

MINISTÉRIO DA SAÚDE



COORDENAÇÃO DE ENSINO
RESIDÊNCIA EM FÍSICA MÉDICA/FÍSICA MÉDICA - RADIOTERAPIA

RITA DE CÁSSIA POLITO VITA ALESSIO

ESTUDO DA IRRADIAÇÃO TOTAL DA MEDULA ÓSSEA TMI UTILIZANDO A
TÉCNICA ARCO VOLUMÉTRICA MODULADA VMAT

Rio de Janeiro
2018

RITA DE CÁSSIA POLITO VITA ALESSIO

ESTUDO DA IRRADIAÇÃO TOTAL DA MEDULA ÓSSEA TMI UTILIZANDO A
TÉCNICA ARCO VOLUMÉTRICA MODULADA VMAT

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão
da Física Médica em Radioterapia.

Orientador: Leonardo Peres da Silva

Rio de Janeiro
2018

Estudo da Irradiação Total da Medula Óssea TMI Utilizando a Técnica Arco Volumétrica Modulada VMAT

Rita Alessio, Claudio Viegas, Saulo Fortes, Diogo Valente, Leonardo Peres.

Introdução

A irradiação de corpo inteiro (TBI) é utilizada para duas finalidades. A primeira é utilizada para suprimir o sistema imunológico do paciente, evitando assim a rejeição da medula óssea do doador. E a segunda para erradicar células anormais que escapam de outras terapias, como cirurgia, quimioterapia ou irradiação local, que permanecem escondidas no organismo e podem voltar a crescer mais tarde. Desta forma, o TBI possibilita que as células da medula doadora sejam capazes de repovoar com sucesso completamente a medula óssea. Aumentar a dose de prescrição do TBI resultou em uma melhor taxa de sobrevivência, mas as mortes por toxicidade foram mais frequentes, porque grandes volumes de tecido normal são irradiados, como por exemplo os pulmões [1].

As técnicas convencionais de TBI são realizadas com campos paralelos opostos: campos laterais (LAT) ou anterior-posterior / posterior-anterior (AP / PA) [2]. Essas técnicas possuem dificuldades em produzir distribuições de dose uniformes porque a espessura e a composição do tecido mudam em todo o corpo [3]. O TBI é utilizado no tratamento da anemia aplástica (para evitar a rejeição da medula doadora), β -Talassemia, leucemia mielóide crônica, leucemias mieloides agudas e linfoblásticas, linfoma não-Hodgkin, neuroblastoma e sarcoma de Ewing / sarcomas pediátricos desfavoráveis [4].

As doses de TBI entregues aos olhos, fígado, coração, rins e pulmões podem causar toxicidades crônicas e agudas significativas que têm um impacto adverso na qualidade de vida dos pacientes. Alguns dos efeitos comuns (agudos) comuns do TBI incluem: perda temporária de cabelo, náuseas e vômitos, diarreia, diminuição da contagem de células sanguíneas, feridas na boca, perda temporária de sabor e irritação da pele. Os efeitos em longo prazo (crônicos) incluem cataratas [5], esterilidade, malignidades secundárias, comprometimento do crescimento e desenvolvimento em crianças [6] e pneumonite [7].

As complicações pulmonares letais (LPCs), particularmente a pneumonia intersticial idiopática (IIP), ainda são um problema importante para os pacientes que recebem um regime de condicionamento contendo irradiação total do corpo (TBI) antes do transplante de medula óssea (BMT) [7]. Volpe et al. [7] relataram que as LPCs estão significativamente correlacionadas com a dose pulmonar média. Eles mostraram em seu artigo, que LPCs foram observados em 2 (3,8%) de 52 pacientes no grupo com uma dose pulmonar $<9,4$ Gy e em 7 (14,3%) de 49 pacientes no grupo $> 9,4$ Gy. O risco de LPCs após 6 meses de tratamento foi de 3,8% e 19,2% ($p = 0,05$), respectivamente. Alternativas para reduzir a dose nos pulmões no TBI comumente utilizadas são o uso de

blocos e braços na técnica LAT. No entanto, existe uma redução potencial da dose na medula óssea, assim como podem ser gerados erros dosimétricos pela colocação imprecisa desses blocos [8]. Os métodos TBI convencionais não podem fornecer doses de radiação maiores de forma segura sem aumentar a toxicidade para os tecidos / órgãos normais circundantes. Assim, técnicas que poderiam proporcionar uma escalonagem de dose mais segura para esses pacientes foram altamente procuradas.

