based on prostate location to properly verify patient's setup. For each scenario PTV margins of 6 mm isotropic and margins of 8 mm in all directions except for 6 mm posterior were compared. No significant difference was found between IGRT using CBCT or planar images for PTV margins of 8 mm on V95%. On the case of PTV margins of 6 mm significant difference was found on V100% and V95%, suggesting CBCT superiority when compared with planar images. The results indicate that the use of CBCT enables to shrink PTV margins preserving CTV coverage.

Keywords: Radiotherapy, Prostatic, Cone-beam computed tomography.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o segundo mais incidente em homens no Brasil, desconsiderando-se tumores de pele não-melanoma, esta neoplasia ocupa a primeira posição em todas as regiões do Brasil [1]. A radioterapia consiste em uma modalidade de tratamento oncológico que desempenha um importante papel no tratamento do câncer da próstata. A próstata pode sofrer variações em seu tamanho, forma e posição interfração e até mesmo intrafração [2,3]. Desta maneira, estimar as margens adequadas do volume alvo de planejamento (PTV, do inglês *Planning Target Volume*) para assegurar uma adequada cobertura do volume clínico de tratamento (CTV, do inglês *Clinical Target Volume*) é desafiador.

Nos últimos anos, técnicas moduladas de radioterapia tem se tornado padrão no tratamento da próstata. Estas possibilitam o escalonamento da dose. Irradiar o volume alvo com precisão é fundamental, pois as altas doses, quando distribuídas aos órgãos em risco (OAR, *organ at risk*), podem produzir taxas de toxicidades inaceitáveis. A fim de conferir a adequada irradiação do volume alvo, diferentes recursos de aquisição de imagem *on board* têm sido utilizados.

Diversas técnicas de conferência de posicionamento podem ser empregadas na radioterapia guiada por imagem (IGRT, do inglês *Image Guided Radiotherapy*) em tratamentos de neoplasias de próstata. Imagens planares utilizando o próprio feixe de tratamento de megavoltagem (MV) ou outras fontes de raios-X menos energéticos com quilovoltagem (kV), tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética (RM) são exemplos de modalidades de IGRT. Após a aquisição das imagens, sempre que necessário, ajustes posicionais são aplicados para garantir o alinhamento entre o volume alvo e o feixe terapêutico. É desejável que a estrutura de interesse possa ser visualizada nas imagens de IGRT para que o posicionamento e entrega da dose sejam adequados ao paciente. Nas modalidades de IGRT em que a visualização da próstata não seja possível, o uso de marcadores fiduciais implantados no volume alvo pode aumentar a eficácia do reposicionamento do paciente. Contudo, a implantação dos fiduciais é invasiva e existe uma pequena possibilidade de os implantes migrarem [4,5]. Neste contexto, a técnica de tomografia por feixe cônico (CBCT) revela-se muito útil, por se tratar de um equipamento acoplado ao aparelho de tratamento e permitir uma visualização com bom contraste de tecidos moles.

O tipo e a frequência de IGRT adotada pode proporcionar uma redução da margem do PTV em radioterapia de próstata. Isso pode significar redução na dose em órgãos em risco (OARs) e tecidos saudáveis em geral. Por outro lado, reduzir a margem pode comprometer a cobertura do CTV pela dose adequada.

Ao avaliar retrospectivamente a dose acumulada para 8 (oito) pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia, este estudo investigou, para duas diferentes margens de PTV, se a estratégia de reposicionamento foi determinante na cobertura do volume alvo com dose terapêutica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Seleção de Pacientes

Os pacientes selecionados para este estudo possuíam diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, sem evidências de comprometimento de linfonodos pélvicos. Ao todo, foram utilizados dados de oito pacientes submetidos à radioterapia de feixe externo, com técnica modulada. Todos os pacientes foram irradiados no Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), entre 2015 e 2016

2.2. Simulação

Com o objetivo de manter-se a reprodutibilidade dos volumes de reto e bexiga e, conseqüentemente, minimizar a variação no posicionamento interfração da próstata, os pacientes foram orientados a respeitar uma dieta para preservar o reto vazio e evitar ou diminuir diarreia, além de manter a bexiga cheia (beber quatro copos de água trinta minutos antes do tratamento) desde a simulação até o fim do tratamento.

