



Catarina Ascenso Vieira

ANÁLISE DA EXPOSIÇÃO DE PLANEAMENTO E VERIFICAÇÃO EM RADIOTERAPIA EM DOENTES COM CARCINOMA DA CABEÇA E PESCOÇO

Dissertação no âmbito do mestrado em Imagem Médica e Radioterapia orientada pelo Mestre João Eduardo Casalta Lopes e Professora Doutora Joana Margarida Rodrigues dos Santos e apresentada à Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Politécnico de Coimbra

Outubro de 2024

Catarina Ascenso Vieira

ANÁLISE DA EXPOSIÇÃO DE PLANEAMENTO E VERIFICAÇÃO EM RADIOTERAPIA EM DOENTES COM CARCINOMA DA CABEÇA E PESCOÇO

Dissertação no âmbito do mestrado em Imagem Médica e Radioterapia orientada pelo Mestre João Eduardo Casalta Lopes e Professora Doutora Joana Margarida Rodrigues dos Santos e apresentada à Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Politécnico de Coimbra

Outubro de 2024

Dedicatória

Aos meus pais.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio que me deram em todas as fases da minha vida, pela exigência ao longo destes anos, por todos os esforços e apoio incondicional ao longo do meu percurso académico. Agradecer por toda a motivação ao longo deste trabalho. Agradecer ainda, à minha mãe por ser a minha confidente em tudo na vida.

Ao meu orientador, Mestre João Eduardo Casalta Lopes, por ter aceite o pedido para me orientar neste trabalho, pela grande ajuda ao longo de todo este projeto. Agradeço por todas as críticas e sugestões ao longo deste trabalho.

À minha coorientadora Professora Doutora Joana Margarida Rodrigues dos Santos, por todas as sugestões iniciais que impulsionaram a estruturação da tese e por me acalmar nas alturas mais ansiosas.

Ao meu namorado, por toda a paciência nos momentos mais frustrantes e ansiosos e por ser o meu ouvinte nas alturas mais stressantes.

Às minhas colegas de mestrado, por toda a partilha ao longo destes dois anos, pela entreaajuda em todas as fases deste mestrado e principalmente pelo apoio nos momentos de maior desânimo durante a produção desta tese.

Aos técnicos da ULSSJ, pela ajuda na recolha de dados.

Aos doentes que realizaram RT no serviço onde estagiei na licenciatura que me fizeram ter este enorme gosto e respeito pela área da RT.

Resumo

Introdução: A radioterapia (RT) é uma das principais modalidades escolhidas para o tratamento radical, adjuvante ou neoadjuvante dos tumores de células escamosas da cabeça e pescoço (HNSCC, do inglês *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*). Durante o tratamento de RT o doente passa por várias etapas, desde a definição do posicionamento à entrega da dose de tratamento. Apesar da dose de tratamento ser bastante superior à dose cumulativa do planeamento e da verificação, estas exposições deverão ser contabilizadas para que se possa cumprir o princípio de manter a dose “tão baixa quanto razoavelmente possível”. Surge assim a necessidade e importância dos valores de dose da tomografia computadorizada de planeamento (CTp) e do *cone beam computerized tomography* (CBCT) serem avaliados e ainda, à semelhança do que já existe para os exames de diagnóstico, serem definidos níveis de referência de diagnóstico (DRLs, do inglês, *diagnostic reference levels*) para RT.

Objetivo: Avaliar os valores de dose da CTp e do CBCT de doentes com HNSCC no serviço de RT da Unidade Local de Saúde do São João (ULSSJ) e estabelecer DRLs para o serviço.

Metodologia: Foram incluídos doentes adultos com diagnóstico de HNSCC que realizaram tratamento de RT a título radical no serviço de RT da ULSSJ, tendo sido realizada caracterização clínica e dos procedimentos realizados (CTp e CBCT). Foram obtidos os valores do índice volumétrico de dose de CT ($CTDI_{vol}$, do inglês *volumetric CT dose index*) e o produto dose-comprimento (DLP do inglês, *dose length-product*) para a CTp e CBCT, com cálculo do percentil 75 ($P75^{th}$) e do percentil 50 ($P50^{th}$), e comparação com os valores descritos na literatura. Foi ainda avaliada a qualidade de imagem de forma objetiva, com definição de regiões de interesse (ROI, do inglês *Region Of Interest*) nas imagens de CTp e análise de valores de sinal e de ruído.

Resultados: Foram incluídos 35 doentes diagnosticados com HNSCC com média de idade de $63,3 \pm 10$ anos, dos quais 87,5% eram do sexo masculino. Obteve-se um $CTDI_{vol}$ mediano de 9,46mGy e um DLP mediano de 341,01 mGy.cm; o terceiro quartil foi de 11,3mGy e 499,825mGy.cm, respetivamente. O valor de $CTDI_{vol}$ mediano foi significativamente inferior às DRLs reportadas na literatura $p < 0,001$. A mediana de DLP foi também significativamente inferior às reportadas $p < 0,001$. Quanto à qualidade de imagem, foi possível verificar

diferenças estatisticamente significativas entre o ruído obtido para as diferentes estruturas ($F(1,24;42,15) = 702,1; p < 0,001; \eta_p^2 = 0,95$).

Conclusão: Os valores do serviço da ULSSJ foram significativamente inferiores aos valores encontrados na literatura. Pela escassez de dados quer a nível de DRLs do CBCT quer a nível da qualidade de imagem, serão necessários estudos futuros que permitam a sua quantificação e otimização.

Palavras chave: HN SCC, Radioterapia, CT de planeamento, CBCT, DRL, Qualidade de Imagem.

Abstract

Introduction: Radiotherapy (RT) is one of the main modalities chosen for the radical, adjuvant or neoadjuvant treatment of head and neck squamous cell tumours (HNSCC). During RT treatment, the patient goes through several stages, from the definition of positioning to the delivery of the treatment dose. Although the treatment dose is much higher than the cumulative dose from planning and verification, these exposures must be accounted for in order to fulfil the principle of keeping the dose ‘as low as reasonably achievable’. This raises the need and importance of evaluating the dose values of planning computed tomography (CTp) and cone beam computed tomography (CBCT) and, similarly to what already exists for diagnostic exams, defining diagnostic reference levels for RT.

Objective: Evaluate the dose values of CTp and CBCT of patients with HNSCC in the RT department of the Unidade Local de Saúde do São João (ULSSJ) and to establish diagnostic reference levels (DRLs) for the department.

Methodology: Adult patients with a diagnosis of HNSCC who underwent radical RT treatment at the ULSSJ RT department were included, clinical and procedural (CTp and CBCT) characterisation was performed. The volumetric CT dose index (CTDI_{vol}) and the dose-length product (DLP) were obtained for CTp and CBCT, 75th percentile (P75th) and the 50th percentile (P50th) were calculated and then comparing them with the values described in the literature. Image quality was also objectively assessed by defining regions of interest (ROI) in the CTp images and analysing signal and noise values.