Inicialmente, estudos utilizando IMRT para entregar o TBI, utilizando o sistema de Tomoterapia Hi-Art, mostraram que as doses nos órgãos de risco (OARs) podem ser reduzidas com esta técnica. Hui et al. (2005) [9] certificaram que a tomoterapia Hi-ART conseguiu reduzir essas doses para 35% -70% nos OARs. Wong et al. 2006 [10] também demonstraram uma substancial redução de dose nos tecido normais ao ajustar a dose ao alvo, em um estudo do potencial uso clínico de tomoterapia para IMTMI. Wilkie et al. 2008 [11] relacionaram um estudo de viabilidade para TMI com linacs convencionais, através da aplicação de campos com intensidade modulada em uma configuração de isocentro múltiplo. O estudo realizado em um fantoma antropomórfico, mostrou que com a técnica intensidade modulada pode reduzir a dose para OAR em 29% -65% em comparação ao TBI.

Posteriormente, Aydogan et al. 2011 [12], utilizaram a técnica de terapia de arco volumétrico (VMAT) na irradiação total da medula óssea (TMI) para pacientes com neoplasias hematológicas. O planejamento do VMAT foi realizado para 6 pacientes utilizando a tecnologia RapidArc. O volume alvo do planejamento consistiu em todos os ossos do corpo: da cabeça ao meio do fêmur, excluindo as extremidades, exceto o úmero, além de uma margem de 3,0 mm. Eles relataram em seu estudo, que forneceram distribuições de dose comparáveis ao IMTMI. O planejamento do VMAT foi menos subjetivo e mais fácil e, o mais importante, a entrega foi mais eficiente. O VMAT reduziu o tempo de entrega do tratamento para aproximadamente 18 min, sendo o IMTMI com o tempo de aproximadamente 45 min. Quando à cobertura da dose prescrita foi reduzida para 85% de 95% em um estudo de tomoterapia, observou-se uma redução considerável da dose de risco, de 4.2-51%. A dose média para os pulmões e cristalinos foi reduzida para 5,6 Gy de 7,2 Gy e 2,4 Gy de 4,5 Gy, respectivamente.

Fogliata et al. 2011 [13] relataram em uma investigação pré-clínica do tratamento para irradiação de total da medula óssea utilizando VMAT, que a média global da dose média para todos os OARs foi de 4,9 Gy (numa faixa de dose de 4,5-5,1 Gy nos 5 pacientes. Surucu et al. 2012 [14] analisaram a distribuição de dose para o TMI através da técnica VMAT em um fantoma e certificaram que as doses médias para quase todos os OARs, exceto para o cérebro, foram reduzidas com VMAT-TMI em comparação com IMTMI, em até 20%. Springer et al. 2016 [15] implementaram o TMI, utilizando o VMAT, com a ênfase do seu trabalho colocada na aplicação de uma dose homogênea ao PTV e na redução da dose para os pulmões. Foram planejados sete pacientes com leucemia e a dose média de pulmão foi de cerca de 10,7 Gy.

A maior desvantagem das técnicas de tomoterapia e IM-TMI parece ser a eficiência do tratamento [11]. Com o método VMAT-TMI, o tempo de tratamento e MUs necessários para entregar a dose foram reduzidos cerca de 50% com relação à técnica IM-TMI. Outro benefício do VMAT em comparação a tomoterapia é a possibilidade de

realizar este tratamento em aceleradores lineares convencionais, que estão configurados para ter essa capacidade [14].

O objetivo deste trabalho foi estudar a terapia de arco volumétrica modulada (VMAT) na produção de planos de TMI clinicamente aceitáveis, assim como reduzir a dose nos OARs, utilizando a margem do PTV de 5 mm. Comparar às doses planejadas no TPS com as doses administradas no fantoma com detectores termoluminescente (TLDs) no pulmão, coração e duas posições no PTV. Uma comparação da dose administrada com a dose calculada servirá para verificar se a distribuição de dose planejada pode ser fornecida com precisão ao fantoma.