As imagens tomográficas para planejamento foram adquiridas em um equipamento Brilliance CT Big Bore (Philips Healthcare, Bothell, WA). Todos os pacientes seguiram o mesmo protocolo: posição supino, cabeça primeiro, com acessórios de conforto para a cabeça e pés, braço ao longo do corpo e antebraço sobre o tórax, segurando uma argola (para evitar que o membro ficasse no campo de tratamento). A técnica de aquisição foi helicoidal e os cortes com espessura de três milímetros.

Marcadores radiopacos foram colocados na região pélvica para serem utilizados como origem da imagem DICOM e facilitar o posicionamento do paciente durante o tratamento.

2.3. Delineamento e planejamento

Tanto o delineamento dos volumes de interesse quanto o planejamento dos tratamentos foram realizados com o sistema Eclipse v13.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, California).

O delineamento do CTV e OARs seguiu as recomendações do RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) 2012. Foram criadas duas margens diferentes de PTV: a primeira foi isotrópica de 6 mm e a segunda de 8 mm, exceto para a região posterior, que foi de 6 mm. Esta é uma margem frequentemente utilizada em instituições ao redor do mundo[6,7]. A prescrição da dose foi de 7400 cGy em 37 aplicações diárias de 200 cGy.

Todos os pacientes foram planejados com técnica modulada com 5 ou 7 campos e um paciente com técnica de arcoterapia. As energias utilizadas nos feixes de tratamento foram de 6 MV para 5 pacientes e 10 MV para os demais. Não houve correção para a heterogeneidade dos tecidos no cálculo da dose absorvida. Em todos os planos o CTV foi coberto com, no mínimo, 100 % da dose de prescrição. Os critérios de aceitação para OAR seguiram as recomendações do QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) 2010. Para o reto as métricas são V_{50Gy} , V_{60Gy} , V_{65Gy} , V_{70Gy} e V_{75Gy} . Para a bexiga as métricas são V_{80Gy} , V_{75Gy} , V_{70Gy} , e V_{65Gy} .

2.4. Aplicação do tratamento e delineamento nas imagens de CBCT

Os pacientes foram tratados em um acelerador linear Trilogy (Varian medical Systems, Palo Alto, Califórnia). Para posicionar os pacientes no isocentro planejado para tratamento, marcações foram feitas na pele destes e alinhadas com os *lasers* da sala de tratamento. Em seguida foram adquiridas imagens de CBCT, realizadas no modo para pelve, voltagem de 125 kV, 80 mAs (miliampère vezes segundo), no tempo de 13 ms (milisegundos), técnica de *full scan* com filtro *half-fan bowtie*.

As imagens foram acessadas posteriormente e, em cada CBCT, foram delineados os volumes de reto, bexiga e CTV baseados na anatomia do momento da aquisição. Os contornos de cada paciente foram determinados pelo mesmo médico para prevenir variações intraobservador.

2.5. Técnicas de reposicionamento e estimativa de dose nas imagens pré-tratamento

As imagens de CBCT foram fundidas manualmente, uma a uma, à imagem de CT de planejamento. Para cada margem de PTV estudada, 8/6 mm e 6 mm, as imagens de CBCT foram fundidas às CTs de planejamento segundo duas diferentes estratégias. Em ambas, foram corrigidas apenas translações. Em uma das estratégias, que utilizou imagens volumétricas para reposicionamento, o volume da próstata foi usado como referência. O volume da próstata em cada CBCT foi superposto ao volume da próstata na CT de planejamento objetivando prover o melhor ajuste. Na outra estratégia, a partir das CBCTs e das CTs, foram gerados um par de imagens planares. Estas imagens são as DRRs (do inglês, *digital reconstructed radiography*). Foram produzidas uma imagem ântero-posterior e outra latero-lateral. O registro de imagens, quando imagens bidimensionais foram usadas, foi feito baseado em parâmetros ósseos, com foco na sínfise púbica.

