



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS

INVESTIGAÇÃO DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS, VOLUMÉTRICAS E
DE DENSIDADE TECIDUAL, PRÉ E PÓS TRATAMENTO RADIOTERÁPICO,
EM GLÂNDULAS PARÓTIDAS DE PACIENTES COM CARCINOMA
EPIDERMOIDE DE CABEÇA E PESCOÇO, POR MEIO DA ANÁLISE DE
TOMOGRÁFIAS COMPUTADORIZADAS

*INVESTIGATION OF MORPHOLOGICAL, VOLUMETRIC AND DENSITY
CHANGES, PRE AND POST RADIOTHERAPY IN PAROTID GLANDS OF
PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND
NECK, THROUGH THE ANALYSIS OF COMPUTED TOMOGRAPHY*

CAMPINAS
2019

WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS

INVESTIGAÇÃO DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS, VOLUMÉTRICAS E DE DENSIDADE TECIDUAL, PRÉ E PÓS TRATAMENTO RADIOTERÁPICO, EM GLÂNDULAS PARÓTIDAS DE PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CABEÇA E PESCOÇO, POR MEIO DA ANÁLISE DE TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS

INVESTIGATION OF MORPHOLOGICAL, VOLUMETRIC AND DENSITY CHANGES, PRE AND POST RADIOTHERAPY IN PAROTID GLANDS OF PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK, THROUGH THE ANALYSIS OF COMPUTED TOMOGRAPHY

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências – área de concentração: Oncologia.

Dissertation presented to Faculty of Medical Sciences of Campinas State University as part of the requisites required to obtain the Master's degree in Sciences – concentration area: Oncology.

ORIENTADOR: ANDRE LUIZ FERREIRA COSTA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS, E ORIENTADO PELO PROF. DR. ANDRE LUIZ FERREIRA COSTA

CAMPINAS
2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Rosana Evangelista Poderoso - CRB 6652

Sa59i Santos, Wellington Pereira dos, 1974-
Investigação das alterações morfológicas, volumétricas e de densidade tecidual, pré e pós tratamento radioterápico, em glândulas parótidas de pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, por meio da análise de tomografias computadorizadas / Wellington Pereira dos Santos. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: André Luiz Ferreira Costa.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Densidade. 2. Radioterapia. 3. Processamento de imagem assistida por computador. 4. Segmentação de imagens médicas. I. Costa, André Luiz Ferreira. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Investigation of morphological, volumetric and density changes, pre and post radiotherapy in parotid glands of patients with squamous cell carcinoma of head and neck, through the analysis of computed tomography

Palavras-chave em inglês:

Density

Radiotherapy*

Image processing computer-assisted

Medical image segmentation

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

André Luiz Ferreira Costa [Orientador]

Paulo Henrique Braz da Silva

Maria Elvira Pizzigatti Corrêa

Data de defesa: 14-06-2019

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0888-4520>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4045260456547073>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS

ORIENTADOR: ANDRÉ LUIZ FERREIRA COSTA

MEMBROS:

1. PROF. DR. ANDRÉ LUIZ FERREIRA COSTA

2. PROF. DR. PAULO HENRIQUE BRAZ DA SILVA

3. PROFA. DRA. MARIA ELVIRA PIZZIGATTI CORRÊA

Programa de Pós-Graduação – MESTRADO PROFISSIONAL ASSISTÊNCIA AO PACIENTE ONCOLÓGICO - da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 14/06/2019

Dedicatória

*Dedico este trabalho aos meus pais, a
minha tia Kyoko Matsumoto e ao
amigo Hardy Gustav Ruiz Aviles*

Epígrafe

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”

Marthin Luther King

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter guiado meus passos nessa árdua, mas fascinante jornada.

Aos meus pais, Hélio e Yoko, por terem sido meu alicerce na infância, meus professores na juventude e meus amigos desde sempre. Por não terem deixado eu me afastar dos meus sonhos, quando minha vocação ainda era incipiente. A eles meu muito obrigado! Amo vocês!

Ao professor André Luiz Ferreira Costa, que acreditou em mim e aceitou ser meu orientador. Muito obrigado pela paciência, pela disponibilidade e acima de tudo pelos conhecimentos transmitidos. Ao senhor, meus profundos respeito e admiração!

Aos professores João Maurício Carrasco Altemani, Antônio Carlos Zuliani de Oliveira e Eduardo Baldon, pelos ensinamentos transmitidos, os quais foram muito úteis para que concluíssemos este trabalho.

Ao Centro de Tecnologia da Informação - Renato Archer, nas figuras de Thiago Franco de Moraes, Paulo Henrique Junqueira Amorin e Jorge Vicente Lopes, que possibilitaram um aprendizado suave na operação do software utilizado neste trabalho. Obrigado pela atenção, disponibilidade e bom humor constantes.

Ao novo amigo, professor João Pedro Perez Gomes, pela paciência e eloquência com que me transmitiu e ainda transmite seus conhecimentos. Sem você não teria atingido esta meta. Muito Obrigado!

E por fim, à minha amiga Cleide de Moura Casante Zago, pela paciência infinita na orientação quanto à formatação deste texto, e pelo encorajamento constante. Muito obrigado!

RESUMO

Sabemos que a radiação empregada durante o tratamento radioterápico, além de atingir o sítio onde se localiza o tumor, acaba por atingir órgãos ou estruturas anatômicas ao seu redor, o que pode causar danos às mesmas, e assim gerar outros problemas, prejudicando a qualidade de vida do paciente. No caso específico de tumores na região de cabeça e pescoço, as glândulas parótidas representam um desses órgãos que são afetados, apresentando alterações volumétricas, morfológicas e de densidade, em decorrência da radioterapia. Como consequência, o paciente terá uma diminuição acentuada do seu fluxo salivar, o que diminui sensivelmente sua qualidade de vida, uma vez que funções como mastigação, deglutição e fonação, serão afetadas diretamente. Sensação de ardência/queimação também estarão presentes, além de perda do paladar e maior risco de desenvolvimento de cáries e infecções dentais, uma vez que a saliva também tem função antimicrobiana. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi verificar as alterações anatômicas, volumétricas e de densidade, ocorridas em glândulas parótidas de 49 pacientes portadores de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, do ambulatório de Oncologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, submetidos a tratamento radioterápico como terapia principal ou neoadjuvante. Para a avaliação das glândulas parótidas, foram utilizadas imagens de tomografias computadorizadas (TC) obtidas pré e pós-tratamento radioterápico, que foram analisadas com o auxílio de um software livre para análise de imagens médicas (InVesalius® – CTI – Brasil). Os resultados encontrados mostraram redução volumétrica e aumento de densidade das parótidas, além de translação em direção medial e cranial. Através da análise destas variáveis, seria possível o replanejamento do tratamento radioterápico, visando à manutenção da dose planejada inicialmente para o tumor, sem sobredoses às glândulas parótidas.

Palavras Chave: Densidade; Radioterapia; Processamento de Imagem assistida por computador; Segmentação de Imagens Médicas.