Results: This study included 35 patients diagnosed with HNSCC with a mean age of 63.3±10 years, 87.5% of whom were male. A median CTDI_{vol} of 9.46mGy and a median DLP of 341.01 mGy.cm were obtained; the third quartile was 11.3mGy and 499.825mGy.cm, respectively. The median CTDI_{vol} value was significantly lower than the DRLs reported in the literature $p<0.001$. The median DLP was also significantly lower than the DRLs reported $p<0.001$. As for image quality, statistically significant differences were found between the noise obtained for the different structures ($F(1.24;42.15)=702.1$; $p<0.001$; $\eta_p^2=0.95$).

Conclusion: The ULSSJ service values were significantly lower than those found in the literature. Due to the scarcity of data on both CBCT DRLs and image quality, future studies will be needed to quantify and optimise them.

Key words: HNSCC, Radiotherapy, Planning CT, CBCT, DRLs, Image Quality.

Lista de Siglas

AL	Acelerador Linear
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CTCT	Computed Tomography
CTp	CT de Planeamento
CTDI _{vol}	Volumetric Computed Tomography Dose Index
CTV	Clinical Target Volume
DLP	Dose Length Product
DRLs	Diagnostic Reference Levels
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOV	Field of View
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HPV	Human Papillomavirus
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
kV	Quilovoltagem
OAR	Organs At Risk
MV	Megavoltagem
PTV	Planning Target Volume
RT	Radioterapia
TPS	Treatment Planning System
3DCRT	3-Dimensional Conformal Radiotherapy

Índice de tabelas

Tabela 1: Distribuição das neoplasias primária por localização e estadiamento.....	13
Tabela 2: Parâmetros de exposição por doente para CTp e CBCT realizados.....	14
Tabela 3: Avaliação objetiva da qualidade de imagem com valores de sinal e ruído para diferentes estruturas anatómicas.	15
Tabela 4: Valores de DRLs (P(75 th)) encontrados na literatura	17
Tabela 5: Valores de DRLs (P(50 th)) encontrados na literatura	17

Índice de figuras

Figura 1: Workflow da RT	5
Figura 2: Exemplo de ROIs para avaliação da qualidade de imagem	12

Índice

Introdução	1
Enquadramento	3
Epidemiologia.....	3
Radioterapia.....	4
Tomografia Computorizada de Planeamento	5
Imagem Guiada em RT	6
Níveis de Referência de Diagnóstico.....	8
Descritores de dose.....	8
Metodologia	11
Resultados	13
Caracterização da amostra	13
Análise de frequência e valores de dose	13
Análise da qualidade de imagem	14
Discussão	17
Conclusão.....	21
Referências	23

Introdução

A radioterapia (RT) é uma terapêutica na qual se utiliza radiação ionizante com o objetivo de induzir danos irreversíveis às células tumorais, sendo o principal alvo o ácido desoxirribonucleico, preservando ao máximo as células saudáveis adjacentes. No contexto do tratamento dos carcinomas epidermóides da cabeça e pescoço (HNSCC, do inglês *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*), a RT pode ser utilizada como terapêutica a título radical, adjuvante ou neoadjuvante. (Machiels et al., 2020)

Durante o tratamento de RT o doente passa por várias etapas, desde a definição do posicionamento à realização do tratamento. Além da dose de administrada durante o tratamento, existem procedimentos de planeamento e verificação do posicionamento durante as diversas frações do tratamento, que condicionam uma exposição adicional a radiação, uma vez que a reprodução precisa e exata do posicionamento durante o tratamento é fundamental para o seu sucesso.

O presente trabalho irá abordar a exposição do doente com HNSCC à radiação em diferentes fases do tratamento: a realização de Tomografia Computorizada (CT, do inglês *Computed Tomography*) de planeamento (CTp, do inglês *planning CT*), onde se define o posicionamento e os meios de imobilização que serão adotados ao longo de todas as frações; e a realização de tomografias de feixe cónico (CBCT, do inglês *Cone Beam Computed Tomography*) pré-tratamento imediatamente antes de cada fração, com o objetivo de verificar o posicionamento do doente e dos seus órgãos internos.

Atualmente, com a introdução de técnicas especiais, nomeadamente a RT de intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiotherapy*) e a RT de intensidade modulada em arco (IMAT, do inglês *Intensity Modulated Arc Therapy*), e com a diminuição das margens entre o volume-alvo clínico (CTV, do inglês *Clinical Target Volume*) e o volume-alvo de planeamento (PTV, do inglês *Planning Target Volume*), o recurso à radioterapia guiada por imagem (IGRT, do inglês *Image Guided Radiotherapy*) através da realização do CBCT antes de cada sessão de tratamento ganhou relevância no controlo do posicionamento e na minimização de variabilidade inter-fração.

Apesar da dose de tratamento ser bastante superior à dose cumulativa do planeamento e da verificação, estas exposições deverão ser contabilizadas para que se possa cumprir o

princípio de manter a dose “tão baixa quanto razoavelmente possível” (ALARA, do inglês *As Low As Reasonably Achievable*). Deste modo, surge a necessidade de avaliar valores de dose da CTp e do CBCT com o objetivo de, à semelhança do que já existe para os exames de diagnóstico, serem definidos níveis de referência de diagnóstico (DRLs, *Diagnostic Reference Levels*) para procedimentos em RT, ou seja, uma recomendação de valor de dose pelo qual as práticas dos serviços de RT se possam reger, o que permitirá uma otimização das suas práticas.

Já existem alguns valores de DRL publicados para a CTp em diferentes localizações anatómicas (Božanić et al., 2022; Clerkin et al., 2018; Diklic et al., 2018; O’connor et al., 2016; Rao et al., 2023; Toroi et al., 2015; Wood et al., 2018; Zalokar et al., 2020). No entanto, não existe DRL portuguesas para as neoplasias da cabeça e do pescoço. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é avaliar a dose da CTp e CBCT em doentes com HNSCC no serviço de RT da Unidade Local de Saúde do São João (ULSSJ), no processo de estabelecer níveis de referência em RT.

Esta tese está organizada em: introdução, enquadramento, metodologia, resultados, discussão e conclusão.

Enquadramento

Epidemiologia

Até 2021, as neoplasias malignas representaram a terceira maior causa doenças a nível mundial, a segunda maior a nível europeu e a primeira em Portugal. (*Total Disease Burden, Mesured in Disability-Adjusted Life Years (DALYs)*, n.d.)

