

## **IMRT E A PROTEÇÃO RADIOLÓGICA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

**Melo, A.R.<sup>1</sup>, Santos, H.C.<sup>2</sup>, Moura, C.F.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Graduado em Tecnologia em Radiologia

<sup>2</sup> Graduandas em Tecnologia em Radiologia

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Pernambuco

### **RESUMO**

A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) é uma forma de radioterapia externa que permite a conformação da radiação para o contorno da área alvo, utilizando múltiplos feixes de radiações angulares e de intensidades não uniformes, o que a diferencia da Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D-RCT). A proteção radiológica consiste na utilização de alta dose de radiação no tumor enquanto minimiza a exposição à radiação dos tecidos normais circundantes, reduzindo a toxicidade do tratamento. A dose de radiação é projetada para conformar a forma tridimensional do tumor pela modulação ou controle da intensidade de subcomponentes de cada feixe. As modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento radical do câncer de próstata envolvem: radioterapia, cirurgia ou hormonioterapia, isolados ou combinados entre si. O tratamento com intensidade modulada utiliza imagens tomográficas, de ressonâncias magnéticas ou ambas fundidas, para verificar a área a ser irradiada, devendo ser feita na mesma posição em que será realizado o tratamento. Os cálculos dosimétricos são feitos baseados nestas imagens, no computador. É necessário, além de um delineamento minucioso, doses de restrição que devem ser prescritas para órgãos e tecidos adjacentes. Só depois de o plano ser aprovado e assinado pelo médico radioterapeuta, o tecnólogo em radiologia irá transferir os dados para o aparelho que será realizado o tratamento. Então o paciente será posicionado e será feita uma checagem para saber se todos os dados se encaixam perfeitamente. O tratamento é monitorado por vídeo para garantir que o paciente permaneça imóvel durante todo tempo. Este método tem sido muito eficaz no combate ao câncer de próstata, diminuindo significativamente os efeitos colaterais do tratamento. Os principais efeitos adversos da radioterapia resultam dos efeitos da radiação nos tecidos adjacentes aos órgãos gastrintestinais, geniturinários e sexuais, podendo ser classificados como: agudos (quando ocorrem até 90 dias após o início do tratamento) ou tardios.

### **1. INTRODUÇÃO**

Surgida há mais de 100 anos, logo em seguida a descoberta da radiação "x" por Wilhelm Roetgen e a descoberta do elemento 'rádio' por Marie Currie, a radioterapia tem sido empregada principalmente para o tratamento do câncer. Ela pode ser usada para destruir ou reduzir o tamanho de tumores, aliviar ou diminuir as dores oncológicas, estancar ou evitar hemorragias além de também tratar algumas lesões benignas. A radioterapia é o uso específico de alta energia de radiação ionizante e pode utilizar feixes de tratamento com radiação X, gama, nêutrons e outras fontes para tratar o câncer. A radiação pode vir de uma fonte externa (teleterapia) ou de uma fonte localizada próxima ao tumor colocada dentro do corpo (braquiterapia).

“Nos últimos anos, o planejamento e a execução da radioterapia estão em processo de mudança significativa. Esta mudança é, em grande parte, resultante dos avanços contínuos em hardware e software que têm exigido o constante aperfeiçoamento dos métodos de planejamento e execução da radioterapia, assim como investimentos no treinamento dos profissionais que a executam.” [1]

De acordo com VAN DEN STEEN, um dos métodos, amplamente disseminado, é a Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D- RCT) que é uma forma avançada de radioterapia externa, que utiliza o computador para criar uma imagem tridimensional do tumor, possibilitando que múltiplos feixes de radiação de intensidade uniforme possam ser conformados exatamente para o contorno da área alvo de tratamento (células cancerosas mais uma margem de segurança). [2]