Os planos de tratamento originais foram transferidos e a dose foi reconstruída sobre cada CBCT de cada paciente (média de 19 imagens por paciente, variando entre 8 e 32). O plano foi recalculado mantendo todos os parâmetros originais como angulação de *gantry*, colimador e número de unidades monitoras (UM). As doses foram calculadas para cada estratégia de reposicionamento e margem de PTV em todos os CBCT dos pacientes. Foram gerados histogramas dose-volume (DVH, do inglês *dose-volume histogram*), as informações obtidas pelo DVH foram exportadas para possibilitar comparações com a CT de planejamento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, a partir dos dados coletados pelo DVH, foi feita uma análise do volume de CTV recebendo 100 % e 95 % da dose prescrita, para cada paciente, com os respectivos desvios. A tabela 1 apresenta os valores encontrados considerando a técnica de reposicionamento e a margem de PTV utilizada.

Tabela 1: Volume do CTV recebendo 100% e 95% da dose de prescrição, em média, por paciente. O volume planejado foi de 100% para todos os pacientes.

Paciente		V100% (%)		V95% (%)	
		PTV 6mm (desvio)	PTV 8mm (desvio)	PTV 6mm (desvio)	PTV 8mm (desvio)
1	CBCT	97 (5)	98 (5)	100 (1)	99,8 (0,6)
	Planar	92 (7)	94 (6)	97 (6)	98 (3)
2	CBCT	100,0 (0,4)	100 (0,05)	100 (0,002)	100
	Planar	99 (1)	99 (1)	99,3 (0,8)	99,3 (0,8)
3	CBCT	97 (3)	98 (2)	99 (2)	99 (1)
	Planar	90 (10)	95 (7)	94 (8)	97 (5)
4	CBCT	99,9 (0,2)	99,8 (0,3)	100 (0,003)	100 (0,005)
	Planar	99 (1)	98 (1)	99,9 (0,2)	99,9 (0,2)
5	CBCT	99 (1)	99 (1)	99,9 (0,3)	99,9 (0,2)
	Planar	93 (6)	95 (5)	97 (3)	98 (2)
6	CBCT	98 (3)	99 (2)	99 (2)	100 (1)
	Planar	98 (3)	99 (1)	99 (2)	99,6 (0,7)
7	CBCT	98 (2)	99,2 (0,8)	99,3 (0,7)	99,8 (0,3)
	Planar	99 (1)	99,2 (0,8)	99,6 (0,6)	99,8 (0,4)
8	CBCT	99,0 (0,5)	99,9 (0,2)	99,9 (0,1)	99,98 (0,05)
	Planar	94 (5)	95 (4)	97 (3)	97 (3)

Os pacientes 1, 3, 5 e 8 apresentaram cobertura entre 90-94% para o PTV de 6 mm e imagens planares, com desvios entre 5 e 10%, enquanto que o volume de CTV recebendo 100% da dose prescrita foi de pelo menos 98% com desvio máximo de 3% para todas as técnicas avaliadas para os pacientes 2, 4, 6 e 7. Ao analisar as imagens diárias dos pacientes 1 e 3 (não apresentadas neste trabalho), observou-se que em um dos dias do tratamento o reto estava muito dilatado, preenchido por gases. Isso fez com que a próstata ficasse mais anteriorizada do que no planejamento. A CBCT apresentou uma maior porcentagem de CTV recebendo a dose de prescrição, ainda assim, houve dificuldade em sobrepor os volumes, especialmente nesse dia. Um problema parecido ocorreu com o paciente 8: na imagem de planejamento o reto estava com um volume maior do que em todos os dias de tratamento, portanto a próstata estava sempre mais posterior com relação à anatomia óssea do paciente durante as aplicações. O paciente 5 teve alterações consideráveis na forma e posicionamento do CTV com relação aos ossos. Os demais pacientes não apresentaram movimentação relevante da próstata interfração. Isto pode ser verificado

pela pequena diferença na cobertura utilizando a mesma técnica de reposicionamento com margens distintas. A tabela 1 mostrou que houve melhora significativa na cobertura do CTV quando a estratégia utilizada foi o CBCT principalmente em margens de PTV de 6 mm.