ABSTRACT

We know that radiation used during the radiotherapy reaches the tumor's site, but it also reaches organs and anatomical structures surround that can cause damage to them, and thus creates other problems damaging the quality life of patients. In the specific case of tumors of head and neck region, parotid glands represent one those affected organs, showing volumetric, morphological and density changes post radiotherapy. Thus, the patient will have marked decrease in salivary flow, decreasing significantly its quality of life, because functions as chewing, swallowing and phonation, will be directly affected. Sense of burning also will be present, thus as loss of taste and higher risk of developing of decays and oral infections, because the saliva has an antimicrobial function. In this context, the aim of this paper was evaluate anatomical, volumetric and density changes occurred in parotid glands of 49 patients with squamous cells carcinoma of head and neck, from oncology department of Hospital das Clínicas / Unicamp, undergoing to radiotherapy as main or neoadjuvant therapy. For the evaluation of parotid glands, Computed Tomography (CT) images obtained before and after radiotherapy treatment were used and analyzed by an open source software called InVesalius® (CTI – Brazil). The results showed volumetric reduction and increase of parotid density, besides translation in medial and cranial direction. Through the analysis of those variables, it would be possible to replanning the radiotherapy treatment, aiming to maintain the initially planned dose for the tumor, without overdoses to the parotid glands.

Key-words: Density; Radiotherapy; Image Processing Computer-Assisted; Medical Image Segmentation.

LISTA DE ABREVIATURAS

CECP	Carcinoma Epidermoide de Cabeça e Pescoço
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cGy	<i>Centigray</i>
CI	Contraste Intravenoso
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medice</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FOV	<i>Field of Vision</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
Gy	<i>Gray</i>
HPV	Papiloma Vírus Humano
HU	<i>Unidade Hounsfield</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ml	Mililitro

mm ³	Milimitro Cúbico
OARs	<i>Organs at Risk</i>
PACS	Picture Archiving and Communication System
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
RM	Ressonância Magnética
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RT	Radioterapia
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UV	Radiação Ultra Violeta
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Corte axial de TC de paciente excluído do estudo, mostrando tumor envolvendo parte da parótida direita.	27
Figura 2	Corte axial de TC de paciente excluído do estudo, com artefatos causados por reflexão do raio-x em prótese dentária, impossibilitando a visualização da parótida esquerda.	28
Figura 3	Comparação anatômica de um desenho mostrando a localização da parótida (Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, Fourteenth Edition, Lange), com a reconstrução 3D de um dos pacientes participantes do estudo.	31
Figura 4	Parótidas direita e esquerda (pré-radioterapia) delineadas manualmente (azul) em TC de pescoço com CI, em um corte axial.	32
Figura 5	Tela do software InVesalius® versão 3.1. No canto superior esquerdo, corte axial com parótidas delineadas em azul; No canto superior direito, corte sagital; No canto inferior esquerdo, corte coronal e no canto inferior direito, reconstrução 3D das glândulas parótidas (direita em lilás e esquerda em turquesa).	33
Figura 6	Parótidas direita e esquerda pré-delineamento em corte axial de TC de pescoço (pré RT). Notar diferença entre os tons de cinza (densidade) entre as parótidas e os tecidos ao redor. Seta vermelha Masséter, seta amarela Parótida e seta azul Mandíbula.	34
Figura 7	Mesmo corte Axial de TC de pescoço mostrado na figura 6, com parótidas direita e esquerda delineadas em azul. Notar complexidade anatômica da região.	34
Figura 8	Reconstrução 3D das parótidas direita (lilás) e esquerda (turquesa), em vista frontal. A reconstrução 3D nos permite a visualização da estrutura desejada em 360°.	35
Figura 9	Medidas de volume (mm ³) e área (mm ²) realizadas por ferramentas do software InVesalius® versão 3.1.	35

Figura 10	Medidas de densidade (HU) realizadas por ferramenta do software InVesalius® versão 3.1.	36
Figura 11	Boxplot do volume total antes e após a RT. Nota-se redução do volume total das glândulas parótidas pós-RT.	41
Figura 12	Boxplot da densidade do lado direito antes e após a RT. Nota-se aumento da densidade pós-RT.	42
Figura 13	Boxplot da densidade do lado esquerdo antes e após a RT. Aqui também nota-se aumento da densidade pós-RT.	42
Figura 14	Gráfico de dispersão da variação da densidade pela variação do volume no lado direito. Não há correlação linear entre densidade e volume para o lado direito.	43
Figura 15	Gráfico de dispersão da variação da densidade pela variação do volume no lado esquerdo. Não há correlação linear entre densidade e volume para o lado esquerdo.	43
Figura 16	Gráfico de dispersão da variação do volume total com a idade. Não há correlação linear entre variação do volume total com a idade.	44
Figura 17	Gráfico de dispersão da variação do volume do lado direito com a idade. Não há correlação da variação do volume direito com a idade.	44
Figura 18	Gráfico de dispersão da variação do volume do lado esquerdo com a idade. Não há correlação entre a variação do volume esquerdo com a idade.	44
Figura 19	Gráfico de dispersão da variação da densidade do lado direito com a idade. Não há variação da densidade do lado direito com a idade.	45
Figura 20	Gráfico de dispersão da variação da densidade do lado esquerdo com a idade. Não há correlação da densidade do lado esquerdo com a idade.	45

Figura 21	Gráfico de dispersão da variação do volume total com o intervalo. Não há correlação entre variação do volume total com o intervalo.	45
Figura 22	Gráfico de dispersão da variação do volume do lado direito com o intervalo. Não há correlação da variação do volume do lado direito com o intervalo.	45
Figura 23	Gráfico de dispersão da variação do volume do lado esquerdo com o intervalo. Não há correlação da variação do volume do lado esquerdo com o intervalo.	46
Figura 24	Gráfico de dispersão da variação da densidade do lado direito com o intervalo. Não há correlação da variação da densidade do lado direito com o intervalo.	46
Figura 25	Gráfico de dispersão da variação da densidade do lado esquerdo com o intervalo. Não há correlação da variação da densidade do lado esquerdo com o intervalo.	46
Figura 26	Imagem de TC pré RT, com parótidas delineadas em azul, em corte axial.	50
Figura 27	Imagem de TC do mesmo paciente, 4 meses após RT (parótidas em amarelo), em corte axial. Notam-se claramente alterações de forma e volume, quando comparamos principalmente o contorno lateral da glândula (seta vermelha).	50
Figura 28	Imagem de TC, em corte coronal, mostrando parótidas em azul.	51
Figura 29	Imagem de TC em corte coronal, mostrando deslocamento cranial e medial das parótidas (amarelo), 4 meses pós RT.	51
Figura 30	Corte axial de TC mostrando densidade das parótidas pré RT (setas vermelhas). Notar a diferença de densidade entre a parótida e as estruturas ao redor.	52

Figura 31 Corte axial de TC mostrando variação da densidade das parótidas, 04 meses pós RT (setas amarelas). Notar que densidade da parótida está muito próxima a das estruturas ao redor, indicando seu fibrosamento 52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição da amostra	39
Tabela 2	Medidas de posição e dispersão do volume e densidade, pré e pós RT, da variação e da porcentagem de variação e resultado da comparação entre os tempos (teste t de <i>Student</i>)	41
Tabela 3	Correlação de Pearson da idade e do intervalo com o volume e densidade da parótida	44
Tabela 4	Comparação da variação do volume e densidade entre os gêneros (teste t de <i>Student</i>)	47
Tabela 5	Comparação da variação do volume e densidade entre os sítios (ANOVA)	48
Tabela 6	Comparação da variação do volume e densidade entre os estágios (ANOVA)	49