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT, sigla originada do termo em inglês Intensity-Modulated Radiation Therapy) é uma outra forma de radioterapia externa baseada na aceleração linear desenvolvida no final dos anos 90 que, além de permitir a conformação da radiação para o contorno da área alvo, ainda utiliza múltiplos feixes de radiação angulares e de intensidades não-uniformes. “A IMRT é uma evolução da 3D-RCT por ser capaz de modular o feixe de tratamento, oferecendo maior intensidade de dose na área de interesse e poupando áreas onde esta intensidade não é desejada. Com isto, consegue-se irradiar tumores que são irregulares, com faces côncavas e rodeados por tecido normal, sem causar excessiva exposição à radiação dos tecidos normais adjacentes. O objetivo é conformar a radiação o mais próximo possível do órgão alvo na tentativa de proteger as estruturas adjacentes.” [3,4]

As técnicas de IMRT são significativamente mais complexas do que as outras formas tradicionais de radioterapia, incluindo a 3D-RCT. A IMRT tem o objetivo de concentrar maior dose de radiação no alvo e poupar os tecidos normais, especialmente para os órgãos alvos com formatos complexos e/ou regiões côncavas. A dose de radiação é projetada para conformar a forma tridimensional do tumor pela modulação ou controle da intensidade de subcomponentes de cada feixe de radiação. Portanto, utiliza-se alta dose de radiação no tumor alvo, enquanto se espera diminuir a exposição à radiação dos tecidos normais circundantes, buscando a redução da toxicidade ao tratamento.

## **2. O CÂNCER DE PRÓSTATA**

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem órgãos e tecidos, podendo se espalhar para outras regiões, vizinhas ou mais distantes, do organismo (metástases). “No Brasil, a cada ano, são previstos 576 mil novos casos de câncer, sendo 68,8 mil desses casos, cânceres de próstata que é segunda causa de morte por câncer entre homens” [5], ficando apenas atrás do câncer de pulmão.

A próstata é uma glândula masculina do tamanho de uma noz e fica localizada abaixo da bexiga e na frente do reto e, a uretra passa através dela. Ela contém pequenas glândulas que são responsáveis por parte do líquido seminal, que protege e nutre os espermatozoides. Os hormônios masculinos fazem com que a próstata se desenvolva desde o feto e continue crescendo até a fase adulta. A maioria dos cânceres de próstata originam-se nas células das glândulas que produzem o sêmen. Na maioria das vezes, o câncer apresenta um desenvolvimento lento e silencioso. Em outros casos, pode crescer e se espalhar muito rapidamente.

Os exames de rotina para acompanhar o crescimento dessa glândula são o toque retal e o exame de sangue (PSA). Se existir a suspeita de câncer são indicados outros exames como: radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e até a biópsia. Os pacientes portadores dessa neoplasia podem ser submetidos a diferentes tratamentos, sendo os mais comuns: cirurgia, hormônio terapia e principalmente a radioterapia, separadamente ou combinados entre si.

### 3. RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA (IMRT)

A radioterapia é uma especialidade dentro da medicina que se utiliza das radiações ionizantes e da sensibilidade do tumor para seu tratamento. “Estima-se que cerca de 60% de todos os pacientes portadores de doenças malignas terão indicação de radioterapia durante o curso de sua doença.” [6] Trazendo isso para os números de câncer de próstata entre os brasileiros (68,8 mil por ano), significa dizer que cerca de 40 mil homens seriam submetidos a este tipo de tratamento anualmente.

A Radioterapia de Intensidade Modulada é uma forma de teleterapia (radioterapia externa) baseada na aceleração linear capaz de permitir a conformação da radiação para o contorno da área alvo e que utiliza múltiplos feixes de radiação angulares e de intensidades não-uniformes. Pode-se dizer que a IMRT é uma evolução dos métodos de radioterapia tradicional por ser significativamente mais complexa. Seu principal objetivo é lançar altas doses de radiação sobre o tumor minimizando as doses nos tecidos normais adjacentes de forma eficaz.

Existem várias formas de IMRT envolvendo compensadores físicos simples, feixes escaneados, feixe modulado em forma de leque (tomoterapia), ou colimadores multi-lâminas (MLC) que podem ser usados para modular o feixe [7-9] e que será objeto deste estudo.