Materiais e métodos

Nesse estudo, todo o planejamento do tratamento e processo de entrega do VMAT-TMI foi realizado no fantoma Rando antropomórfico (The Phantom Laboratory, UFRJ, BR). A tomografia computadorizada (TC) foi realizada utilizando uma espessura de 3 mm para cada slice, através do Philips Brilliance Big Bore. A TC foi realizada com os detectores TLD inseridos no fantoma. A prescrição do tratamento foi de 12 Gy em oito frações de 150 cGy por fração. Os ossos individuais foram delineados como o CTV usando ferramentas de contorno automático. Isso ofereceu um método mais fácil e mais uniforme de definir e contornar a CTV. Uma margem de 5 mm foi adicionada à CTV para obter o volume do alvo de planejamento (PTV). O volume do alvo do planejamento PTV incluiu todos os ossos dentro do fantoma, conectados em cada fatia de CT.

A estratégia de conectar áreas próximas, que estão separadas em cada fatia de CT foi baseada em três considerações: (1) para permitir movimentos involuntários do corpo (por exemplo, nas costelas), (2) corrigir irregularidades nas formas e nas características anatômicas de estruturas ósseas geradas pelas ferramentas de segmentação automática do sistema de planejamento com base em limiares de densidade e (3) para simplificar o problema de otimização com a geração de estruturas conectadas sempre que possível, em vez de seqüências de pequenos volumes de alvo envolvidos por frações igualmente pequenas de tecidos saudáveis. A primeira modificação permite a compensação de movimentos do alvo residuais ou irreduzíveis induzidos principalmente pela respiração do paciente. A segunda modificação destina-se a regularizar as formas e as estruturas anatômicas. A última modificação permitiu que a otimização gere padrões de dose mais suaves, evitando a criação de pequenas ilhas de alta dose cercadas por regiões de dose relativamente baixa [13].

Em geral, o PTV foi dividido em quatro regiões. No PTV1 foi incluído o crânio, coluna cervical de C1 a C7 e os ossos do rosto. O PTV2 incluiu T1 a T11, caixa torácica e esterno. No PTV3 foi incluído T12 a I4. Por fim, no PTV 4 foi incluído o limite de I4-I5 até o final do sacro. Os OARs analisados incluem os cristalinos, os pulmões, o coração, o estômago, o fígado, os rins, uma bexiga, o reto e o intestino. Todas as estratégias de planejamento visaram reduzir ao máximo a dose entregue aos OARs, de acordo com os princípios da ALARA.

Os planos de tratamento VMAT-TMI foram realizados usando o módulo RapidArc fornecido no sistema de planejamento de tratamento Eclipse (TPS) (VarianTM Medical Systems, Palo Alto, CA). O cálculo da dose final foi realizado com o algoritmo analítico anisotrópico (AAA), versão 13.6.26, utilizando um tamanho de grade de 0,25 cm. Os planos foram calculados para o equipamento Trilogy com o colimador multi-folhas Millennium 120 folhas e uma transmissão de folhas de 1,6%.

O planejamento foi realizado com o fantoma em posição supina. Os planos RapidArc foram criados usando doze arcos coplanares sobrepostos de 360° com energia do feixe de 6MV. Cada arco sobrepõe-se com os adjacentes em pelo menos 2 cm. Foram gerados quatro planos, com cada plano contendo dois campos de arco adjacentes para entregar o tratamento aos volumes alvo na região da cabeça e do pescoço (PTV1), quatro campos de arcos adjacentes da região torácica (PTV2), dois para a região abdominal (PTV3), e finalmente quatro para a região pélvica (PTV4). Consequentemente, os volumes de PTV de osso foram segmentados em subvolumes para cada região de planejamento, respectivamente.

As otimizações do plano de tratamento foram realizadas sequencialmente da região mais superior à região mais inferior. Foram utilizadas quatro isocentros para o planejamento do tratamento. O plano para a região da cabeça e pescoço foi otimizado inicialmente com o PTV1. Em seguida, o plano para a região torácica foi otimizado com PTV2, usando o plano para a região da cabeça e pescoço como plano base. Os planos para as outras duas regiões foram otimizados de forma semelhante. O plano VMAT-TMI completo foi então criado como uma soma dos quatro planos individuais. A correção da heterogeneidade foi utilizada em todos os planos. Foi empregado o método de plano base em que a contribuição da dose de um plano calculado pode ser incorporada na otimização de outro plano. Assim, os gradientes de dose na junção entre planos podem ser reduzidos e pontos de junção excessivos podem ser eliminados. E para distribuições de dose irregulares nessas zonas sobrepostas, foi necessário um processo de cálculo extra para homogeneizar a dose usando o modo "Convert Isodose Level to Structure" do sistema de planejamento do Eclipse. Essas estruturas foram usadas na otimização subsequente de VMAT para aumentar ou diminuir a dose em áreas com dose insuficiente ou excessiva, respectivamente.