Os HNSCC têm origem nas células epiteliais e surgem na cavidade oral, na faringe e na laringe, correspondendo à sétima neoplasia maligna mais comum em todo o mundo, tem maior incidência em países Asiáticos e acomete mais o sexo masculino que o sexo feminino. Apresentam uma incidência anual de aproximadamente 700 000 novos casos e uma taxa de mortalidade estimada em 350 000 em 2018. Estima-se uma a sobrevivência relativa aos cinco anos de 61%, 49%, 41% e 25% para os HNSCC situados na laringe, cavidade oral, orofaringe e hipofaringe, respetivamente. Cerca de 75-85% dos tumores do HNSCC estão associados ao consumo de tabaco e de álcool, embora a infeção pelo vírus papiloma humano (HPV, do inglês *Human Papillomavirus*) como fator de risco de neoplasias malignas da orofaringe esteja a aumentar. (Machiels et al., 2020; Swartz & Swiecicki, 2024)

Segundo a 8ª edição da AJCC o estadiamento dos tumores é feito segundo o sistema T, N, M. O T caracteriza o tumor primário e a sua extensão local; o N caracteriza a disseminação do tumor para os gânglios linfáticos (regional) e o M descreve a presença ou não de metástases à distância. (Amin, Mahul B.; Edge, Stephen B.; Byrd, David R.; Brookland, 2017)

Como cada tipo de neoplasia maligna tem a sua própria classificação TNM, as classificações atribuídas nem sempre significam o mesmo, dessa forma, quando determinados, são combinados e é-lhes atribuído num estágio 0, I, II, III e IV. (Amin, Mahul B.; Edge, Stephen B.; Byrd, David R.; Brookland, 2017; Machiels et al., 2020)

No caso dos tumores HNSCC esta classificação é diferente dependendo das diferentes localizações das lesões. Para além da localização, análise visual do tamanho/ extensão da lesão primária e da sua disseminação loco-regional e ou à distância, fatores com a expressão de alguns marcadores moleculares, por exemplo, o p16 ou o vírus *Epstein-Barr*, têm implicação estadiamento dos tumores, tratamento e consequentemente no seu

prognóstico. (Amin, Mahul B.; Edge, Stephen B.; Byrd, David R.; Brookland, 2017; Machiels et al., 2020; Swartz & Swiecicki, 2024)

Os doentes com HNSCC podem apresentar uma diversidade de sinais e sintomas, entre os quais odinofagia persistente, lesões ulcerativas da língua que não cicatriza, disfonia, disfagia, otalgia e nódulos ou massas cervicais palpáveis. A identificação de lesões leucoplásicas, (placa branca persistente que não é atribuível a outra causa) ou eritroplásicas (lesões vermelhas não atribuíveis a causa vascular, inflamatória ou traumática) devem ser avaliadas por se tratarem de lesões pré-malignas para HNSCC. (Machiels et al., 2020)

Radioterapia

Dependendo do estadiamento do tumor, os doentes com HNSCC podem ter indicação para tratamento a título curativo com cirurgia ou quimioterapia (QT) e RT radicais. Nos casos em que a doença é considerada irresssecável ou que as repercussões funcionais após a cirurgia são marcadas, a realização de QT e RT concomitantes a título radical é considerada como opção primária. Outras situações em que é possível ressecar as lesões sem danos funcionais significativos, a RT pode ser utilizada a cirurgia é considerada título adjuvante (com ou sem QT concomitante), com o objetivo de promover o aumento do controlo local da doença. (Swartz & Swiecicki, 2024)

O tratamento de RT destes tumores pressupõe a administração precisa de elevadas doses ao PTV; no entanto as lesões tumorais encontram-se na proximidade de um grande número de estruturas importantes que podem condicionar a administração da dose prescrita, denominadas órgãos-em-risco (OAR, do inglês *Organs-at-risk*). No caso dos HNSCC temos como OAR: a medula espinhal, o tronco cerebral, o quiasma ótico, as lentes, os globos oculares, os nervos óticos, as glândulas paróticas e submandibulares, os músculos constritores da faringe, a glândula tiroideia, a cavidade oral, a mandíbula, as cócleas e a laringe. (Alterio et al., 2019) Desta forma, com os avanços tecnológicos e devido à crescente preocupação com a toxicidade e preservação dos OARs acima mencionados, a RT conformacional 3D (3DCRT, do inglês *3D Conformal Radiotherapy*) tem vindo a ser substituída pela IMRT. A IMRT tem a vantagem de apresentar elevados gradientes de dose e, quando comparada com a 3DCRT, permite uma conformação de dose mais precisa ao

PTV. Desta forma, permite escalonar dose, com aumento da taxa de controlo tumoral, com potencial diminuição da dose nos OARs envolventes as vantagens da IMRT vão permitir aumentar a taxa de controlo tumoral e reduzir as margens do PTV o que leva à redução da dose nos tecidos saudáveis circundantes. (Alterio et al., 2019)

Para a realização do tratamento de RT é necessário um conjunto de procedimentos faseados para a sua otimização (Figura 1). Estes incluem a realização de uma CTp e de imagens de verificação durante as frações de tratamento. Ambas as situações, apesar representarem uma exposição de dose pequena, em comparação com a dose prescrita, têm que ser contabilizadas e otimizadas, para cumprimento do princípio ALARA. (Clerkin et al., 2018)

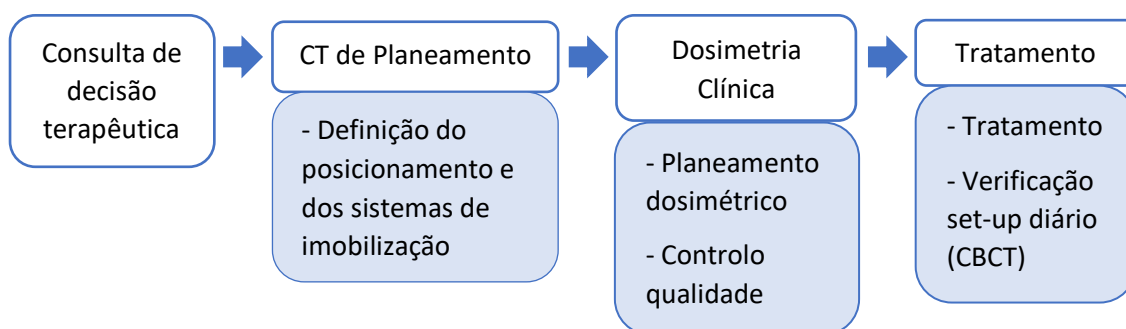


Figura 1: Workflow da RT

Tomografia Computorizada de Planeamento

A CTp desempenha um papel crucial no processo de tratamento de RT. É na CTp que é definida a posição do doente, no caso dos doentes com HNSCC, em decúbito dorsal, e os sistemas de imobilização, no caso um suporte de cabeça e pescoço e a uma máscara termoplástica. Os doentes permanecer nesta posição e adotar os equipamentos durante todo o tratamento pelo que a mesma terá de ser confortável de forma a que a precisão e reprodutibilidade sejam garantidas e deverá ter em conta a otimização do planeamento. (Tomic et al., 2018) É também nesta imagem que vão ficar registados os PTVs e de OARs de referência para o tratamento sendo utilizada no sistema de planeamento (TPS, do inglês *Treatment Planning System*) a densidade eletrónica dos diferentes tecidos, expressa em Unidades *Hounsfield* (HU, do inglês *Hounsfield Units*), para a realização de cálculos dosimétricos. (Diklic et al., 2018; Toroi et al., 2015)

Como já foi referido, é na fase da aquisição da CTp que são escolhidos os sistemas de imobilização que o doente utiliza durante o tratamento. Para que tal seja possível, são necessários ajustes de *hardware* da CTp em comparação com a CT de diagnóstico: na CTp a mesa é plana e feita de fibra de carbono de forma a permitir a fixação dos sistemas de imobilização e a que haja o mínimo de interação da radiação com o material da mesa; o diâmetro da *gantry* é maior para permitir a passagem de determinados sistemas de imobilização no seu interior; o campo de visão (FOV, do inglês *Field of View*) é também maior para garantir que os sistemas de imobilização e o contorno do corpo do doente estejam presentes na imagem, para inclusão posterior para os cálculos dosimétricos. (Wood et al., 2018; Zalokar et al., 2020)