Muitos autores assumem que a margem de PTV deve prover uma cobertura tal que 99% do volume do CTV receba ao menos 95% da dose de prescrição [8,9]. O uso de CBCT aprimorou a cobertura do CTV. Ainda assim, em 50% dos pacientes a cobertura foi considerada adequada na fusão por imagens ortogonais. Para os pacientes que não atingiram esta métrica, o percentual médio de V95% foi 96,3% para margens de 6 mm e 97,5% para margem 8/6 mm.

As diferenças da fração de volume de CTV coberta com pelo menos 100% da dose prescrita (figura 1) e com pelo menos 95% da dose prescrita (figura 2) estão apresentadas graficamente. Para margem de 6 mm, houve discrepância entre reposicionamento por CBCT e por parâmetros ósseos no volume de CTV englobado pela dose de prescrição. O percentual do CTV recebendo a dose prescrita foi de $95\% \pm 1\%$ quando o reposicionamento foi feito por parâmetros ósseos e $98,6\% \pm 0,4\%$ quando CBCT foi usada ($p = 0,03$). Para a margem de PTV de 8/6 mm, os valores foram respectivamente $96,8\% \pm 0,8\%$ e $99,3\% \pm 0,2\%$ ($p = 0,01$), para o uso de imagens planares e CBCT. Em ambas as margens avaliadas neste estudo, o uso de CBCT aprimorou a cobertura do volume alvo.

Analisando a fração do CTV que recebeu ao menos 95% da dose prescrita, também houve variação estatisticamente relevante em ambas as margens e técnicas de reposicionamento. Para PTV de 6 mm foram encontrados $97,9\% \pm 0,7\%$ e $99,6\% \pm 0,2\%$, para fusão planar e CBCT ($p = 0,02$), respectivamente. Para PTV 8/6 mm, os valores foram $98,6\% \pm 0,4\%$ e $99,80\% \pm 0,08\%$ ($p = 0,02$).

Figura 1: Gráfico do volume de CTV que recebe pelo menos 100% da dose de prescrição.