A avaliação quantitativa dos planos foi realizada por meio de análise de histograma de dose-volume padrão (DVH). As doses médias foram avaliadas para órgãos normais e a porcentagem de volume alvo que recebeu pelo menos 12 Gy (V12) foi utilizada para a avaliação da cobertura de dose alvo.

Calibração dos TLDs

Para realizar a calibração, 2 TLDs foram expostos a uma dose conhecida de 1 Gy imediatamente antes do início do tratamento VMAT-TMI e foram utilizados para converter as leituras de dose. A sensibilidade individual dos TLDs foi estimada pela

exposição destes a um feixe de 6 MV, em um tamanho de campo de 10 cm x 10 cm, a uma distância da fonte e eixo (SSD) de 100 cm, a uma profundidade de 5 cm em água sólida.

Verificação do plano VMAT-TMI usando TLDs

Os planos VMAT-TMI foram irradiados no acelerador linear Varian Trilogy (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA). O fantoma foi posicionado na posição supino, com os isocentros marcados individualmente para cada plano. Inicialmente, foi irradiado o plano pélvico, em seguida o plano abdominal, torácico e, finalmente, da cabeça e pescoço. Antes da irradiação, a posição do fantoma foi verificada com base no alinhamento ósseo para cada isocentro separadamente usando o sistema de imagem de kilovoltagem Varian On-Board Imager™ (OBI). A orientação da imagem também pode ser realizada com protocolos adequados que incluam a verificação de todos os isocentros antes do início do tratamento e a conferência após o movimento da mesa para o próximo isocentro. A posição do fantoma era precisa, na faixa de $\pm 2,5$ mm. Para avaliar a concordância entre a dose calculada e a dose entregue, as medidas dosimétricas de garantia de qualidade de pré-tratamento padronizadas foram realizadas com TLDs para verificar doses nos pulmões, coração e em duas posições em PTV. Um total de 8 TLD de fluoreto de lítio foram utilizados para esta análise. Quatro TLDs foram colocados nos pulmões e 2 TLDs foram colocados no coração. Os fatores de calibração individuais para cada TLD foram determinados por 2 exposições repetidas a fótons de 6 MV seguidos de métodos de leitura e de recozimento padrão [2], imediatamente antes de expor os TLDs dentro do fantoma para o plano VMAT-TMI. As leituras de TLD foram realizadas com um leitor Harshaw 100 TLD Thermo Electron Corp., Inglaterra. As leituras das doses medidas de cada TLD foram normalizadas utilizando o fator de calibração individual e as doses pontuais foram calculadas comparando as doses normalizadas medidas a partir dos TLD de calibração.

Verificação do plano VMAT-TMI usando Portal

O portal eletrônico permite a verificação do tratamento dosimétrico. Ao combinar informações geométricas e dosimétricas, a transferência de dados entre sistema de planejamento de tratamento (TPS) e acelerador linear pode ser verificada. Desta forma, o método de verificação foi aplicado em termos do Índice Gamma, marcando a porcentagem de área modulada cumprindo os critérios do índice de gama [16] (calculado com diferença de dose $\Delta D = 4\%$ da dose máxima de campos significativos e distância DTA = limiares de 4 mm).

Resultado e Discussões

As toxicidades induzidas após o tratamento TBI convencional, como pneumonite, podem ser fatais para a vida do paciente. Hui et al. indicou que a não homogeneidade da distribuição da dose de TBI cria manchas frias no alvo e pontos quentes estruturas críticas. Eles detectaram que parte da medula óssea recebeu uma dose de menos de 80% da prescrição de dose. Além disso, a dose pulmonar máxima era de aproximadamente 133% da dose prescrita. Os resultados também sugeriram que pontos quentes de pelo menos 144% da dose prescrita foram encontrados no plano TBI. Assim, novas técnicas como IM-TMI [9, 11] e VMAT-TMI [12, 13] são estudadas com o objetivo reduzir as doses entregues aos OARs, para permitir a escalonação da dose em pacientes com malignidades hematológicas.