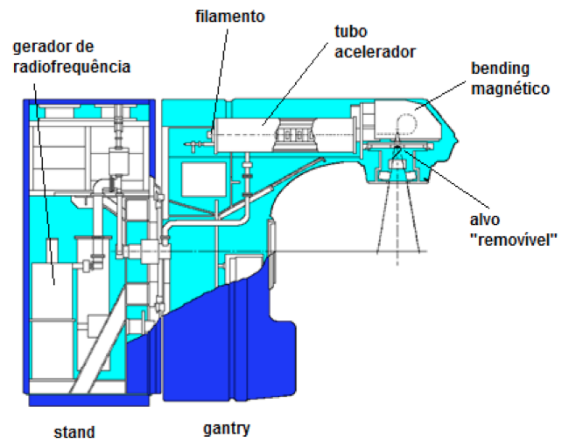
#### 3.1. Acelerador linear

Desenvolvido em meados da década de 1990, o acelerador linear é o equipamento mais utilizado na radioterapia, pois permite a irradiação em várias direções de incidência, cujos eixos centrais se intersectam em um ponto de espaço (isocentro), situado normalmente a 1m do foco do feixe. Podemos visualizar uma representação na **Figura 1**. Ele produz, monitora, controla e conforma, de forma precisa, o feixe de radiação para o alvo planejado. Podem emitir além de raios-x, feixes de elétrons com varias energias.

Em um acelerador, os elétrons produzidos pelo aquecimento do filamento e injetados dentro de uma estrutura aceleradora (guia de ondas) através do canhão de elétrons. Isso é sincronizado com as ondas de radiofrequência que são impulsionadas ao guia de ondas pelo magnetron. O feixe de raios-x é criado quando os elétrons atingem e interagem com o alvo de tungstênio, produzindo um espectro com componentes contínuo (efeito bremsstrahlung, ou radiação de frenamento) e discreto (radiação característica do alvo). A estrutura aceleradora é composta por um guia de ondas e cavidades ressonantes, que transportam a onda de radiofrequência produzida pelo magnetron e transferem, gradualmente, sua energia para o elétron, acelerando-o em direção ao alvo. Caso seja necessário utilizar o feixe de elétrons, o alvo é retirado através do equipamento eletrônico e em seu lugar são colocados filtros espalhadores de elétrons. O formato do feixe é feito a partir de cones de elétrons. Uma representação da estrutura interna pode ser visualizada a partir da **Figura 2**. Essa versatilidade é de extrema importância, pois permite a realização de múltiplos tratamentos utilizando apenas um equipamento.

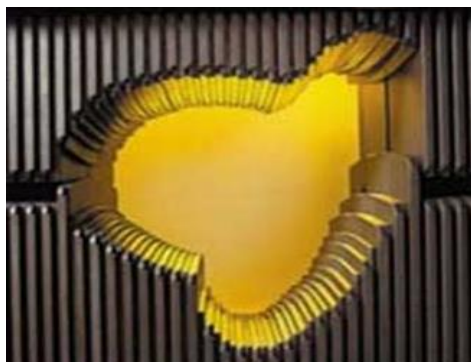


**Figura 1. Acelerador Linear**



**Figura 2. Estrutura interna**

No IMRT, a conformação geométrica do tumor é dada pelos colimadores multi-folhas ou multi-lâminas (MLC). Esses colimadores são formados de 60 a 80 segmentos com uma dimensão entre 0,5 cm e 1cm (ao nível do isocentro), que se movem independentemente uns dos outros, sendo comandados por motores individuais. Além de permitirem a conformação geométrica, os colimadores multi-folhas são também as peças fundamentais da conformação dosimétrica, permitindo, em coordenação com uma cadência de irradiação bem controlada, a modulação da intensidade do feixe. Abaixo, na **Figura 3**, uma representação de um colimador multi-folha.