A aquisição de imagens de planeamento também tem particularidades distintas das imagens de diagnóstico: requerem uma *range* maior, com o objetivo de incluir o tumor e o tecido saudável superior e inferior ao mesmo. Para além disso, para uma informação fidedigna da densidade eletrónica dos tecidos e uma boa qualidade de imagem que permita uma delineação precisa dos volumes, são necessárias imagens de alta qualidade, sendo necessárias, imagens de baixo ruído. (Clerkin et al., 2018)

As especificações de *hardware* e a necessidade de uma imagem com as características anteriormente referidas, pode resultar num aumento da dose absorvida em comparação às imagens da CT de diagnóstico. (Božanić et al., 2022) Contudo, apesar deste aumento conhecido da dose absorvida, a dose da CTp não contribui para a dose que irá tratar o doente. Como tal, em concordância com a CT de diagnóstico, deverá reger-se pelo princípio ALARA. (Clerkin et al., 2018)

A unicidade e importância que estas imagens assumem levam a que os protocolos usados em RT sejam únicos de patologia para patologia, e mesmo potencialmente diferente em doentes com a mesma patologia, quando comparados com os protocolos usados na CT de diagnóstico. Deste modo, é necessária uma constante otimização, com o objetivo de reduzir a dose sem prejudicar a qualidade de imagem. (Zalokar et al., 2020)

Imagem Guiada em RT

Com a introdução de técnicas especiais para o tratamento de RT, que permitem um maior ajuste da dose ao PTV e uma maior redução da dose nos OARs surge a necessidade de

garantir com maior segurança a posição do doente aquando do tratamento, para assegurar a administração da dose prescrita ao PTV.

Apesar dos doentes com HNSCC serem imobilizados durante o tratamento com recurso a máscaras termoplásticas acopladas à mesa de tratamento, existem estudos que relatam movimentos do doente e dos seus órgãos internos ao longo do tratamento. No sentido de garantir a posição do PTV e OARs, surge o conceito da IGRT que, através da aquisição de imagens pré-tratamento, permite a localização precisa dos volumes. (Castadot et al., 2010; Trivedi et al., 2024; Zalokar et al., 2020)

Os erros de posicionamento, a redução do volume tumoral e a perda ponderal do doente são situações frequentes em doentes com HNSCC, sendo as duas últimas consequências do tratamento. (Alterio et al., 2019; Irmak et al., 2020) Todos estes fatores vão fazer variar a localização do tumor e dos OARs diariamente, podendo condicionar a subdosagem do PTV e aumento de toxicidade por maior irradiação dos tecidos saudáveis circundantes. (Irmak et al., 2020) Assim, imediatamente antes do tratamento, de forma a garantir a sua precisão e exatidão a IGRT permite fazer uma correção diária do posicionamento do doente tendo em conta os volumes de tratamento. (Zalokar et al., 2020)

A imagem pré-tratamento pode ser adquirida através de várias formas: um sistema fonte-detetor de megavoltagem (MV) ou quilovoltagem (kV). A primeira opção trata-se de imagens ortogonais adquiridas com recurso à cabeça do acelerador linear (AL) e a um *portal vision* localizado no lado oposto, esta forma de imagem limita a observação bidimensional do doente e a visualização dos tecidos moles. O sistema fonte-detetor kV é constituído por uma ampola de raio X acoplado ao linac e um detetor de raios-X do lado oposto, localizados perpendicularmente à cabeça do linac. Este sistema permite obter imagens dos volumes internos do doente a partir de vários ângulos e posteriormente permite uma reconstrução tridimensional obtendo-se a imagem de CBCT. Esta pode ser comparada com a CTp por co-registo, permitindo verificar a diferença das posições dos volumes delineados na CTp e a sua localização antes da realização de cada fração de tratamento, permitindo uma correção online dos possíveis desvios da posição inicial. Esta aquisição é realizada com periodicidade ajustada aos protocolos de serviço, podendo ser inclusivamente realizada todos os dias. (Alaei & Spezi, 2015; Castadot et al., 2010; Trivedi et al., 2024)

Níveis de Referência de Diagnóstico

Como referido anteriormente apesar de inferiores à dose de tratamento as doses tanto da CTP como do CBCT levam a uma crescente preocupação na dose cumulativa do doente. Desta forma surge a necessidade de otimização dos protocolos da CTP e do CBCT, conceito trazido pela tentativa de estabelecimento de DRLs em RT. (Alaei & Spezi, 2015; Clerkin et al., 2018)

Foram já previamente implementados DRLs para as técnicas de imagiologia diagnóstica, pela Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP, do inglês *International Commission of Radiological Protection*). DRL é definido como um limiar a partir do qual se identificam situações de exposições elevadas. Através do estabelecimento de DRLs torna-se possível reduzir a variabilidade de doses entre serviços, harmonizar as boas práticas e promover a padronização das mesmas. (ICRP, 2017; Kanda et al., 2021; Roch et al., 2018; Vassileva & Rehani, 2015) Segundo as diretrizes europeias, os DRLs são calculados através do percentil 75 (P75th) da distribuição dos descritores de dose associados à modalidade de imagem em estudo de uma amostra representativa. (Clerkin et al., 2018)

Os DRLs são considerados uma ferramenta de suporte à otimização das práticas, não devendo ser considerados como valores que definem boas e más práticas, pelo facto de por vezes a elevada dose individual do paciente se justificar devido à sua condição física, biótipo ou finalidade do exame. (Rao et al., 2023)

Apesar dos DRLs não se aplicarem à RT, uma vez que as exposições são altas por terem um intuito curativo, como já foi referido as doses da CTP e CBCT não contribuem para a dose de tratamento pelo que deverão ser otimizadas e mantidas tão baixas quanto possível sem prejuízo da qualidade de imagem no caso da CT.

Para se estabelecerem os DRLs recorre-se aos descritores de dose da CTP e do CBCT.

Descritores de dose

O principal descritor de dose para os exames da CTP é tal como para a CT de diagnóstico o índice de dose de CT (CTDI, do inglês *CT dose index*). O CTDI representa a dose média absorvida, ao longo do eixo de z. É medido a partir de uma rotação axial e é calculado

dividindo a dose absorvida integrada pela colimação total nominal do feixe. (Abuhaimed et al., 2014; McCollough et al., 2008)

Do conceito de CTDI varia consoante o FOV, pelo que dele resultam as seguintes definições: CTDI₁₀₀, CTDI ponderado (CTDI_w do inglês, *weighted CTDI*), CTDI volumétrico (CTDI_{vol}, do inglês *volumetric CTDI*) e o produto dose-comprimento (DLP do inglês, *dose length-product*). (McCollough et al., 2008)

O conceito de CTDI₁₀₀ foi desenvolvido para medir o *output* de uma única rotação através de uma *pencil chamber* de 100 mm de comprimento localizada no isocentro e paralela ao eixo do equipamento. Sendo definido como: (Abuhaimed et al., 2014, 2015)

$$CTDI_{100} = \frac{1}{N \times T} \int_{-50mm}^{50mm} D(z) dz$$

onde N é o número de cortes adquiridos num único exame, T é a espessura nominal de um corte e D(z) é o *airkerma* na posição z a partir de uma única rotação axial em z = 0.