SUMÁRIO

	Página
INTRODUÇÃO	19
OBJETIVOS	25
PACIENTES E MÉTODOS	26
1. SELEÇÃO DOS PACIENTES	26
1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PACIENTES	26
1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PACIENTES	27
1.3. ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES	28
2. MÉTODOS	29
2.1. AQUISIÇÃO DAS IMAGENS	29
2.2. PROTOCOLO DE TRATAMENTO	29
2.3. ANÁLISE DAS IMAGENS E RECONSTRUÇÃO 3D	30
2.3.1 PROCESSAMENTO DAS IMAGENS	30
2.3.2 REGRAS PARA O DELINEAMENTO	33
3. ASPECTOS ÉTICOS	36
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	37
RESULTADOS	38
1. ASPECTOS CLÍNICOS DOS PACIENTES	38
2. ANÁLISE DE VOLUME E DENSIDADE, PRÉ e PÓS-RADIOTERAPIA	40
3. CORRELAÇÃO ENTRE VOLUME E DENSIDADE	42
4. CORRELAÇÃO VOLUME/DENSIDADE x IDADE/INTERVALO	43
5. COMPARAÇÃO VOLUME/DENSIDADE x GÊNERO	47

6. COMPARAÇÃO VOLUME/DENSIDADE x SÍTIO 1º/ESTADIO	47
DISCUSSÃO	53
CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS	59
ANEXOS	66

INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECP) é o 6º tipo de neoplasia maligna mais incidente no planeta, correspondendo a aproximadamente 6% dos casos de câncer no mundo (1), sendo responsável por 1% a 2% das mortes por câncer (2). Em 2018, são estimados 51540 novos casos de CECP nos Estados Unidos, o que corresponde a 3,0% dos casos novos (3). No Brasil, para cada ano do biênio 2018/2019, são estimados 11200 casos novos de tumores de cavidade oral para homens e 3500 para mulheres, ocupando assim a 5ª e 12ª posição, respectivamente, em termos de prevalência. Já com relação aos tumores de laringe, a incidência será de 6390 casos novos para homens (8ª posição) e 1280 para mulheres (16ª posição) (4).

O CECP engloba uma variedade de tumores com origem nos lábios, cavidade oral, hipofaringe, orofaringe, nasofaringe, esôfago, laringe, tireoide e glândulas salivares (2, 4, 5). Com relação ao gênero, homens são mais susceptíveis que mulheres (3, 4). Como fatores de risco, podemos elencar os seguintes itens: tabaco, álcool (sendo que a associação destes dois potencializa o risco), infecções por HPV (relacionados aos tumores de orofaringe), exposição excessiva sem proteção à radiação UV (relacionado aos tumores labiais), dieta pobre em frutas e vegetais, refluxo gastroesofágico, síndromes genéticas (relacionadas aos tumores de tireoide) e exposição ocupacional (madeira, produtos químicos utilizados na metalurgia, petróleo, plásticos, borracha, indústrias têxteis e de amianto) (2, 4, 6, 7).

Nos últimos 10 anos, novos casos de câncer de cavidade oral e faríngeos, tem aumentado em média 0,7% a cada ano, enquanto os dados de mortes mantiveram-se estáveis entre 2006-2015 (3). No leste europeu e na China (grandes consumidores de tabaco), aumento dos índices de CECP são esperados (2). Esse tipo de neoplasia é o mais comum da Ásia Central (2). Infelizmente, os índices de sobrevida em 5 anos tem decaído nos últimos anos, girando atualmente em 64,8% (3).

A abordagem terapêutica do CECP depende da região onde se encontra o sítio principal, das dimensões do tumor, dos Órgãos sob Risco (Organs at Risk) (OARs) envolvidos e do comprometimento ou não da cadeia linfonodal

(6). A terapia convencional, sempre que possível, é a excisão cirúrgica do tumor, com margens de segurança, porém isso nem sempre é possível (8). Outras alternativas possíveis são a utilização da Radioterapia (5, 9, 10), da Quimioterapia, ou da combinação de ambas (há quimioterápicos que tornam as células tumorais mais radiosensíveis) (1, 6, 9). A radioterapia pode ser utilizada como terapia principal, neoadjuvante ou adjuvante (9). Isso dependerá do plano de tratamento a ser seguido.

Para o tratamento radioterápico, é necessário um correto planejamento do caso, para se determinar o campo a ser irradiado. Antes de começar o tratamento, devem ser definidos o GTV (Gross Tumor Volume), que corresponde ao volume tumoral visível/palpável, e o CTV (Clinical Target Volume), que corresponde ao volume clínico do tumor. Este volume engloba além do GTV, áreas com doença maligna microscópica subclínica, como os linfonodos regionais (11, 12, 13, 14). A partir destes dois volumes iniciais, determina-se então o PTV (Planning Target Volume), onde margens de erros aleatórias e sistemáticas (15) são acrescentadas. O PTV nos assegura que todos os tecidos inclusos no CTV receberão a dose necessária.

O planejamento radioterápico é realizado com base em exames de imagens, como tomografias computadorizadas (TC) e ressonâncias magnéticas (RM) (5, 12, 16, 17, 18, 19). Obtidos os exames de imagens, procede-se o contorno (delineamento) do tumor e das estruturas ao redor, por meio de um processo complexo (20), para se determinar a dose de radiação a ser empregada contra o mesmo, tomando-se o cuidado para que esta dose não prejudique e/ou lese estruturas nobres, como a medula, o quiasma óptico e o cristalino, por exemplo. O delineamento também nos diz como a dose será distribuída no sítio tumoral (dose por sessão e número de sessões), e evita sub doses no sítio tumoral e sobredoses nos OARs (5, 21). O procedimento, geralmente, é realizado manualmente, corte a corte, com o auxílio de softwares específicos (11, 13, 22, 23) e demanda um tempo considerável, em média 1h e 40min (20, 24, 25). Em casos de dúvidas ou discordâncias, o delineamento é discutido e refeito. Atualmente, há uma corrente que defende o delineamento automático dos tumores e OARs (25, 26, 27), mas infelizmente, o delineamento automático apesar de ser mais rápido, ainda possui as mesmas incertezas que o delineamento manual (24). Dada à complexidade e importância do

delineamento, torna-se necessário uma padronização e simplificação do mesmo, para tornar a radioterapia mais segura e efetiva (20, 26). Medidas para reduzir variações nos delineamentos, incluiriam: desenvolvimento de guias, sessões de revisão, e aplicação de multimodalidades de imagens (5, 26). A preocupação com o delineamento existe, porque idealmente a dose de radiação deveria ser liberada somente no PTV, mas devido às limitações das técnicas de tratamento, uma área maior é atingida (Volume tratado), podendo afetar outros tecidos e órgãos ao redor (OARs), o que pode levar a mudanças no arranjo dos campos de tratamento, ou até mesmo a uma mudança na dose final (15).