**Figura 3. Colimador Multi-folhas**

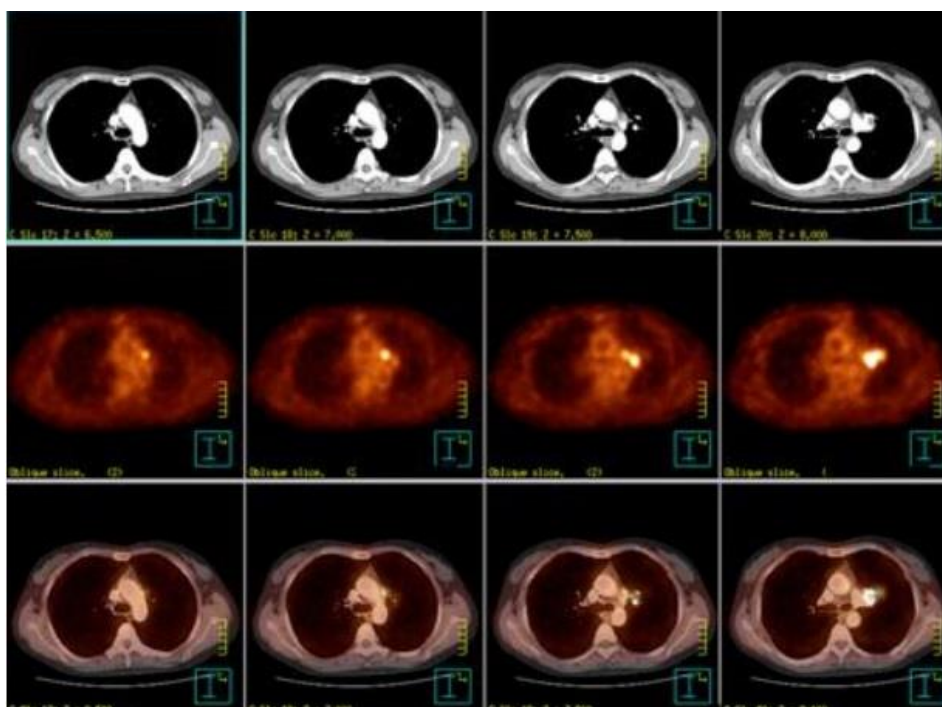
### **3.2. Aquisição de imagens**

A informação anatómica de cada paciente baseia-se em uma fusão de imagens, que se caracteriza em uma sobreposição, com co-registro, de exames de Ressonância Magnética (RMI) ou Tomografia Magnética (TC) ou ambos, abrangendo toda área que será tratada. Estas imagens são usadas na fase de planejamento com duas finalidades diferentes:

- Permite o delineamento do tumor alvo e das estruturas adjacentes ao contorno externo;
- Fornecem dados que permitem o cálculo de dose com correção de heterogeneidade nos variados tecidos.

É necessário adquirir as imagens da área a ser irradiada na mesma posição em que o paciente irá realizar o tratamento, com todos os artefatos posicionados utilizados para sua imobilização. Na **Figura 4**, temos um exemplo de sobreposição de imagens.

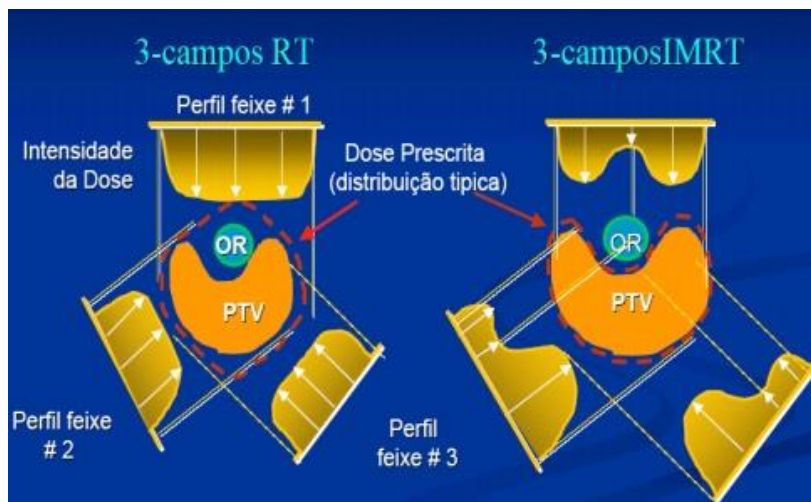
Cortes seriados da área a ser irradiada são tomados, com espessura fina, pré-determinada pelo médico radioterapeuta. O aparelho para aquisição das imagens deverá ser dedicado para radioterapia ou, caso se opte por realização do exame em aparelho não dedicado, uma prancha retificadora de apoio de decúbito deverá ser confeccionada para garantir a reprodutibilidade do posicionamento durante a aquisição das imagens, similar ao do momento do tratamento.