O CTDI médio ao longo do FOV é estimado pelo CTDI_w. As medições do CTDI_w num fantoma são efetuadas no centro e em quatro posições periféricas 1 cm abaixo da superfície do fantoma, para que as heterogeneidades na distribuição do *airkerma* dentro do fantoma sejam tidas em conta, pelo que o CTDI_w é calculado através da seguinte fórmula: (Abuhaimed et al., 2014, 2015; McCollough et al., 2008)

$$CTDI_w = \frac{1}{3} CTDI_{100,c} + \frac{2}{3} CTDI_{100,p}$$

Onde o CTDI_{100, c} é medido no orifício central do fantoma e o CTDI_{100, p} é calculado como uma média de quatro medições efetuadas na periferia do fantoma. (Abuhaimed et al., 2014, 2015; McCollough et al., 2008)

Para representar a dose para um protocolo de exame específico, que envolve uma série de aquisições, é essencial ter em conta quaisquer lacunas ou sobreposições entre os feixes provenientes das rotações consecutivas das fontes de raio X. Isto é conseguido a partir do cálculo do CTDI_{vol}, calculado através da seguinte formula: (Abuhaimed et al., 2015; McCollough et al., 2008)

$$CTDI_{vol} = \frac{CTDI_w}{pitch}$$

Onde o $CTDI_w$ representa a dose média absorvida nas direções x e y de uma série de aquisições axiais. O *pitch* representa o rácio entre o percurso da mesa por rotação da ampola e a largura do corte.

Para melhor representar a energia global fornecida por um determinado protocolo de exame, a dose absorvida pode ser integrada ao longo do comprimento do exame, dando origem ao DLP, calculado através da seguinte formula: (McCollough et al., 2008)

$$DLP = CTDI_{vol} \times Range$$

Sendo assim os descritores utilizados para caracterizar a dose dos exames de CTp são o $CTDI_{vol}$ e o DLP.

Para estimar os valores de dose do CBCT, o descritor de dose a utilizar irá ser também o $CTDI_{vol}$, calculado a partir do $CTDI_w$. (McCollough et al., 2008; Men et al., 2017)

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, com inclusão de doentes adultos com diagnóstico de HNSCC, realizaram tratamento de RT a título radical no serviço de RT da ULSSJ. Foram excluídos doentes com histologias distintas de carcinoma epidermoide, assim como doentes submetidos a tratamento de RT adjuvante ou paliativo.

A seleção de doentes foi realizada de forma consecutiva, sem aleatorização da seleção ou estratificação por quotas, nomeadamente por sexo, grupos etários ou peso. Não se verificou necessidade a agrupamento de doentes por peso, uma vez que segundo o RP185, a partir dos 6 anos de idade não existe uma variação antropométrica significativa das dimensões da cabeça, só existindo valores de pediatria até aos 6 anos de idade. (Radiation Protection N°185, 2018)

Foram recolhidas variáveis sociodemográficas e clínicas, nomeadamente sexo, idade, diagnóstico histológico, localização da lesão primária, estadiamento clínico, dose total prescrita, dose administrada, número de frações e número de CBCT realizados. Foram ainda registados o número de procedimentos de imagem para planeamento (CTp) e verificação de tratamento (CBCT), assim como os respetivos os descritores de dose da CTp e do CBCT (CTDI_{vol} e DLP), com base nos ficheiros de dose dos equipamentos de CT (SIEMENS SOMATOM Confidence® VB20A) e AL (TrueBeam da Varian Medical Systems, Inc). Para o cálculo dos descritores de dose do CBCT foram utilizados o CTDI_w e a range, considerando um *pitch* de 1.

Na aquisição da CTp foi utilizado o seguinte uma voltagem de 120kV, uma espessura de corte de 2mm e um índice de modelação de corrente (*CareDose 4D*).

Na análise objetiva de qualidade de imagem, foram definidas três regiões de interesse (ROI, do inglês *Region of Interest*) por estrutura anatómica nas imagens de CTp, como mostra a Figura 2, para análise de valores de sinal e ruído, traduzidos pela média e o desvio padrão das HU. Foram consideradas as seguintes regiões / estruturas anatómicas: região supratentorial, região infratentorial, ventrículos laterais, IV ventrículo, tronco cerebral, glândulas parótidas, mandíbula, pavimento bucal, região cervical, glândula tiroide, traqueia, pulmão. Para estruturas pares foram obtidas 3 ROI de cada lado.

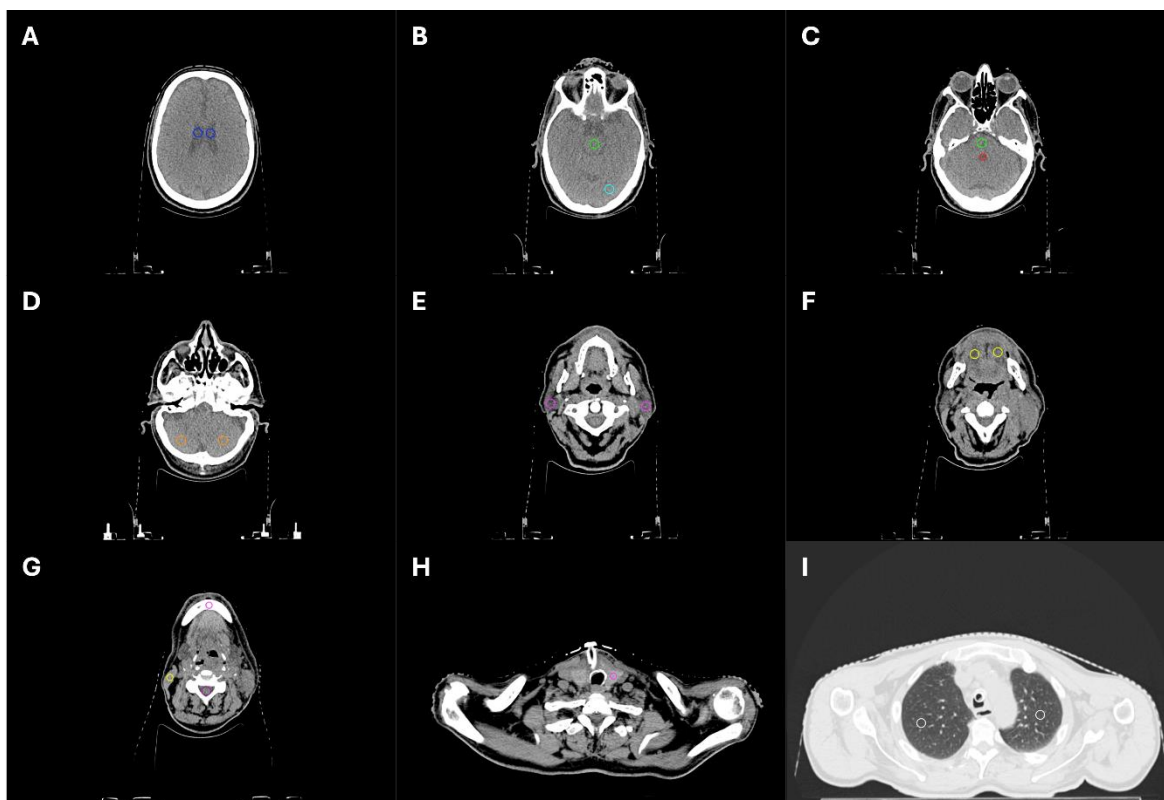


Figura 2: Exemplo de ROIs para avaliação da qualidade de imagem: A) Ventriculos laterais (azul); B) Região Supratentorial (ciano) e Troco cerebral (verde); C) Tronco Cerebral (verde) e IV ventrículo (vermelho); D) Região infratentorial (laranja); E) Parótidas (roxo); F) Pavimento bucal (amarelo); G) Mandíbula (violeta); Região cervical (amarelo) e Medula (roxo); H) Tireoide (roxo) e I) Pulmão (branco).