No caso do CECP, um dos OARs a serem poupados seriam as glândulas salivares maiores, devido a sua alta radiosensibilidade (23, 28), especialmente a parótida, responsável por 60% a 65% da produção da saliva (5, 22,28, 29, 30). A saliva é responsável por umedecer e amolecer os alimentos, proteger a mucosa oral e os dentes, além de quebrar as moléculas de amido através da Amilase (16). A redução do fluxo salivar diminui consideravelmente a qualidade de vida do paciente, uma vez que leva a distúrbios orais como: dor de garganta, alteração do paladar, cáries dentárias e outras infecções orais, mudanças na voz, além de deficiências nutricionais, que levam a perda de peso (1, 16, 30, 31, 32, 33, 34). Ela também tem impacto no bem estar psicossocial dos pacientes, muitos apresentando episódios depressivos (1, 32). Os pacientes que desenvolvem xerostomia e/ou redução do fluxo salivar necessitam, portanto, cuidados especiais para prevenir mucosites e outras manifestações orais, além das dificuldades da fala e deglutição (12, 22). Alterações na mucosa oral, como mucosites, ulcerações e fissuras, são consequências também da elevação do pH oral devido à redução do fluxo salivar (16).

Durante o planejamento radioterápico para o CECP, as glândulas parótidas são delineadas, pois inevitavelmente comporão a área a ser irradiada. Dependendo da dose que elas receberão, segundo o planejamento, conseguimos prever o grau de redução do fluxo salivar. A produção de saliva diminui com doses entre 10 Gy a 15 Gy, mas com o passar do tempo pode voltar aos níveis pré radioterapia. Com doses entre 40 Gy a 50 Gy o dano às glândulas ainda é passível de recuperação, mas acima disso, o dano seria

irreversível e a xerostomia e/ou redução do fluxo salivar permanentes (16, 28, 32, 35). Os mecanismos dos danos induzidos pela radiação nas glândulas salivares têm sido investigados, principalmente em modelos animais. Tem sido sugerido que danos seletivos da membrana plasmática de células secretórias, imediatamente após a exposição à radiação, seguidas de dano ao DNA, causariam a morte das células acinares progenitoras e finalmente a lise das células acinares (23). As células acinares não possuem grande atividade mitótica (baixo turnover), mas mesmo assim, respondem muito cedo a radiação (33). A ruptura do sinal de transdução como resultado do dano da radiação à membrana plasmática tem sido sugerida como a causa da diminuição do fluxo salivar após a radioterapia. Mas isto não explica a persistência do baixo fluxo por anos (32).

A destruição dos ácinos e grânulos presentes nas glândulas, causada por elevadas doses de radiação, também leva a alterações na pressão sanguínea dos vasos, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo, além de certa desorganização da arquitetura vascular, ocasionando mudanças estruturais e volumétricas da parótida (31). Há menor velocidade vascular, índices de resistência e pulsatividade, quando se comparam parótidas de indivíduos irradiados e não irradiados, mas essas alterações hemodinâmicas, não se mostraram dose-dependentes (31).

Doses elevadas de radiação também levam a perda do parênquima das glândulas e a atrofia das células acinares (16, 31), além das respostas agudas das mesmas células, incluindo a apoptose, resultando assim em rápida depleção do ácino inteiro (11). Além da diminuição do número de células acinares nos tecidos irradiados, também se nota a presença de células apoptóticas, que tem sido apontada como a causa principal da disfunção salivar como consequência da radioterapia (32).

Um outro problema oriundo da inflamação e injúria dos tecidos glandulares e da morte das células acinares, é a formação de fibrose nas glândulas. A fibrose depende da dose total e da posição da parótida em relação à fonte de radiação. A radiação causa injúrias microvasculares, promovendo um estímulo inicial para a fibrose, pela hipóxia tecidual (32)

Estas alterações microscópicas advindas do tratamento radioterápico promovem alterações macroscópicas nas glândulas parótidas, que podem ser

preditivas do grau de xerostomia/redução do fluxo salivar após a radioterapia de pacientes com CECP. Entre estas alterações, nos interessam particularmente as volumétricas, morfológicas e de densidade.

As alterações volumétricas da parótida causadas pela radioterapia no tratamento do CECP, geralmente correspondem a uma diminuição volumétrica da mesma, como consequência da perda de ácinos, desidratação e fibrose. Esta redução de volume pode ser facilmente visualizada em exames de imagem como TC e RM, e é mais evidente em pacientes jovens. Porém, em algumas situações o volume pode aumentar, devido a inflamações agudas ou a lipomatose (23).

Com relação às alterações morfológicas, antes da radioterapia as glândulas parótidas apresentam margens externas convexas. Aproximadamente 53 dias após a radioterapia, tornam-se côncavas, assumindo forma plana em torno de 270 dias. Porém, retornam a forma convexa ao redor de 435 dias (23). Outra alteração morfológica/espacial da parótida seria o deslocamento do seu centro de massa, em direção à linha média e também cranialmente (12, 17, 22, 24, 36, 37, 38, 39, 40).

No tocante a densidade da glândula parótida, podem ocorrer alterações em seus valores, decorrentes da radioterapia, mas os estudos não são unânimes em dizer se os efeitos da radiação causam aumento ou diminuição desses valores (14, 16, 29, 41, 42, 43). As alterações de densidade parecem ocorrer mais na primeira fase do tratamento (29, 34, 41, 43).

Os estudos indicam fortemente, que a redução volumétrica da glândula parótida está, assim como sua variação de densidade, diretamente ligada à dose da irradiação aplicada (11, 16, 35, 37, 38, 39, 41, 44, 45) e que estas variações ocorrem em sua maior parte, durante as primeiras sessões de radioterapia (24, 29, 34, 41, 43). Um estudo, porém, encontrou as maiores alterações volumétricas após três semanas de Radioterapia (45) e outro relatou modificações mais significantes após 3 a 4 semanas de tratamento (36). Assim, é possível tentar adequar a dose de cada aplicação, mantendo-se o efeito terapêutico, mas tentando minimizar as alterações morfológicas, através de replanejamentos adaptativos durante a radioterapia (11, 35, 44, 45).

Comparar as imagens de TC, antes, durante e após a radioterapia é essencial para identificar e replanear possíveis mudanças dosimétricas e

assim garantir adequadas doses no sítio alvo, além de doses seguras aos tecidos normais. Estudos futuros ajudarão a determinar um critério para a tomada dos exames de imagem e o planejamento da Radioterapia dos pacientes com neoplasia de Cabeça e Pescoço (44).

Atualmente, as técnicas de reconstrução tridimensional (3D), nos permitem a reconstrução de órgãos e estruturas, com alta resolução anatômica e incrível riqueza de detalhes, possibilitando as análises de medidas de volume, diâmetros, distâncias e ângulos, por meio de softwares modernos e específicos (46, 47) o que nos possibilitaria as análises das modificações morfológicas, volumétricas e de densidade tecidual ocorridas nas glândulas parótidas durante a Radioterapia, de maneira mais simples e rápida. Os softwares para gestão de imagens biomédicas tiveram grande crescimento nos últimos anos, pois aperfeiçoaram a análise de imagens obtidas de TC, permitindo melhor detecção de estruturas e formas. Isso parece aumentar a eficácia na determinação e extensão de lesões e no estudo de vários órgãos.