**Figura 4.** Exemplo de fusão de imagens.

### 3.3. Delineamento das estruturas e aplicação da técnica

A grande vantagem da radioterapia que conta com a modulação do feixe é a possibilidade de obter uma distribuição de dose mais conformada e poupar os tecidos adjacentes. Podemos entender melhor visualizando a **Figura 5**.



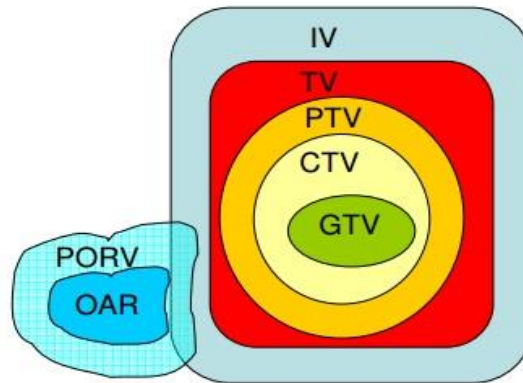
**Figura 5. Ilustração da conformidade obtida através da modulação dos feixes**

O delineamento cuidadoso dos tecidos alvos e dos adjacentes sob risco de irradiação com o auxílio da tomografia computadorizada e de outras imagens (usualmente ressonância magnética) pelo médico radioterapeuta é essencial para que a dose de radiação prescrita alcance o órgão alvo, atingindo o mínimo possível os tecidos próximos. São determinados órgãos/estruturas a serem valorizados positivamente ou menos intensamente e determinam-se as doses de prescrição e de restrição. A seguir, solicita-se ao físico que seja realizado o planejamento de acordo com suas solicitações.

### 3.3.1. Definição do alvo

O volume visível do tumor (GTV, do inglês Gross Tumor Volume), é caracterizado como a massa palpável do tumor. O volume contendo o GTV e possivelmente a doença microscópica maligna é denominado CTV (Clinical Target Volume). O volume de planejamento do alvo (PTV, do inglês Planning Target Volume) leva em conta o movimento dos órgãos ou a incerteza da sua posição, para assegurar que a dose seja absorvida no CTV. Os órgãos de risco (OAR, Organ at Risk) são delineados e incluídos no planejamento. Assim como para o CTV, foi definido um volume de planejamento para o OAR, que leva em conta a sua movimentação no paciente, chamado de PORV (Planning Organs at Risk Volume). Além desses, o ICRU 62 [10] ainda escreve mais dois volumes, o TV (Treatment Volume) – define o volume planejado que recebeu a dose prescrita – e o IV

(Irradiated Volume), que é descrito como volume irradiado com uma dose que seja importante para o paciente. Uma representação das definições de alvos pode ser vista na **Figura 6**.



**Figura 6. Definições de alvos**

Os campos de intensidade modulada são realizados a partir do movimento controlado das folhas do colimador multi-folhas, através uma sequência múltipla de segmentos em que a radiação é emitida um após o outro, de acordo com o movimento das folhas do colimador (técnica é conhecida como step-and-shoot ou stop-and-shoot) conseguindo assim a conformação completa em 3D da área alvo (GTV).

### 3.3.2. Cálculo de dose

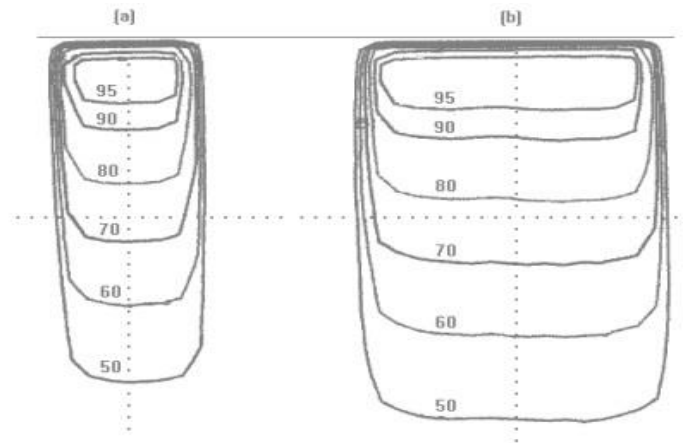
Após o delineamento das estruturas um plano de tratamento personalizado é elaborado para que se respeitem os requisitos alvos, assim como a restrição de dose para as estruturas circundantes. As imagens de tomografia computadorizada do paciente e o cálculo das doses são utilizados para este objetivo.