Na análise estatística descritiva, foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão para descrição de variáveis quantitativas; para as variáveis qualitativas nominais e ordinais foram utilizadas medidas de frequência absoluta e relativa. Na análise dos descritores de dose ($CTDI_{vol}$ e DLP), e segundo as recomendações da ICRP (*International Commission on Radiological Protection*, n.d.), foram utilizadas medidas de localização, nomeadamente os percentis 75 ($P75^{th}$) e a mediana ($P50^{th}$).

Na estatística inferencial foi utilizado o teste ANOVA de medições repetidas para comparação do ruído entre diferentes tipos de ROI. Para a comparação dos valores medianos de $CTDI_{vol}$ e DLP com as referências publicadas foi utilizado o teste de *Wilcoxon signed-rank* para comparação de mediana com um valor de referência. Foi considerado um erro tipo I de 0,05.

Resultados

Caracterização da amostra

Foram incluídos 35 doentes com o diagnóstico de HNSCC neste estudo com média de idade de $63,3 \pm 10$ anos, dos quais 87,5% eram do sexo masculino. A localização primária mais frequente foi a orofaringe (28,6%), seguida pela hipofaringe (22,9%) e laringe (22,9%). Considerando o estadiamento, a maioria das neoplasias foram estadiadas com cT4 (51,4%) e cN2 ou cN3 (51,4%), todos os doentes incluídos não apresentavam metastização à distância (cM0). As características clínicas encontram-se resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição das neoplasias primária por localização e estadiamento.

Variável	N (%)
<i>Localização</i>	
Orofaringe	10 (28,6%)
Hipofaringe	8 (22,9%)
Laringe	8 (22,9%)
Cavidade Oral	7 (20,0%)
Nasofaringe	1 (2,9%)
Seios Perinasais	1 (2,9%)
<i>Estadiamento cT</i>	
cT1	6 (17,1%)
cT2	6 (17,1%)
cT3	5 (14,3%)
cT4	28 (51,4%)
<i>Estadiamento cN</i>	
cN0	13 (37,1%)
cN1	4 (11,4%)
cN2	13 (37,1%)
cN3	5 (14,3%)

Análise de frequência e valores de dose

Todos os doentes incluídos realizaram uma CTp. de acordo com as recomendações para registo de exposição, obteve-se um $CTDI_{vol}$ mediano de 9,46mGy e um DLP mediano de 341,01 mGy.cm; o terceiro quartil foi de 11,3mGy e 499,825mGy.cm, respetivamente. (Tabela 2). O valor de $CTDI_{vol}$ mediano foi significativamente inferior à DRL reportada por Diklic e colaboradores (Diklic et al., 2018) (15mGy, $Z=-5,05$ $p<0,001$) e Zalokar e colaboradores (Zalokar et al., 2020) (15,8mGy, $Z=-5,11$ $p<0,001$). A mediana de DLP foi significativamente inferior à reportada pelos mesmos autores (690mGy.cm, $Z=-5,05$ $p<0,001$) e (683,8mGy.cm, $Z=-5,03$ $p<0,001$), respetivamente.

Um dos doentes que realizou CTp não iniciou tratamento por agravamento do estado clínico. Dos restantes doentes, foram prescritos um total de 28 frações em 2 doentes, de 33 frações em 2 doentes e 35 frações nos restantes. O número de CBCT realizados por doente variou entre 28 e 35, com 23 doentes (65,7%) a realizar 35 CBCT em contexto de IGRT. Isto resultou numa exposição mediana para realização de controlo de tratamento por imagem de 110,95mGy (CTDI_{vol}) e 2369,5mGy.cm (DLP). Os P75th registados foram coincidentes com os valores medianos (Tabela 2).

Considerando a exposição total a radiação dos exames de planeamento e verificação de tratamento obteve-se um CTDI_{vol} mediano de 118,5mGy, com um P75th de 121,2mGy; para o DLP a mediana foi de 2668,3mGy.cm, com P75th de 2769,0mGy.cm (Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros de exposição por doente para CTp e CBCT realizados.

Parâmetros de exposição	P50 th	P75 th
<i>CTp</i>		
CTDI _{vol} (mGy)	9,46	11,3
DLP (mGy.cm)	341,01	499,83
<i>CBCT</i>		
CTDI _{vol} (mGy)	110,95	110,95
DLP (mGy.cm)	2369,5	2369,5
<i>CTp + CBCT</i>		
CTDI _{vol} (mGy)	118,5	121,2
DLP (mGy.cm)	2668,3	2769,0

CBCT: tomografia computadorizada com feixe cónico; CTDI: computed tomography dose index; CTp: tomografia computadorizada de planeamento; DLP: dose-length product

Análise da qualidade de imagem

A avaliação objetiva da qualidade de imagem com descrição do sinal e ruído médio nas diferentes ROI das diferentes estruturas encontra-se descrita na Tabela 3. Foi possível verificar diferenças estatisticamente significativas entre o ruído obtido para as diferentes estruturas ($F(1,24;42,15)=702,1$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,95$). Uma avaliação de sensibilidade com remoção individual das ROI com maior ruído permitiu identificar a mandíbula, pulmão e medula espinhal como as estruturas com ruído significativamente superior às restantes.

Tabela 3: Avaliação objetiva da qualidade de imagem com valores de sinal e ruído para diferentes estruturas anatómicas.

	Sinal	Ruído
Ventrículos Laterais	8.2 ± 2.2	16.83 ± 1.45
Região Supratentorial	36.71 ± 4.05	16.17 ± 1.29
Região Infratentorial	50.5 ± 5.56	17.78 ± 1.9
Tronco Cerebral	31.59 ± 3.05	17.21 ± 1.43
IV Ventrículo	16.36 ± 4.9	18.79 ± 1.62
Glândulas Parótidas	7.69 ± 22.88	18.04 ± 2.21
Pavimento Bucal	20.38 ± 20.04	19.46 ± 3.81
Mandíbula	1087 ± 168.87	348.76 ± 69.8
Região Cervical	52.85 ± 4.15	13.64 ± 2.59
Medula	25.17 ± 4.17	21.08 ± 8.54
Glândula tiroide	83.3 ± 11.8	13.38 ± 2.58
Traqueia	-989.72 ± 10.86	20.95 ± 21.74
Pulmão	-849.83 ± 39.82	32.14 ± 4.8

Os valores apresentados representam a média + desvio-padrão.