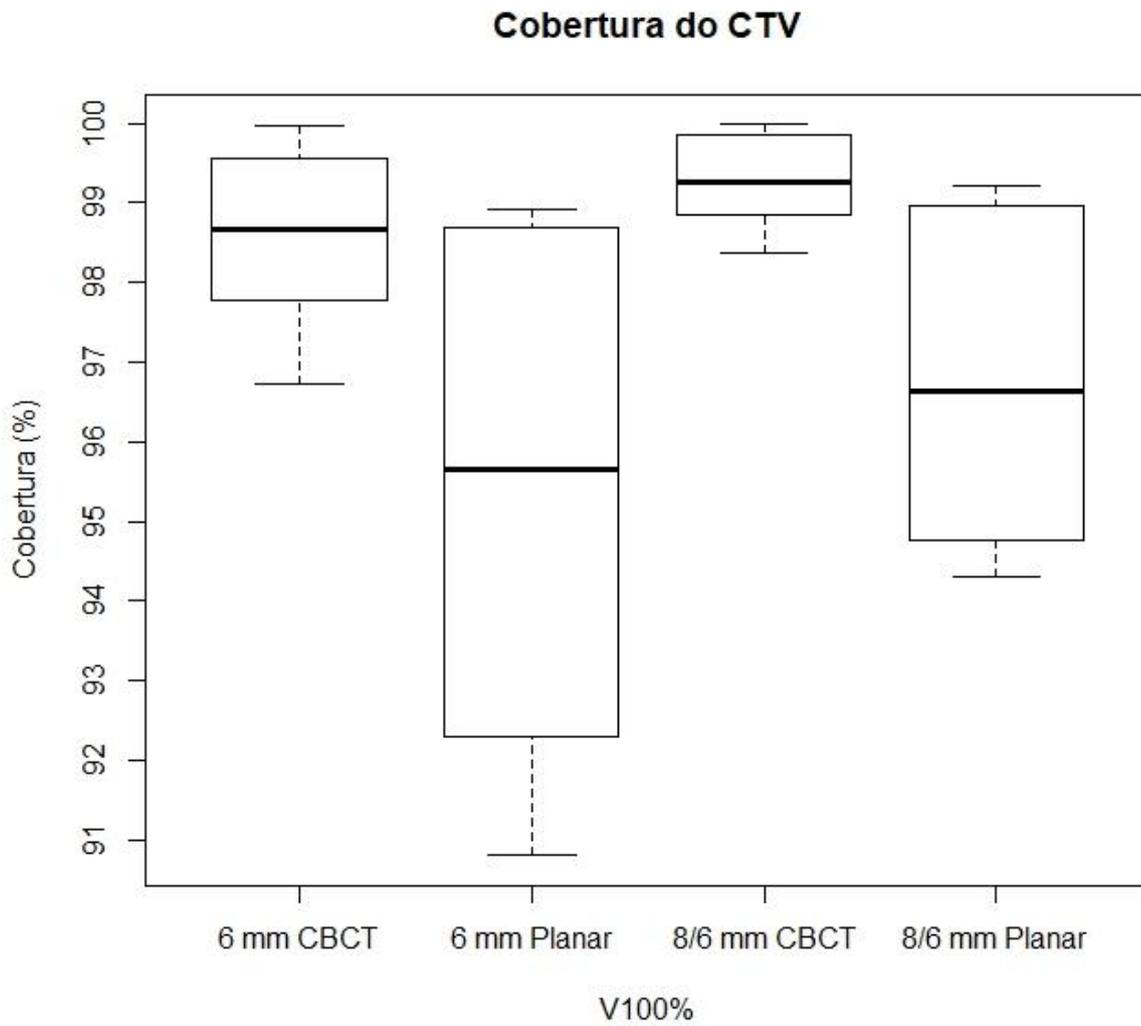
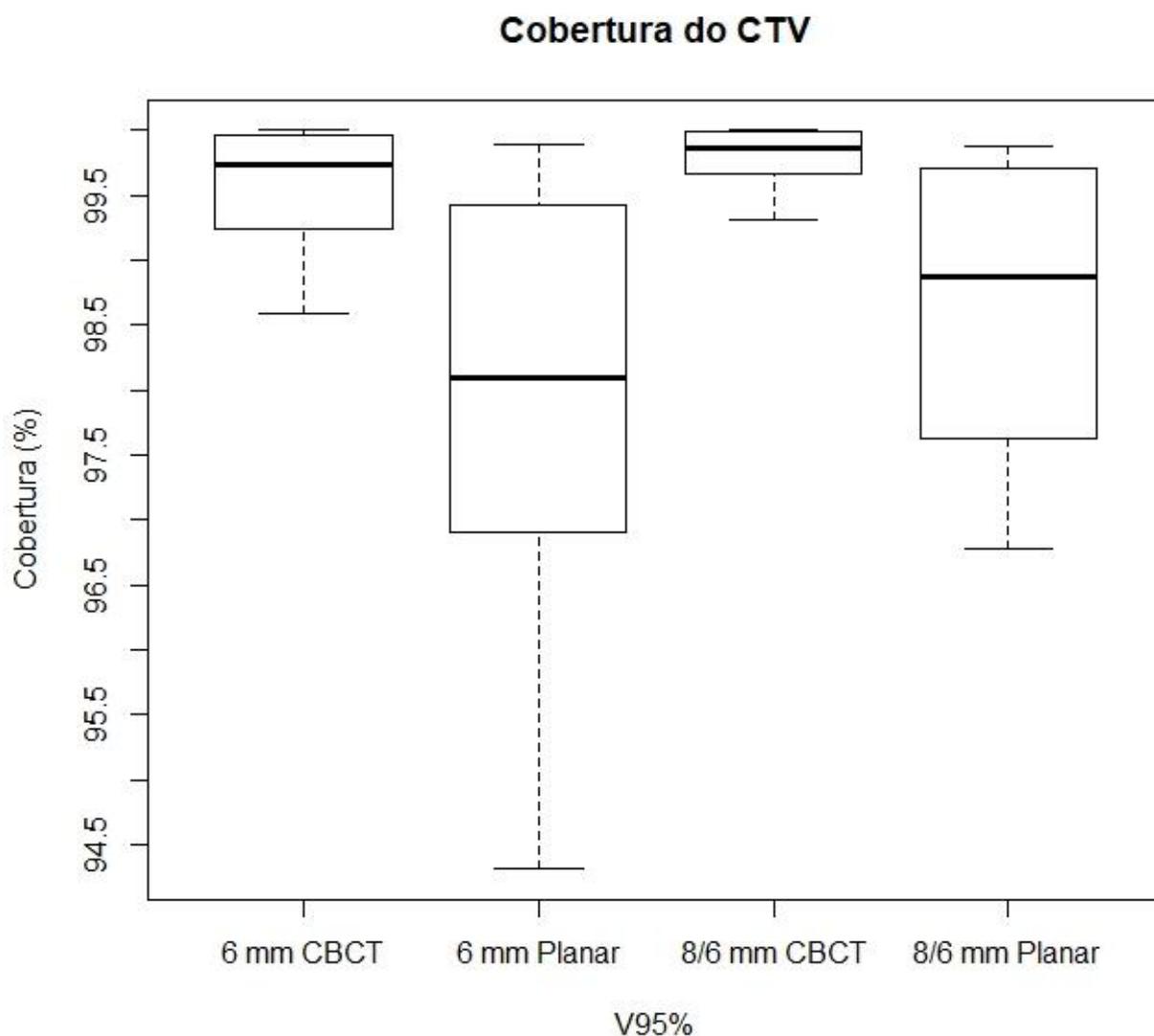