No presente estudo, as distribuições de isodoses para o plano de tratamento VMAT-TMI completo são mostradas na Fig. 1. O plano final de VMAT foi atingido de modo que 85% do PTV recebesse pelo menos 12 Gy e 95% do CTV recebesse 12 Gy. A cobertura escolhida ($V_{100\%} = 85\%$), não está totalmente compatível com ICRU, mas está de acordo com publicações anteriores [13, 17, 18]. Os OARs também podem ser visto na figura 1, com os pulmões recebendo uma dose consideravelmente menor do que a dose prescrita para a PTV. As distribuições de isodoses demonstram que a maior parte do volume pulmonar recebe uma dose inferior a 8,7 Gy.

O ponto quente é 1543, localizado em PTV 3. O ponto quente máximo nos cristalinos, pulmões, coração, estômago, fígado, rins, bexiga, reto e intestino é 477, 1419, 1127, 1103, 1323, 1186, 1220, 1052 e 1396 cGy, respectivamente. As doses médias para PTV são 1249 cGy e para os OARs estão listadas na Tabela I, juntamente com os valores correspondentes para a redução de dose para VMAT-TMI em relação à prescrição de dose de TBI convencional. Estes valores sugerem potenciais reduções de dose de 27% a 73% para essas estruturas críticas ao usar VMAT-TMI com uma margem de PTV de 5 mm. Além disso, a dose média de pulmão é de aproximadamente 8,7 Gy, que está abaixo do ponto de corte de 9,4 Gy, na qual a probabilidade de complicações pulmonares letais aumenta muito.



(a)

(b)

(c)

Figura 1: Distribuições de isodoses para o plano VMAT-TMI para o fantoma para (a) frontal, (b) lateral, (c) vista axial do tórax. As doses exibidas variam de 8 Gy a 15,5 Gy como indicado nas figuras.

Fogliata et al. e Springer et al. [13, 15] realizaram a avaliação pré-clínica da técnica arco volumétrica modulada aplicada ao TMI. A prescrição de dose utilizada foi de 12 Gy e foi normalizado para que 100% da dose cobrissem 85% do volume alvo de planejamento (PTV). Foram encontradas doses médias de 6,6 Gy e 10,7 Gy, respectivamente. Desta forma, a dose média do pulmão de 8,7 Gy encontrada neste estudo está de acordo com a literatura.

Tabela 1. Comparação de doses médias (cGy) com estruturas críticas para o plano VMAT (com PTV 5mm) e % de redução da prescrição de dose.

Estrutura	VMAT-TMI (cGy)	%Redução da Dose de Prescrição
Cristalino D	431	64
Cristalino E	427	64
Pulmões	871	27
Coração	384	68
Fígado	664	45
Estômago	560	53
Bexiga	510	57
Rins	596	50
Intestino	535	55
Reto	449	62

As doses médias de OAR foram, em geral, <6 Gy (50% da dose de prescrição de 12 Gy), com exceção das doses entregues aos pulmões, para as quais a dose média foi de 8,7 Gy. O coração com uma dose média de 3,8 Gy, foi o órgão que recebeu a menor dose. As doses médias dos cristalinos estão abaixo do limiar de 10 Gy, que pode gerar catarata futuramente [19]. A Figura 2 mostra o histograma de dose-volume para o plano soma. A separação entre PTV e OARs no histograma de volume-dose indicou a redução de dose bem-sucedida nos tecidos saudáveis.