Na radioterapia de intensidade modulada o cálculo de dose é dado pelo planejamento inverso, que utiliza de métodos de otimização computadorizada para gerar um plano de tratamento adequado. “Neste caso, as doses de prescrição desejadas e as restrições dose-volume para os órgãos de risco, são introduzidas primeiramente pelo planejador do tratamento, e os parâmetros do feixe são então determinados com a otimização de uma função custo definida para estes objetivos e limitações. Os algoritmos de planejamento inverso, geralmente, produzem intensidades de feixes complexas que requerem um sistema de liberação do tratamento avançado, tais como os realizados na IMRT.” [11]

#### 3.3.2.1 Cartas de isodose

Para calcular a dose no volume alvo (GTV) e dos órgãos e tecidos próximos a ele (PTV), são utilizadas as cartas

de isodose, que são mapas da distribuição da dose dentro do paciente. As cartas de isodose são formadas por curvas de isodose, que são linhas que ligam os pontos de mesma dose. As cartas de isodose são função da forma e da área do campo de irradiação, da distância foco-superfície e da qualidade da radiação. Para o cálculo da dose é indispensável o uso da carta de isodose. A partir destes dados é possível saber, com precisão, a quantidade de radiação que está sendo absorvida pela região irradiada. Na figura 7, podemos observar um exemplo de cartas de isodoses para feixes de raios-x produzidos em acelerador linear de 6 MeV, para diferentes campos e mesma distância foco-superfície.



**Figura 7. Exemplo de carta de isodose. Em (a) o campo é 5cm x 5cm; em (b) é 10cm x 10cm**

A IMRT é uma técnica bastante complexa, onde cada campo pode ser segmentado em até 300 sub-campos, impossibilitando uma verificação manual do cálculo de unidades monitoras, conforme é feita na radioterapia convencional, por isso há a necessidade de se realizar um controle de qualidade rigoroso do plano dosimétrico prévio ao tratamento do paciente. [12] Esse controle é feito em duas etapas:

- Verificação da dose absoluta pontual em um objeto simulador, liberando um campo por vez ou todos os campos;
- Verificação das fluências planares individuais de cada modulador – são utilizados dispositivos eletrônicos de imagem portal (EPID). Eles produzem imagens digitais, sendo possível a avaliação em sistema integrado. [13]

As ferramentas de otimização requerem um cálculo preciso da dose administrada associada a cada padrão de campo e campo de intensidade. A dose deve ser calculada com precisão para se obter um plano de tratamento otimizado válido. O plano é então avaliado pelo físico, se aprovado, os dados do tratamento são transferidos para o equipamento em que será realizado o tratamento, junto com as prescrições determinadas.

#### **4. PROTEÇÃO RADIOLÓGICA**

A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) é uma alternativa de tratamento para o câncer de próstata que



permite doses maiores de radiação com efeitos tóxicos mais baixos que as radioterapias mais tradicionais devido a sua capacidade de conformar a área alvo e liberar alta dose de radiação sobre ela, minimizando doses impróprias em tecidos saudáveis do organismo.

Na prática, a proteção radiológica consiste em evitar que os órgãos próximos ao tumor recebam uma radiação desnecessária, alterando assim as células desses tecidos. Isso diminui a toxicidade do tratamento. Já que não há modificações em grandes proporções de células de tecidos próximos, não há grandes reações devido a irradiação a curto e longo prazo. Entretanto, atualmente há pouca disponibilidade de estudos que permitam conclusões consistentes a respeito do assunto e que possam orientar os profissionais da radiologia e os pacientes quanto a real segurança da IMRT se comparada a outras tecnologias disponíveis para o tratamento do Câncer de Próstata localizado.