Figura 2: Gráfico do volume de CTV que recebe pelo menos 95% da dose de prescrição.

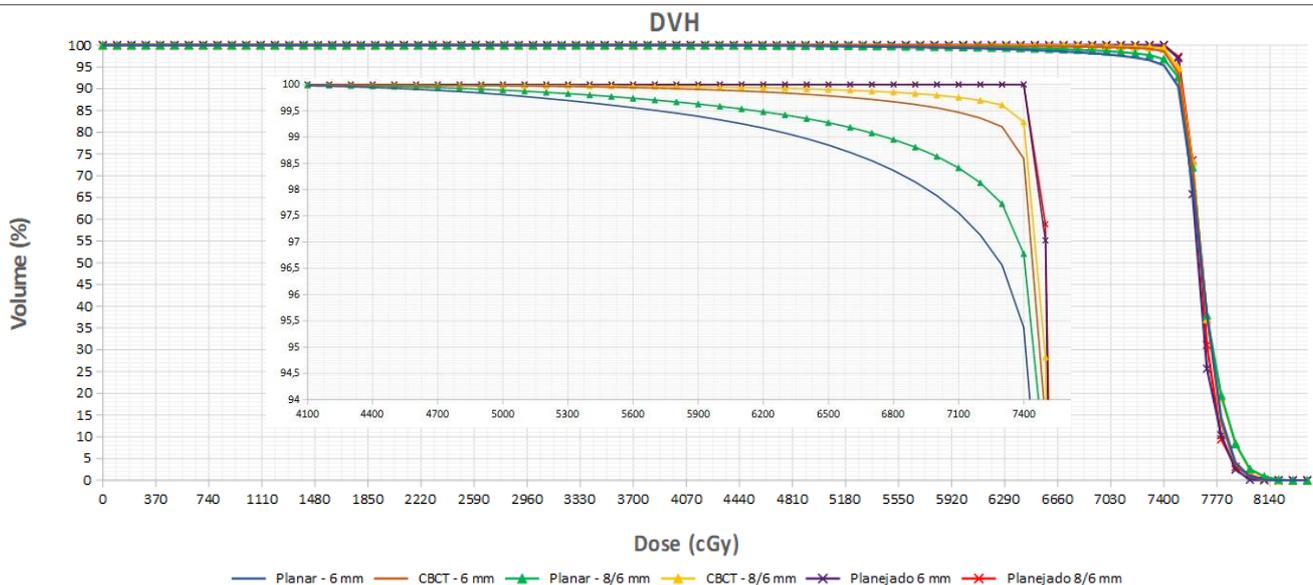


Neste estudo,

CBCT aprimorou cobertura do CTV quando comparado com imagens planares. Estes resultados podem ser visualizados nas figuras 1 e 2, que traduzem o volume de CTV coberto pela dose de prescrição e por 95 % da dose de prescrição, para as duas margens de PTV analisadas e para as técnicas de reposicionamento.