Discussão

Analisando as variáveis sociodemográficas e clínicas dos doentes incluídos, é possível verificar que se enquadram no contexto epidemiológico. A maioria dos doentes foi do sexo masculino, com a maioria das localizações dos tumores primários ao nível da orofaringe, hipofaringe e laringe. Mais ainda, tendo como critério de inclusão a utilização de RT a título radical, é expectável que a maioria das lesões seja estadiada em categorias cT e cN mais avançadas, como verificado.

As Tabelas 4 e 5 apresentam os valores do P(75th) e P(50th) dos valores de CTDI_{vol} e DLP encontrados na literatura e ainda os valores calculados neste estudo para a CTp:

Tabela 4: Valores de DRLs (P(75th)) encontrados na literatura

Estudo	P(75 th)	
	CTDI _{vol} (mGy)	DLP (mGy.cm)
Finlândia (Toroi et al., 2015)	37	-
Reino Unido (Wood et al., 2018)	48	2150
Croácia (Božanić et al., 2022)	35	144
Irlanda (Clerkin et al., 2018)	21	882
Eslovénia (Zalokar et al., 2020)	22,6	969,2
Este Estudo	11,3	499,83

Tabela 5: Valores de DRLs (P(50th)) encontrados na literatura

Estudo	P(50 th)	
	CTDI _{vol} (mGy)	DLP (mGy.cm)
Rijeka (Diklic et al., 2018)	15	690
Eslovénia (Zalokar et al., 2020)	15,8	683,8
Este Estudo	9,46	341,01

Descritivamente, o P(75th) e o P(50th) do serviço da ULSSJ está a-baixo de todos os DRLs já publicados, como se pode observar nas Tabelas 4 e 5. A redução da dose verificada na ULSSJ poderá dever-se ao facto de ter sido utilizada modelação de corrente, uma vez que todas as aquisições utilizaram o CareDose 4D, o que não se verificou nos protocolos usados para a aquisição da CTp dos estudos referidos nas tabelas 4 e 5. A avaliação inferencial permitiu verificar uma mediana significativamente inferior à reportada nos estudos da Eslovénia e Rijeka, tanto o valor do CTDI_{vol} como o valor do DLP, que como referido anteriormente poderão estar relacionados com o uso do índice de modelação da corrente aquando da aquisição.

Em relação aos valores de dose do CBCT, pela ausência de valores publicados, não foi possível comparar os valores do serviço da ULSSJ como inicialmente era previsto. Contudo foi analisado o incremento de dose que a realização diária do CBCT trás aos doentes, tendo o estudo concluído que diferença entre a dose de apenas a CTp e da CTp + CBCT é de 109,09mGy para o CTDI_{vol} e 2269,17mGy.cm para o DLP. Apesar de descritivamente ser um aumento significativo, o benefício da imagem diária aliada a processos de otimização da mesma, trás um grande benefício no dia-a-dia da prática clínica, uma vez que nos permite garantir uma localização exata do PTV e OARs, um escalonamento da dose mais seguro, uma maior probabilidade de sucesso do tratamento e uma redução da dose nos tecidos saudáveis, que leva a consequentemente a uma redução da probabilidade da ocorrência de efeitos secundários agudos e tardios. Em doentes de HNSCC o uso do CBCT é ainda mais um *gold standard* durante o tratamento dada a quantidade de estruturas extremamente radiosensível nesta localização e os prejuízos que as lesões dos mesmos podem trazer ao doente. (Hvid et al., 2018)

À semelhança do que já existe publicado para os exames diagnóstico, nomeadamente para a CT de diagnóstico a criação de DRLs e otimização das práticas, de acordo com o *Radiation Protection Nº180 e Nº 195* é imprescindível para que o conceito ALARA seja respeitado. (Alehno, 2014; European Commission: Directorate-General for Energy et al., 2021) A variabilidade de dados observada entre a literatura e os valores deste estudo remete-nos para a falta de valores padrão em RT nomeadamente DRLs, pelos quais os serviços possam reger-se, otimizar e auditar as suas práticas. Protocolos otimizados de CTp e de CBCT pré-estabelecidos seria algo a ponderar futuramente para que discrepâncias entre centros fossem minimizadas.

Apesar da otimização e redução da dose ser sempre um objetivo pretendido em todos os métodos de imagem que utilizem radiação ionizante, a redução exagerada da exposição poderá conduzir a uma perda de qualidade de imagem, traduzida pelo aumento do ruído. Neste estudo foi também avaliada a qualidade de imagem traduzida através do sinal e ruído; contudo, por não existirem dados publicados nos artigos acima mencionados relativos à qualidade de imagem, não é possível fazer uma comparação de ruído, algo que futuramente seria importante enquadrar.

Foi apenas possível a avaliar o ruído entre estruturas, que permitiu demonstrar a existência de maior ruído na mandíbula, pulmão e medula espinhal.

A escassez de dados na literatura e após a obtenção destes resultados pode concluir-se que existe uma falta de padronização das práticas, dada a diferença significativa entre os valores deste estudo e os valores de referência publicados. Protocolos otimizados de CTP e de CBCT pré-estabelecidos seria algo a ponderar futuramente para que discrepâncias entre centros deixasse de existir.

Conclusão

Apesar da dose da CTp ser muito inferior à dose de tratamento, dever-se-á sempre respeitar o princípio ALARA, e para isso os valores do $CTDI_{vol}$ e DLP sob a forma de DRL deveriam ser estudados, analisados e otimizados, para que futuramente existisse um valor de DRL pelo quais os serviços de RT se pudessem reger. O DRL é um valor que periodicamente deverá ser auditado, para que, tendo em conta a evolução tecnológica, seja o mais baixo possível sem nunca prejudicar a qualidade de imagem, uma vez que em RT a qualidade de imagem na CTp é essencial para uma delineação exata do OARs e PTV.

Apesar dos poucos dados existentes o serviço da ULSSJ, apresenta valores significativamente inferiores aos valores já publicados por outros países, pelo que se crê que o serviço está num bom caminho quanto à redução de dose da CTp.

Quanto ao CBCT, apesar do incremento de dose que associa ao curso do tratamento do doente, é uma ferramenta essencial para a aplicação da IGRT. No entanto, pela ausência de valores publicados não foi possível avaliar o desempenho do serviço de RT.

É importante reforçar, mais uma vez, que dada a pouca informação encontrada na literatura quanto a DRLs na área da RT, são necessários que mais estudos para que as práticas possam ser otimizadas e padronizadas. Mais ainda, é importante a recolha de dados a nível nacional para que um DRL nacional possa ser sugerido. De referir ainda que dados sobre qualidade de imagem nos procedimentos de imagem de planeamento são escassos, pelo que seria importante serem realizados estudos adicionais neste âmbito, no sentido de perceber se a redução da dose não prejudica a qualidade de imagem de planeamento.