OBJETIVOS

Nossa proposta neste estudo foi analisar, através de exames de tomografias computadorizadas, as alterações morfológicas, volumétricas e de densidade tecidual de glândulas parótidas, secundárias à RT, em pacientes que foram submetidos à mesma para tratamento do CECp.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Seleção dos Pacientes

Este estudo foi realizado em conformidade com as normas e os preceitos universalmente aceitos para a pesquisa envolvendo seres humanos, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sob o CAAE: 79765917.5.0000.5404 e parecer nº: 2.553.836.

Ao todo foram selecionadas 98 TCs (49 pré-radioterapia e 49 pós-radioterapia), compreendidas entre 2010 e o 1º semestre de 2017, de 49 pacientes (totalizando 98 glândulas parótidas), do ambulatório de Oncologia do Hospital de Clínicas da Unicamp. A idade variou entre 42 e 89 anos, com mediana de 59 anos. Os pacientes foram submetidos a tratamento químio-radioterápico, e o estudo se deu de forma retrospectiva.

1.1. Critérios de inclusão de pacientes

Os critérios de inclusão dos pacientes para este estudo foram:

- 1) Pacientes com diagnóstico histológico de CECp;
- 2) Submetidos à radioterapia convencional (2D);
- 3) Estágios I, III, IVa e IVb ;
- 4) TCs de pescoço (diagnóstica e controle) realizadas de forma adequada, no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas;
- 5) Pacientes não submetidos à excisão cirúrgica do tumor e/ou RT previamente ao tratamento radioterápico atual.

1.2. Critérios de exclusão de pacientes

Os critérios de exclusão de pacientes neste estudo foram:

- 1) Pacientes com tumores de cabeça e pescoço, mas não CECP;
- 2) Pacientes portadores de CECP, que foram submetidos à cirurgia e/ou RT previamente ao tratamento radioterápico atual;
- 3) Pacientes onde o tumor envolvia a glândula parótida (Figura 1);
- 4) Pacientes cujas imagens de TCs apresentaram artefatos de imagens decorrentes da reflexão do raio-x por restaurações metálicas, que impediam a visualização das glândulas parótidas (Figura 2).

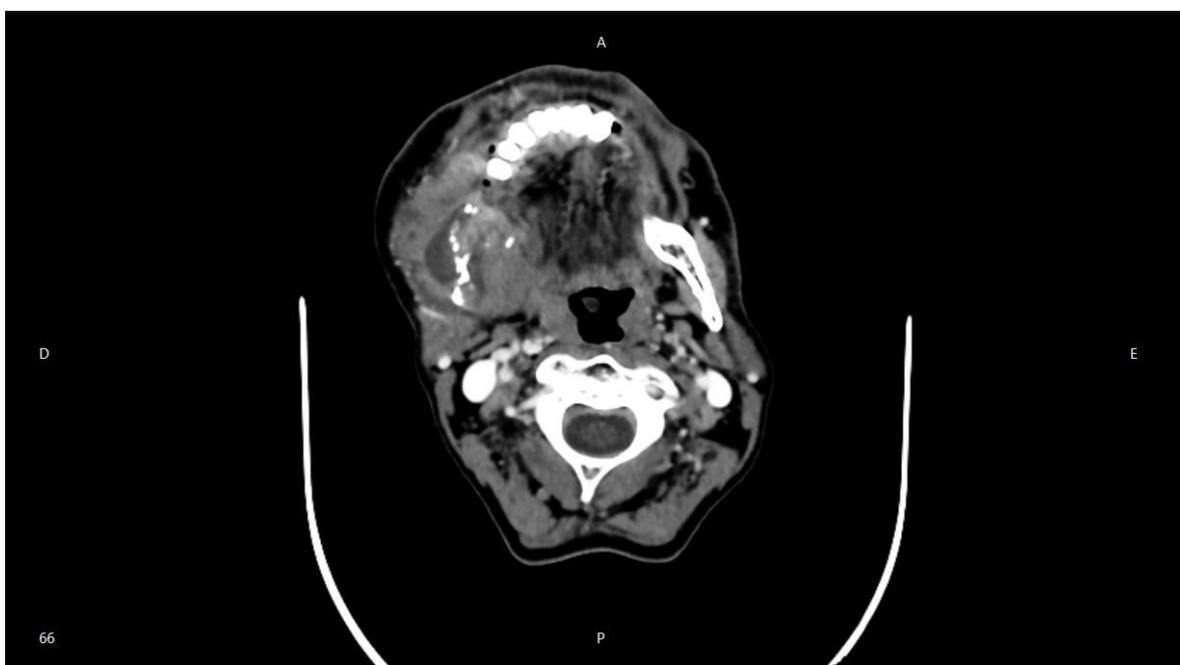


Figura 1. Corte axial de TC de paciente excluído do estudo, mostrando tumor envolvendo parte da parótida direita.

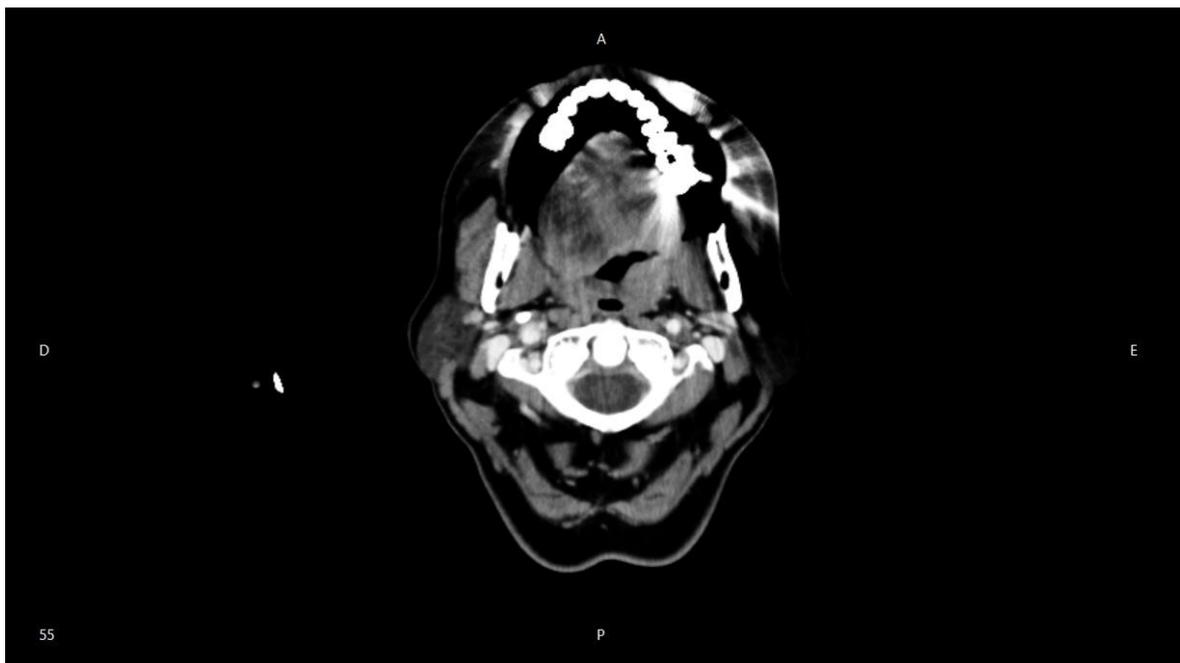


Figura 2. Corte axial de TC de paciente excluído do estudo, com artefatos causados por reflexão do raio-x em prótese dentária, impossibilitando a visualização da parótida esquerda.