Curvas de HDV médio para o CTV para todos os pacientes está compilado na figura 3. Nele é possível perceber que a cobertura do CTV é comprometida com o reposicionamento por parâmetros ósseos para ambas as margens analisadas, sendo pior para a margem de 6 mm com fusão por imagens ortogonais.

Figura 3: Histograma dose-volume com o valor médio de cobertura do alvo separado por técnicas de reposicionamento e margens de PTV.



Resultados desta investigação demonstraram uma degradação na cobertura do CTV sobretudo para margens de 6 mm. Resultados semelhantes foram encontrados por Rijkhorst et al. [10], que avaliaram os efeitos de redução de margem com estratégias de reposicionamento baseadas apenas em movimentos de translação e, adicionalmente, considerando translação e rotação. Estes autores concluíram que, para margens menores (4 mm), a correção utilizando apenas translação não é suficiente. No entanto, para margens de PTV maiores ou iguais a 7 mm, a correção apenas translacional provê uma cobertura adequada do CTV. Esses resultados indicam que poderia haver um aprimoramento na cobertura mesmo de imagens planares, com mais esse grau de liberdade.

Hirose et al. [6] investigaram diversas técnicas de reposicionamento do paciente. São elas: marcação na pele; parâmetros ósseos; correção *offline* utilizando o centro de massa da próstata da

média dos CBCTs de frações prévias até a quarta aplicação; e correção *online* utilizando o centro de massa da próstata do dia como referência. Entretanto, não foram observadas diferenças dosimétricas no CTV para as duas margens de PTV investigadas pelos autores (5 mm isotrópica e 8 mm isotrópica, exceto para a região posterior, com 5 mm). Contudo, os autores consideraram apenas variações translacionais para cada técnica e as métricas utilizadas para avaliar a cobertura não foram muito claras.

Chung et al. [11] avaliaram fusão por CBCT associada à fiduciais e fusão por imagens planares ortogonais. Neste estudo a margem para fusão por parâmetros ósseos foi cerca de três vezes maior do que a fusão por fiduciais (1 cm isotrópica, exceto 5 mm posteriormente contra 2-3 mm, respectivamente). Ainda assim, os resultados demonstraram diferenças relevantes para D100%, indicando que o uso de CBCT aprimorou a dose distribuída no volume alvo. Contrariando este estudo, Tondel et al. [12] compararam CBCT diário com kV semanal e não encontraram relevância estatística para a dose média no CTV em ambas as margens analisadas. Todavia, a margem para fusão por parâmetro ósseo foi 1,5 cm, mais que duas vezes maior que a margem utilizada para o CBCT, de 7 mm. O estudo fez uma análise de custo-efetividade de se investir em tecnologias mais caras para reduzir as margens em busca de menores toxicidades nos OARs, não sendo encontradas diferenças neste aspecto pelos autores.

Segundo a análise de estimativa de margens de PTV feita em diversos trabalhos [8,9,13], uma margem ideal, levando em conta as incertezas sistemáticas e aleatórias, deve assegurar que 99% da população de pacientes tenham o CTV coberto por pelo menos 95% da dose prescrita. Neste estudo apenas o uso de CBCT garantiu estes critérios. Mas os resultados sugerem que, na média, a fusão planar utilizando margens de 8/6 mm apresenta cobertura razoavelmente adequada ($V_{95\%} = 98,6\%$).