Algumas pesquisas realizadas procuraram comparar as taxas de toxicidade da terapia de alta dose de radiação com o tratamento padrão dose de radiação, usando IMRT x 3D-CRT (denominado neste trabalho como estudo 1) - a radioterapia conformacional tridimensional (3D-RCT) possibilita a conformação para a área alvo do tratamento da radiação de intensidade uniforme, protegendo as áreas adjacentes ao tumor, o que torna assim a IMRT em apenas uma modernização de software e equipamento da mesma - e IMRT x Outras radioterapias tradicionais (**Tabela 1**).

Os resultados do estudo 1 indicam que a IMRT é capaz de reduzir em mais de 25% dos efeitos adversos no intestino e no reto além de diminuir os níveis de exposição dessas áreas, quando comparado a radioterapia conformacional tridimensional. Eles indicam também que a radioterapia de intensidade modulada está associada com uma redução significativa no grau de toxicidade aguda retal, intestinal e urinária. Houve uma tendência para uma redução de 26% nos efeitos colaterais do intestino e do reto.

"Este estudo suporta o uso continuado de IMRT no tratamento do câncer de próstata. É uma terapia segura e muito bem tolerada, com menos complicações do que 3D-CRT", disse o oncologista Jeff Michalski, da Universidade de Washington, nos Estados Unidos.

O estudo analisou também as características do paciente que podem estar associadas à toxicidade. "A diferença racial é definitivamente surpreendente e ainda não estamos certos de porque ela existe", diz Jeff Michalski. Dados também revelam que há um aumento significativo (15%) nos efeitos colaterais do reto associado com homens brancos, em comparação com outras raças, independente do tratamento com radiação utilizado. [14]

Segundo os pesquisadores WILT e PEARSON, todas as alternativas de tratamentos causam eventos adversos relevantes, mas a frequência, duração e gravidade que eles apresentam são variáveis. [15, 16] A **Tabela 1** mostra a comparação dos resultados entre o uso de IMRT x Outras radioterapias.

**Tabela 1. Resultado da comparação entre benefícios de radioterapias (IMRT x outras radioterapias) [17]**

Estudos	Nº de Pacientes		Dosagem		Resultados
	IMRT	Outras	IMRT	Outras	
<b>Kupelian (2005)</b>	100	310	70 Gy	78 Gy	Sobrevida – 5 anos sem detecção da doença (IMRT = 85% e Outras 78%)
<b>Shippy (2006)</b>	-	-	-	-	Toxicidade Retal (IMRT = 3% e Outras 19%)

<b>Sanguinetti (2006)</b>	45	68	76 Gy	76 Gy	Toxicidade retal tardia > 90 dias (IMRT = 6% e Outras 21,2%)
<b>Namiki (2006)</b>	-	-	78 Gy	69,9 Gy	(Valores mais altos indicam resultados melhores) Função intestinal (IMRT 87,1 e Outras 81,2); Função sexual (IMRT 18,0 e Outras 6,9).
<b>Kirichenko (2006)</b>	-	-	74-78 Gy	72Gy	Toxicidade Gastro-intestinal (GI) tardia (3 anos) (IMRT = 6,2% e Outras = 10,4%); Toxicidade Genito-urinária (GU) tardia (IMRT 8,4% e Outras 5,7% ) ;
<b>Vora (2007)</b>	145	271	-	-	Sobrevida: 5 anos sem detecção da doença (IMRT = 74,1% e Outras = 60,4%)

## 5. CONCLUSÃO

A radioterapia de intensidade modulada é uma forma de radioterapia externa que baseada na aceleração linear que utiliza múltiplos feixes de radiação angulares de intensidades não-uniformes e que é capaz de permitir a conformação da radiação para que ela seja melhor moldada para se encaixar nos limites da área alvo e reduzir ainda mais a quantidade de radiação recebida pelos tecidos adjacentes. Seu principal objetivo é permitir que maiores doses de radiação sejam entregues ao tumor com maior segurança e eficácia, aumentando potencialmente a possibilidade de uma cura.

Através desse estudo podemos concluir que o tratamento com IMRT é a forma menos agressiva, invasiva de tratar o câncer de próstata. Atualmente, o câncer de próstata localizado é uma das doenças que mais matam homens no Brasil. A praticidade e eficácia desse tratamento tem ajudado a combater e reduzir o índice de mortalidade pela doença consideravelmente trazendo um conforto maior no pós-tratamento, uma vez que este procedimento apresenta uma redução nos efeitos colaterais.