1.3. Aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes

Foram considerados os aspectos clínicos dos pacientes, obtidos exclusivamente por prontuário médico, a saber:

- 1) Identificação do paciente: nome e data de nascimento;
- 2) Características pessoais: gênero e cor da pele;
- 3) Resultado da biópsia com confirmação de GECP;
- 4) Achados da TC do pescoço.
- 5) Características do tumor: localização e estágio clínico do tumor.

2. Métodos

2.1. Aquisição das imagens

As imagens foram obtidas em aparelho de TC Aquillion 64 canais, da Toshiba Medical Systems Corporation, com sistema de varredura multislice (TSX-302A). O tempo total de aquisição de todas as imagens em cada exame (tempo de mesa) foi de aproximadamente 3 minutos, utilizando 120 Kv de Kilovtagem, 400 mA de Miliamperagem e FOV (Campo de Visão) de 320mm. Após a aquisição, as imagens no formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), foram avaliadas pelo Dr. João Maurício Carrasco Altemani, do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

2.2. Protocolo de Tratamento

Todos os 49 pacientes foram tratados com radioterapia, pela técnica convencional (2D), com emprego de feixes opostos, lateralmente a face e parte superior do pescoço, mais um feixe anterior para cobrir a parte inferior do pescoço. Eles receberam dose total de 7000 cGy, dividida em 35 frações de 200 cGy. As sessões de radioterapia eram realizadas 01 vez por dia, 05 dias por semana, até completar todo ciclo (7000 cGy).

2.3. Análise das imagens e reconstrução 3D

O processamento das imagens, visualização e aferição do volume e da densidade, foram realizados em um notebook Lenovo, em ambiente Windows 10® (Microsoft Corp., EUA), com processador Intel core i7, placa de vídeo on-board, monitor de 15,6 polegadas e 64 bits.

O espaçamento entre cada corte das TCs foi padronizado em 3 milímetros (mm) devido às limitações no quesito “capacidade de armazenamento de dados” do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Este fato pode ser explicado pelo elevado contingente de pacientes atendidos em nosso serviço.

As TCs foram realizadas com auxílio de contraste intravenoso (CI) para melhor evidenciação do CECF nas imagens planas, facilitando sua visualização e a determinação de seu estágio.

2.3.1. Processamento das Imagens

O processo de delineamento (segmentação) se deu pela ação de um único observador, para que não ocorressem variações individuais nesta etapa. Este foi previamente instruído sobre as avaliações, e recebeu orientações sobre a anatomia da região que deveria ser analisada, do Dr. João Maurício Carrasco Altemani e das planilhas para as anotações.

No delineamento das imagens utilizou-se o software InVesalius® versão 3.1 (CTI, Campinas, Brasil), disponibilizado gratuitamente no site <http://www.cti.gov.br/invesalius>. Durante o período de coleta de dados deste estudo, o CTI desenvolveu uma nova ferramenta para medir a densidade das imagens, realizando assim um upgrade do software. O delineamento foi um parâmetro importante para a geração da reconstrução 3D, pois possibilitou a avaliação de densidade, volume e morfologia da estrutura alvo, no caso as glândulas parótidas (Figura 3).

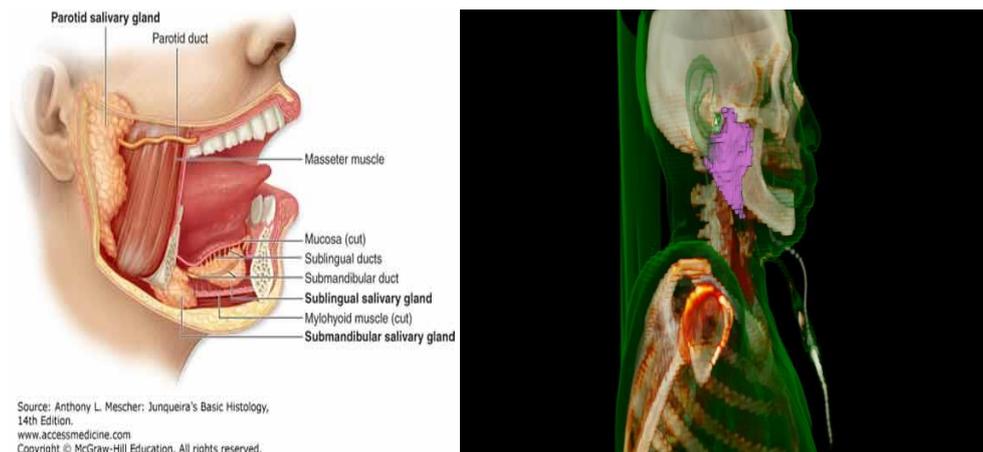


Figura 3. Comparação anatômica de um desenho mostrando a localização da parótida (Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, Fourteenth Edition, Lange), com a reconstrução 3D de um dos pacientes participantes do estudo.

Para isso, foi necessário selecionar um limiar para separar as estruturas de interesse das estruturas de seu entorno. Esta ferramenta se fundamenta na definição de um intervalo de níveis de cinza que expresse apenas os pixels correspondentes à estrutura que se deseja estudar, no caso as parótidas. Quando este intervalo é inadequadamente determinado, as estruturas as quais se deseja analisar podem sofrer um afinamento ou um espessamento, ou até mesmo ser suprimidas do processo de reconstrução, levando a possíveis erros de interpretação. No caso desta pesquisa, a definição do limiar da parótida foi feito de maneira empírica, uma vez que, devido à utilização do CI, estabeleceu-se um conhecimento prévio dos níveis de cinza da glândula. Desta forma, o delineamento foi realizado não obedecendo a padrões de limiares pré-estabelecidos, mas manualmente (Figura 4) por observação dos limites da glândula em cada fatia da TC. O InVesalius® foi desenvolvido para a reconstrução 3D de estruturas do corpo humano a partir de regiões delineadas em séries, chamadas fatias.