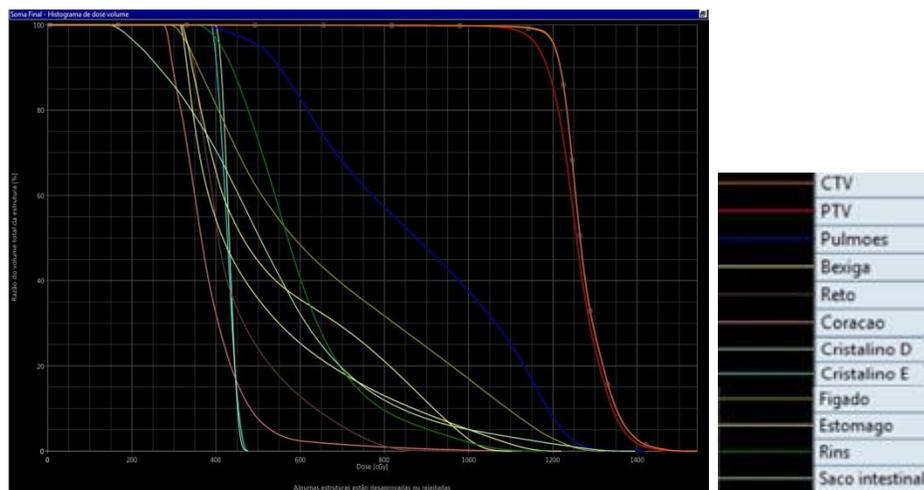


Figura 2: DVH para a soma do plano VMAT-TMI.

O plano VMAT-TMI é a soma dos quatro planos individuais com doze campos, como mencionado acima. O número total de unidades monitoras (MU) foi de 2108 MU, com 381 MU para o plano cabeça-pescoço, 746 MU para o plano torácico, 287 MU para o plano abdominal e 694 MU para o plano pélvico.

Calibração dos TLDs

Com base nas duas exposições uniformes fornecidas aos TLDs, o desvio padrão médio dos fatores de calibração individuais foi de 2%. O desvio padrão máximo para TLDs individuais foi de aproximadamente 2%.

Análise dos TLDs e do Portal Dosímetro

As leituras dos TLDs confirmaram a precisão do fornecimento de dose para o plano soma baseados na técnica VMAT-TMI. Todas as 8 posições de medição de dose estavam dentro de 7% da dose calculada do TPS. A distribuição das diferenças percentuais variou de menos 5% da dose calculada para mais 7% da dose calculada. A

proporção da dose medida para a dose calculada deve estar dentro de $\pm 7\%$, de acordo com a literatura [20]. A comparação entre as doses esperadas do TPS e as doses medidas para TLD está listada na Tabela 2.

Tabela 2: Comparação de doses esperadas (TPS) e medidas pelo TLD. As doses são relatadas para uma única fração em cGy.

Posição	Dose Esperada(TPS) ±Desvio Padrão	Dose Medida ±Desvio Padrão	Diferenças Percentuais
1 Pulmão	63,0 ± 3,0	58,4 ± 3,2	7%
2 Pulmão	91,0 ± 3,3	84,7 ± 5,1	7%
3 Pulmão	64,0 ± 2,2	60,0 ± 2,7	6%
4 Pulmão	90,2 ± 4,1	89,0 ± 3,7	1%
1 Coração	42,6 ± 3,5	44,4 ± 2,2	-4%
2 Coração	35,6 ± 0,9	37,3 ± 1,2	-4%
PTV 1	152,2 ± 2,4	160,0 ± 7,5	-5%
PTV 2	153,9 ± 3,0	151,0 ± 7,1	1%

Todas as distribuições de doses medidas pelo portal para os doze arcos demonstraram um bom acordo com as doses calculadas pelo TPS. A porcentagem de pontos de medição que passaram na análise gama com uma diferença de dose de 4% e a distância de 4 mm foi superior a 99,6% com uma média de aprovação média de 96,9 ± 3,2%.

A técnica VMAT-TMI com sua capacidade de reduzir as doses para os OARs, como os pulmões e o aumento de dose no alvo, possibilita um melhor resultado do paciente. Isto é particularmente importante, já que estudos anteriores demonstraram que doses mais elevadas podem diminuir a probabilidade de recaída [14].

Conclusão

Tratamentos de TMI clinicamente favoráveis podem ser planejados e entregues de forma precisa e eficiente com a técnica VMAT. Os resultados dosimétricos são encorajadores e sugerem que não só os planos VMAT-TMI são dosimetricamente favoráveis, mas também podem ser entregues com precisão.