O IMRT é um método tão eficaz em relação a curabilidade quanto a diminuição de efeitos colaterais. Com essa nova técnica de radioterapia foi possível reduzir em mais de 25% dos efeitos adversos provenientes ao tratamento em órgãos e tecidos próximos ao tumor alvo. Os estudos também mostram que a eliminação microscópica da neoplasia, ou sobrevida (5 anos sem detecção da doença), é maior quando os pacientes são tratados a partir da radioterapia de intensidade modulada.

Apesar de existirem efeitos colaterais em qualquer tratamento radioterápico, essas reduções de efeitos colaterais são bastante promissoras e abrem caminho para a continuação da inovação tecnológica, afim de cada vez mais aumentar a proteção e segurança radiológica de pacientes submetidos a tratamentos radioterápicos.

## REFERÊNCIAS

1. BOYER A, BUTLER B, DIPETRILO T, ENGLER M, FRAASS B, GRANT W, et al. "Intensity-Modulated Radiotherapy: Current Status and Issues of Interest", *Int. J. Radiation Oncology, Biol, Phys.* (2001).
2. VAN DEN STEEN D, HULSTAERT F, CAMBERLIN C. "Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)". *Health Technology Assessment (HTA)*, Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); (2007).
3. "Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Localized Prostate Cancer." <http://www.icer-review.org/index.php/Search/newestfirst.html?searchphrase=all&searchword=IMRT> (2007).
4. HONG T, RITTER M, HARARI P. "Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology." *British Journal of Cancer*, p. 1819-1824. (2005)
5. "Câncer" <http://www.minhaveria.com.br/saude/temas/cancer> (2014)
6. "O que é radioterapia?" <http://www.ctopetropolis.com.br/radioterapia.htm> (2012)
7. CWG. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. "Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest" *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 51, p. 1685-1694. (1993)
8. XUEPENG S, XIA P, YU N. "Effects of the intensity levels and beam map resolutions on static IMRT plans." *Med. Phys.*, v. 31, p. 1401-1412. (1992)
9. VENENCIA CD, BESA P. "Comissioning and quality assurance for intensity modulated radiotherapy with dynamic multileaf collimator: Experience of the Pontificia Universidad Catolica de Chile." *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, v. 5, p. 37-54. (2004)
10. ICRU. "Report: 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50". *Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements.* Bethesda, MD. (1999)
11. POLI, MER. "Definição do volume de planejamento do alvo (PTV) e seus efeitos na radioterapia." *Autarquia Associada à Universidade de São Paul.*, 3,4. (2007)
12. AGAZARYAN N, SOLBERG TD, DEMARCO JJ. "Patient specific quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy." *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, v. 4, 40-50. (2003)
13. DONG L, ANTOLAK J, SALEHPOUR M, FORSTER K, O'NEILL L, KENDALL R, ROSEN I. "Patient-specific point dose measurement for IMRT monitor unit verification." *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 56, p. 867-877. (2000)
14. "Nova radioterapia reduz efeitos colaterais em pacientes com câncer de próstata" <http://www.isaude.net/pt-BR/noticia/21264/ciencia-e-tecnologia/nova-radioterapia-reduz-efeitos-colaterais-em-pacientes-com-cancer-de-prostata> (2011)
15. WILT T, MAC DONALD R, RUTKS I, SHAMLIYAN T, TAYLOR B, KANE R. "Systematic Review: Comparative Effectiveness And Harms Of Treatments For Clinically Localized Prostate Cancer." *Annals Of Internal Medicine* (2008)
16. PEARSON S, LADAPO J, PROSSER L. "Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Localized Prostate Cancer." *Institute for Clinical and Economic Review.* (2007)
17. "Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o câncer de próstata" [http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais\\_para\\_pesquisa/Materiais\\_por\\_assunto/InformeATS\\_n7\\_Radioterapia\\_de\\_Intensidade\\_Modulada\\_cancer\\_prostata.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/InformeATS_n7_Radioterapia_de_Intensidade_Modulada_cancer_prostata.pdf) (2009)