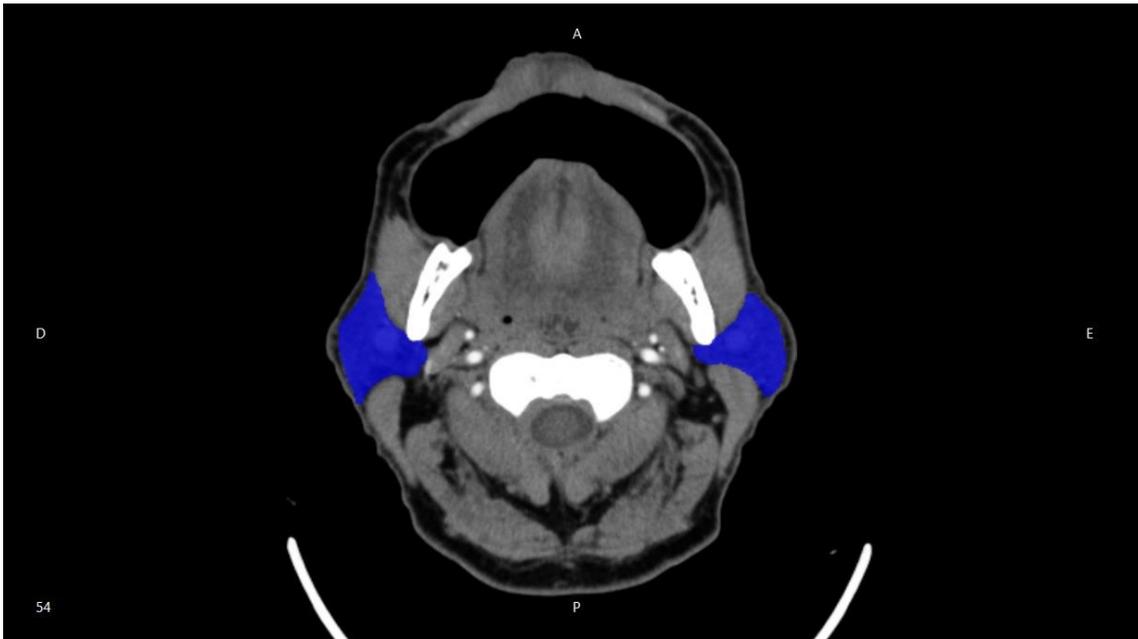


Figura 4. Parótidas direita e esquerda (pré-radioterapia) delineadas manualmente (azul) em TC de pescoço com CI, em um corte axial.

O software InVesalius® permite o delineamento manual (delineando a estrutura anatômica escolhida em um dos três planos mostrados em sua tela inicial – axial, sagital e coronal) ou automática (através da determinação de limiares previamente estabelecidos). A segmentação automática, neste caso, não foi utilizada. Ele possui ainda a possibilidade de escolha de cor para cada estrutura que se deseja analisar (Figura 5).

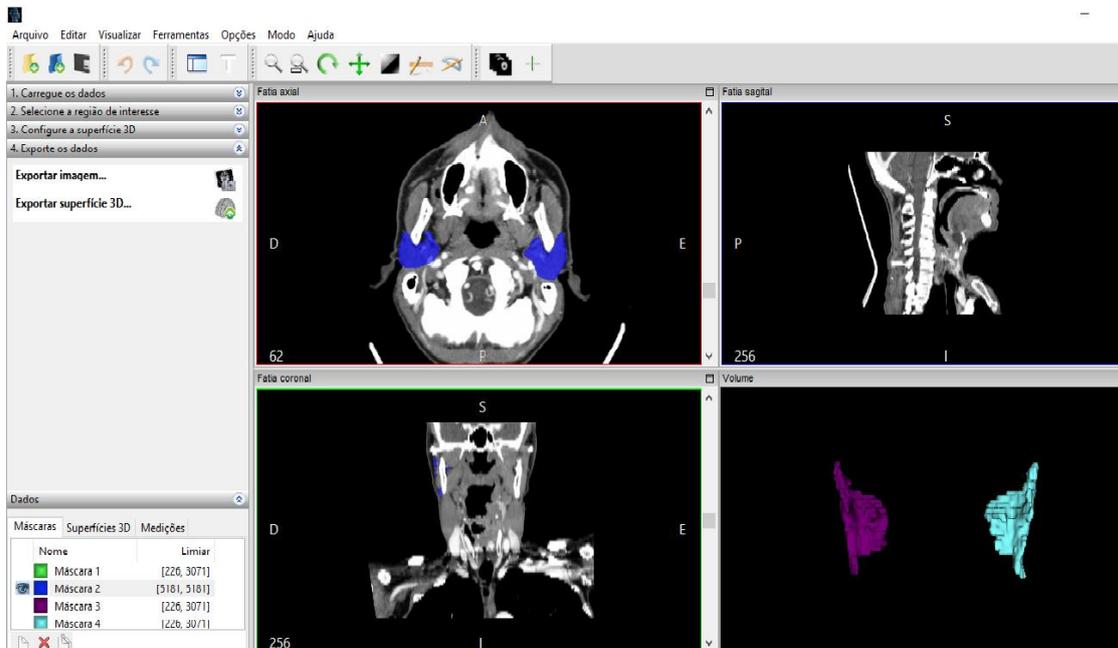


Figura 5. Tela do software InVesalius® versão 3.1. No canto esquerdo superior, corte axial com parótidas delineadas em azul; No canto direito superior, corte sagital; No canto esquerdo inferior, corte coronal e no canto direito inferior, reconstrução 3D das glândulas parótidas (direita em Lilás e esquerda em Turquesa).

2.3.2. Regras para o Delineamento (Segmentação)

As glândulas parótidas foram delineadas com base na diferença dos tons de cinza entre as mesmas e os tecidos musculares e ósseos ao redor (Figuras 6,7 e 8). Para orientação, o responsável pelo delineamento utilizou o atlas para delineamento de linfonodos cervicais para tumores de cabeça e pescoço do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (21).

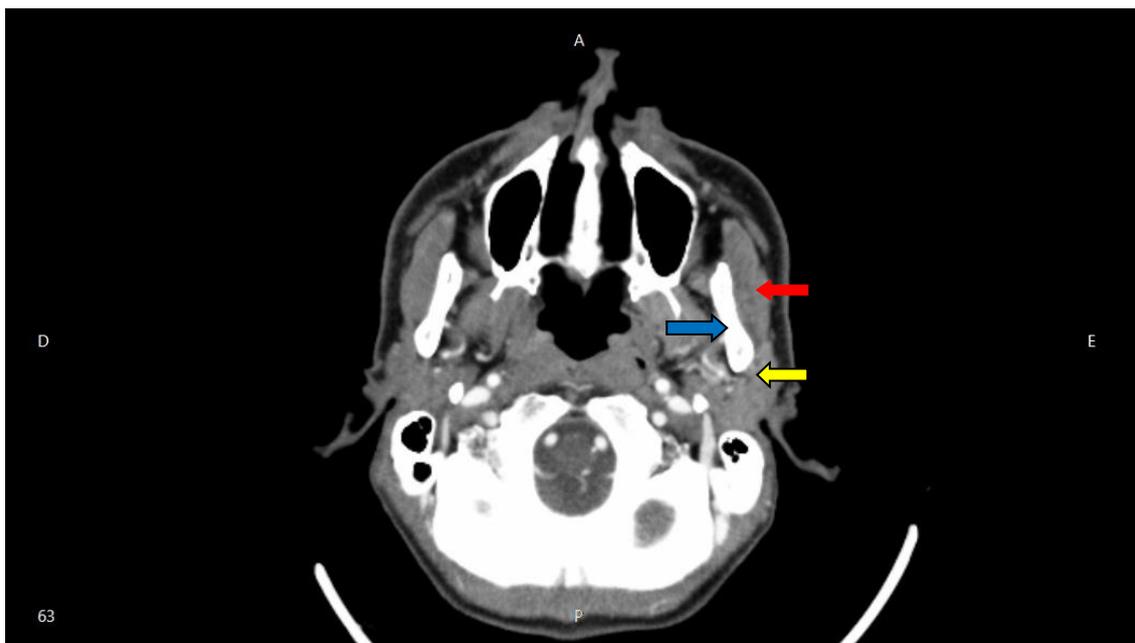


Figura 6. Parótidas direita e esquerda pré-delineamento em corte axial de TC de pescoço (pré RT). Notar diferença entre os tons de cinza (densidade) entre as parótidas e os tecidos ao redor. Seta vermelha Masséter, seta amarela Parótida e seta azul Mandíbula.