Referências

- [1] D. Gilson, R. Taylor. *Br. J. Radiol.* 70, 1201-1203(1997).
- [2] F. M. Khan, *The Physics of Radiation Therapy*, 5rd ed. Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, (2003).
- [3] M. Peters, B. Taylor and E. Turner, *An Evidence-Based Review of Total Body Irradiation*, *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 46, 442-449, (2015)
- [4] B. Aydogan, A. J. Mundt, M. J. C. Roeske, *Linac-Based Intensity Modulated Total Marrow Irradiation (IM-TMI)*, *Technology in Cancer Research and Treatment*, 5,5,1533-0346 (2006).
- [5] C. Aristei, M. Alessandro, A. Santucci, F. Aversa, A. Tabillo, A. Carotti, R. A. Latini, C. Cagini, and P. Latini, "Cataracts in patients receiving stem cell transplantation after conditioning with total body irradiation," *Bone Marrow Transplant.* 29(6), 503–507 (2002).
- [6] A. Papadimitriou, M. Urena, G. Hamill, R. Stanhope, and A. D. Leiper, "Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation," *Arch. Dis. Child* 66(6), 689–692 (1991).
- [7] A. Della Volpe, A. J. Ferreri, C. Annaloro, P. Mangili, A. Rosso, R. Calandrino, E. Villa, G. Lambertenghi-Delilieri, and C. Fiorino, "Lethal pulmonary complications significantly correlate with individually assessed mean lung dose in patients with hematologic malignancies treated with total body irradiation," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 52(2), 483–488 (2002).
- [8] T. Girinsky, G. Socie, H. Ammarguella, J. M. Cosset, E. Briot, A. Bridier, and E. Gluckman, "Consequences of two different doses to the lungs during a single dose of total body irradiation: Results of a randomized study on 85 patients," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 30(4), 821–824 (1994).
- [9] S. K. Hui, J. Kapatoes, J. Fowler, D. Henderson, G. Olivera, R. R. Manon, B. Gerbi, T. R. Mackie, and J. S. Welsh, "Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation," *Med. Phys.* 32(10), 3214–3224 (2005).
- [10] J. Y. C. Wong, A. Liu, T. Schultheiss, L. Popplewell, A. Stein, J. Rosenthal, M. Essensten, S. Forman, and G. Somlo, "Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: An alternative to standard total body irradiation," *Biol. Blood Marrow Transplant* 12, 306–315 (2006).
- [11] J. R. Wilkie, H. Tiryaki, B. D. Smith, J. C. Roeske, J. A. Radosevich, and B. Aydogan, "Feasibility study for linac-based intensity modulated total marrow irradiation," *Med. Phys.* 35(12), 5609–5618 (2008).
- [12] B. Aydogan, M. Yeginer, G. Kavak, J. Fan, J. Radosevich, and K. Gwe-Ya, *Total Marrow Irradiation with Rapidarc Volumetric Arc Therapy*, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 81, No. 2, 592–599 (2011).
- [13] A. Fogliata, L. Cozzi, A. Clivio, A. Ibatici, P. Mancosu, P. Navarria, G. Nicolini, A. Santoro, E. Vanetti, and M. Scorsetti, "Preclinical assessment of volumetric modulated arc therapy for total marrow irradiation," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 80(2), 628–636 (2011).
- [14] M. Surucu, M. Yeginer, G. Kavak, J. Fan, J. Radosevich, and B. Aydogan, *Verification of dose distribution for volumetric modulated arc therapy total marrow irradiation in a humanlike phantom*, *Medical Physics*, Vol. 39, No. 1 (2012).
- [15] A. Springer, J. Hammer, E. Winkler, C. Track, R. Huppert, A. Böhm, H. Kasparu, A. Weltermann, G. Aschauer, A. L. E. Putz, A. Altenburger, R. Gruber, K. Moser, K. Wiesauer and H. Geinitz, *Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience*, *Radiation*

Oncology 11:46 (2016).

[16] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, et al. A technique for quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys*;25:656–661 (1998).

[17] C. Han, T. E. Schultheiss, J.Y.C. Wong, Dosimetric study of volumetric modulated arc therapy fields for total marrow irradiation, *Radiotherapy and Oncology* 102, 315–320 (2012).

[18] P. Mancosu, P. Navarra, L. Castagna, A. Roggio, C. Pellegrini, G. Reggiori, A. Fogliata, F. Lobefalo, S. Castiglioni, F Alongi, L. Cozzi, A. Santoro, M. Scorsetti, Anatomy driven optimization strategy for total marrow irradiation with a volumetric modulated arc therapy technique, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 13, 1, (2012)

[19] G. R Merriam, E. F Focht, A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am. J. Roentgenol.* 77:759-785;(1957).

[20] K. Kisling, D. Yaldo, D. Followill, S. Kry, S. Scarboro, S. Frank, R. Howell, Evaluation of RapidArc Dose Delivery Using Radiological Physics Center Phantoms (*Med Phys* 37(6):3238 (2010).