Existe uma diversidade de dados reportados na literatura. Expressar dados similares de diversas maneiras dificulta a comparação entre os resultados apresentados entre diferentes investigações [6,10,11,14], . Alguns estudos avaliaram técnicas de reposicionamento diferentes, mas normalmente a margem de PTV para a fusão por parâmetros ósseos é maior do que a margem para o CBCT [6,10,11]. A comparação utilizando margens diferentes para cada cenário prejudica a avaliação da real melhoria em cobertura que o CBCT pode proporcionar.

4. CONCLUSÕES

Resultados desta investigação mostraram que o reposicionamento baseado em CBCT aprimorou a cobertura do CTV em radioterapia do câncer de próstata. É recomendado que, cada centro, ao considerar reduzir suas margens de PTV, deve conduzir uma investigação levando em consideração seus protocolos de imagem.

Atenção é requerida ao fazer uso de margens menores visando a redução de toxicidade em OAR. Deve-se realizar após um estudo institucional contemplando, entre outros fatores, o protocolo de imagens adotado, sendo fundamental estabelecer a modalidade e a frequência das imagens adquiridas. Este estudo investigou, para diferentes margens e protocolos de imagem, como a dose entregue no CTV pode ser afetada.

O uso de CBCT se mostrou eficiente em garantir a dose entregue ao CTV tanto para margens de 8/6 mm quanto para 6 mm. Reposicionamento baseado em parâmetros ósseos, garantiu cobertura adequada do CTV em metade dos pacientes analisados, para ambas as margens. Para a margem de 8/6 mm, o volume de 99% do CTV recebendo 95% da dose prescrita está dentro da margem de erro.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho usou dados, equipamentos e softwares disponibilizados pelo Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva.

REFERÊNCIAS

- [1] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, Rio de Janeiro: INCA, 2019.120p.
- [2] STIJN W.T.P.J. et al. Changes in Prostate Shape and Volume and Their Implications for Radiotherapy After Introduction of Endorectal Balloon as Determined by MRI at 3T, **International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics**, v. 73, 2009, p.1446-1453.
- [3] JAMES M. B. et al Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers, **International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics**, v. 31, 2009, p.113-118.
- [4] DELOUYA G. et al Migration of intraprostatic fiducial markers and its influence on the matching quality in external beam radiation therapy for prostate cancer, **Radiotherapy and Oncology**, v. 96, 2010, p. 43-47.
- [5] ARIYARATNE H. et al Image-guided radiotherapy for prostate cancer with cone beam CT: dosimetric effects of imaging frequency and PTV margin, **Radiotherapy and Oncology**, v. 121, 2016, p. 103-108.
- [6] HIROSE, Y. et al Evaluation of set-up error corrections on dose-volume metrics in prostate IMRT using CBCT images, **Journal of Radiation Research**, v. 55, 2014, p. 966-975.

- [7] KUPELIAN A. P. et al Impact of image guidance on evaluation on outcomes after external beam radiotherapy for localized prostate cancer, **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 70, 2008, p. 1146-1150.
- [8] MZENDA B. et al Determination of targeting volumes in radiotherapy and the implications of technological advances: a literature review, **J Radioth Pract**, v. 8, 2009, p. 246-251.
- [9] STROOM J. C. et al Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability, **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 43, 1999, p. 905-919.
- [10] RIJKHORST E-J. et al Strategies for online organ motion correction for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: prostate, rectum, and bladder dose effects, **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 75, 200, p. 1254-1260.
- [11] CHUNG H. T. et al Dose image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole-pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT, **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 73, 200, p. 53-60.
- [12] TONDEL H. et al Radiotherapy for prostate cancer – Does daily image guidance with tighter margins improve patient reported outcomes compared to weekly orthogonal verified irradiation? Results from a randomized controlled trial, **Radiotherapy and Oncology**, v. 126, 2018, p. 229-235.
- [13] VAN HERK M., REMEIJER P., LEBESQUE J. V. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation, **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 52, 2002, p 1407-1422.
- [14] OST P. et al A comparison of the acute toxicity profile between two-dimensional and three-dimensional image-guided radiotherapy for postoperative prostate cancer, **Clinical Oncology**, v. 23, 2011, p. 344-349.