Referências

- Abuhaimed, A., Martin, C. J., Sankaralingam, M., & Gentle, D. J. (2015). A Monte Carlo investigation of cumulative dose measurements for cone beam computed tomography (CBCT) dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 60(4), 1519–1542. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/4/1519>
- Abuhaimed, A., Martin, C. J., Sankaralingam, M., Gentle, D. J., & McJury, M. (2014). An assessment of the efficiency of methods for measurement of the computed tomography dose index (CTDI) for cone beam (CBCT) dosimetry by Monte Carlo simulation. *Physics in Medicine and Biology*, 59(21), 6307–6326. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/21/6307>
- Alaei, P., & Spezi, E. (2015). Imaging dose from cone beam computed tomography in radiation therapy. *Physica Medica*. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.06.003>
- Alehno, I. (2014). *Diagnostic Reference Levels in Thirty-six European Countries*. <https://www.eurosafeimaging.org/>
- Alterio, D., Marvaso, G., Ferrari, A., Volpe, S., Orecchia, R., & Jereczek-fossa, B. A. (2019). Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Seminars in Oncology*, 46(3), 233–245. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.07.002>
- Amin, Mahul B.; Edge, Stephen B.; Byrd, David R.; Brookland, R. K. et al. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed.). Springer Cham.
- Božanić, A., Šegota, D., Debeljuh, D. D., Kolacio, M. Š., Radojčić, Đ. S., Ružić, K., Budanec, M., Kasabašić, M., Hrepić, D., Valković Zujić, P., Brambilla, M., Kalra, M. K., & Jurković, S. (2022). National reference levels of CT procedures dedicated for treatment planning in radiation oncology. *Physica Medica*, 96(February), 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.03.001>
- Castadot, P., Lee, J. A., Geets, X., & Grégoire, V. (2010). Adaptive Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 20(2), 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.11.002>
- Clerkin, C., Brennan, S., & Mullaney, L. M. (2018). Establishment of national diagnostic reference levels (DRLs) for radiotherapy localisation computer tomography of the head and neck. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 23(5), 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.07.012>
- Diklic, A., Segota, D., Belac-Lovasic, I., & Jurkovic, S. (2018). An assessment of dose indicators for computed tomography localization procedures in radiation therapy at the University Hospital Rijeka. *Nuclear Technology and Radiation Protection*, 33(3), 301–306. <https://doi.org/10.2298/NTRP1803301D>

European Commission: Directorate-General for Energy, Damilakis, J., Frija, G., Jaschke, W., Paulo, G., Repussard, J., Scheegerer, A., Tsapaki, V., Clark, J., & Hierath, M. (2021). *European study on clinical diagnostic reference levels for X-ray medical imaging - EUCLID*. <https://doi.org/10.2833/031357>

European Commission: Directorate-General for Energy. (2018). European Guidelines on Diagnostic Reference Levels for Paediatric Imaging. In *Radiation Protection N° 185*. <https://doi.org/10.2833/486256>

Hvid, C. A., Elstrøm, U. V., Jensen, K., & Grau, C. (2018). Cone-beam computed tomography (CBCT) for adaptive image guided head and neck radiation therapy. *Acta Oncologica*, 57(4), 552–556. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1398414>

ICRP. (2017). *Diagnostic Reference Levels in Medical Imaging - ICRP Publication 135* (Vol. 46, Issue 1). <https://www.icrp.org/publication.asp?id=icrp%20publication%20135>

International Commission on Radiological Protection. (n.d.). Retrieved October 15, 2024, from <https://www.icrp.org/>

Irmak, S., Georg, D., & Lechner, W. (2020). Comparison of CBCT conversion methods for dose calculation in the head and neck region. *Zeitschrift Fur Medizinische Physik*, 30(4), 289–299. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2020.05.007>

Kanda, R., Akahane, M., Koba, Y., Chang, W., Akahane, K., & Okuda, Y. (2021). Developing diagnostic reference levels in Japan. *Japanese Journal of Radiology*, 39(4), 307–314. <https://doi.org/10.1007/s11604-020-01066-5>

Machiels, J. P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., & Gregoire, V. (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 31(11), 1462–1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>

McCollough, C., Cody, D., Edyvean, S., Geise, R., Gould, B., Keat, N., Huda, W., Judy, P., Kalender, W., McNitt-Gray, M., Morin, R., Payne, T., Stern, S., & Rothenberg, L. (2008). *The Measurement, Reporting, and Management of Radiation Dose in CT*. <https://doi.org/10.37206/97>

Men, K., Dai, J., Chen, X., Li, M., Zhang, K., & Huang, P. (2017). Dual-energy imaging method to improve the image quality and the accuracy of dose calculation for cone-beam computed tomography. *Physica Medica*, 36, 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.03.023>

O’connor, S., Ardle, O. M. C., & Mullaney, L. (2016). Establishment of national diagnostic reference levels for breast cancer CT protocols in radiation therapy. *British Journal of Radiology*, 89(1066), 1–6. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160428>

- Rao, S., Sharan, K., Sukumar, S., Chandraguthi, S. G., Nisha Dsouza, R., David, L. R., Ravichandran, S., Uzun, B., Kadavigere, R., & Uzun Ozsahin, D. (2023). Systematic Review on Diagnostic Reference Levels for Computed Tomography Examinations in Radiation Therapy Planning. *Diagnostics*, 13(6), 1–13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061072>
- Roch, P., Célier, D., Dessaud, C., & Etard, C. (2018). Using diagnostic reference levels to evaluate the improvement of patient dose optimisation and the influence of recent technologies in radiography and computed tomography. *European Journal of Radiology*, 98(November 2017), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.11.002>
- Swartz, L. K., & Swiecicki, P. L. (2024). Head and Neck Cancers. In *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*.
- Tomic, N., Papaconstadopoulos, P., Aldelaijan, S., & Rajala, J. (2018). Image quality for radiotherapy CT simulators with different scanner bore size. *Physica Medica*, 45(November 2017), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.11.017>
- Toroi, P., Kaijaluoto, S., & Bly, R. (2015). Patient exposure levels in radiotherapy CT simulations in Finland. *Radiation Protection Dosimetry*, 167(4), 602–607. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncu363>
- Total disease burden, measured in Disability-Adjusted Life Years (DALYs). (n.d.). 2021. Retrieved June 13, 2024, from <https://ourworldindata.org/grapher/share-of-total-disease-burden-by-cause>
- Trivedi, G., Singh, P. P., Oinam, A. S., & Singh, R. (2024). Cone-beam computed tomography (CBCT) dose optimization technique and image quality assessment scoring. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 20(1), 71–78. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1130_22
- Vassileva, J., & Rehani, M. (2015). *Diagnostic Reference Levels*. January, 3–5. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12794>
- Wood, T. J., Davis, A. T., Earley, J., Edyvean, S., Findlay, U., Lindsay, R., Nisbet, A., Palmer, A. L., Plaistow, R., & Williams, M. (2018). IPEM topical report: The first UK survey of dose indices from radiotherapy treatment planning computed tomography scans for adult patients. *Physics in Medicine and Biology*, 63(18). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aacc87>
- Zalokar, N., Žager Marciuš, V., & Mekiš, N. (2020). Establishment of national diagnostic reference levels for radiotherapy computed tomography simulation procedures in Slovenia. *European Journal of Radiology*, 127(February), 108979. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108979>