Figura 7. Mesmo corte Axial de TC de pescoço mostrado na figura 6, com parótidas direita e esquerda delineadas em azul. Notar complexidade anatômica da região.

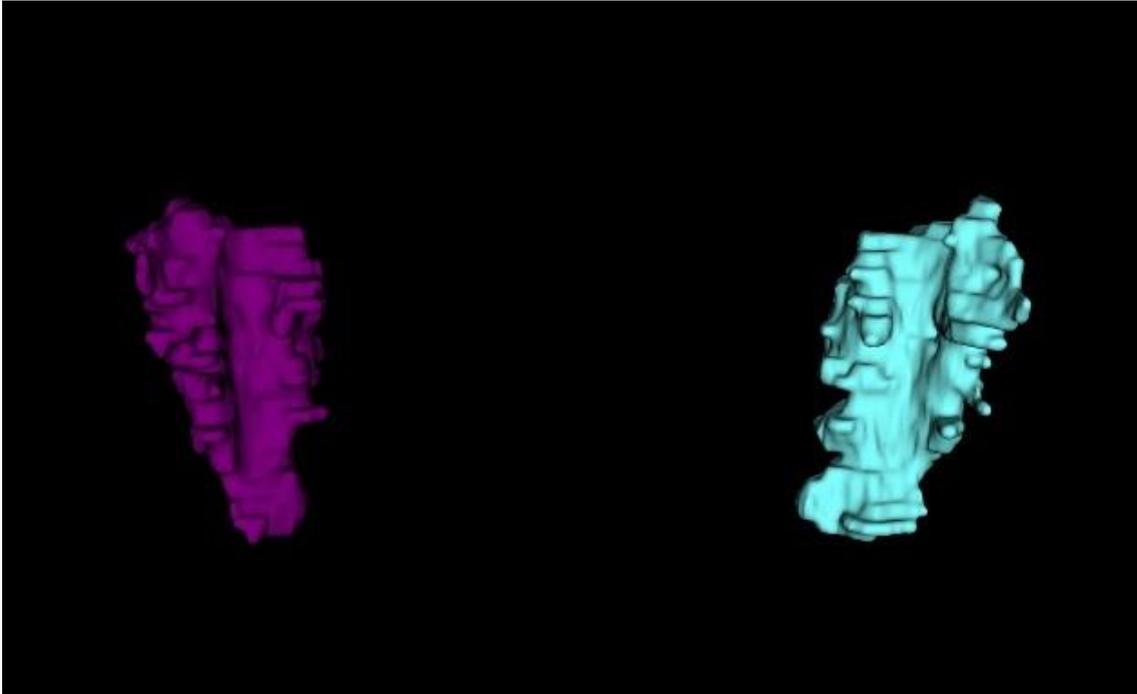


Figura 8. Reconstrução 3D das parótidas direita (lilás) e esquerda (turquesa), em vista frontal. A reconstrução 3D nos permite a visualização da estrutura desejada em 360°.

Após o delineamento, a superfície 3D representativa da topografia das glândulas parótidas foi gerada e o seu volume (mm^3) e densidade (unidade Hounsfield - HU) foram calculados automaticamente pelo software, tendo por base os limites da área segmentada nas fatias 2D (Figuras 9 e 10).

Dados					
Máscaras		Superfícies 3D		Medições	
	Nome	Volume (m...	Área (mm		
	Superfíci...	66673.723	16228.314		
	Superfíci...	30932.320	8172.491		
	Superfíci...	35739.220	8057.261		

Figura 9. Medidas de volume (mm^3) e área (mm^2) realizadas por ferramentas do software InVesalius® versão 3.1.

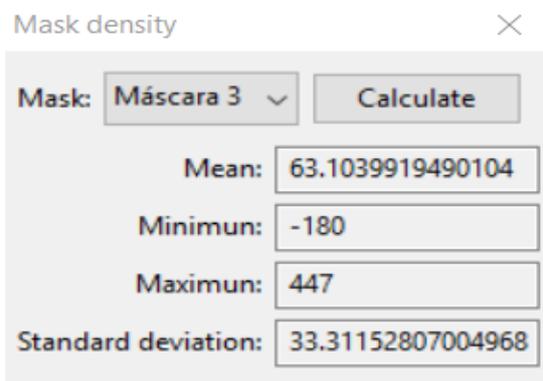


Figura 10. Medidas de densidade (HU) realizadas por ferramenta do software InVesalius® versão 3.1.

A análise das reconstruções permitiu-nos comparar as glândulas parótidas, pré e pós-radioterapia.

3. Aspectos éticos

Este estudo obteve a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), perante o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, porque se tratou de um estudo retrospectivo e estritamente observacional, onde não houve qualquer tipo de contato direto com os pacientes, e os resultados obtidos, não alteraram a conduta e tratamento dos mesmos. Toda e qualquer decisão clínica tomada, ou que eventualmente, pudesse vir a ser, foram adotadas por critérios da equipe médica que acompanhava estes pacientes, sem nenhum tipo de intervenção dos profissionais participantes do projeto. Todas as informações obtidas do prontuário e do banco de dados eletrônico da instituição foram de cunho confidencial, sendo que nenhum tipo de informação que expusesse ou que permitisse identificar os pacientes em questão fosse divulgada. É importante ressaltar, que o contato com o paciente, geralmente é impossível, porque este não se encontra mais no Hospital de Clínicas, ou está com sua informação cadastral desatualizada, ou infelizmente, por motivo de falecimento.

4. Análise estatística dos dados

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem) e construção de gráficos. O volume e densidade das parótidas antes e após a radioterapia foram comparados através do teste t de Student pareado. Os gêneros foram comparados, em relação à variação das variáveis de interesse, através do teste t de Student para duas amostras. Os estadiamentos (estádios) e sítios 1° foram comparados através de ANOVA. A correlação da idade e intervalo com a variação das três variáveis de interesse foi avaliada através do coeficiente de Pearson. O coeficiente de Pearson também foi usado para avaliar a correlação entre volume e densidade.

Os dados foram submetidos à análise estatística, utilizando os softwares The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) e R versão 3.4.2. (Copyright (C) 2017 The R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

1. Aspectos clínicos dos pacientes

A distribuição individualizada dos 49 pacientes portadores de CECP, que compuseram o estudo, estão apresentadas no Anexo 1.

Destes 49 pacientes, 45 eram do gênero masculino, enquanto 4 eram do gênero feminino. A maioria era branca (n=42), mas havia também pardos (n=6) e pretos (n=1). Com relação ao sítio 1º, a orofaringe foi o local mais acometido (n=27), seguido por cavidade oral (n=11) e laringe (n=7). O estadiamento mostrou 4 estádios: I, III, IVa e IVb, sendo o estadio IVa (n=34), o mais prevalente. Este era o estadio de todos os CECP dos pacientes do gênero feminino. Estes dados, juntamente com a faixa etária dos pacientes e o intervalo de tempo entre as TCs, compõem a tabela 1.

Tabela 1 – Descrição da amostra (idade em anos e intervalo entre TCs em meses).

Variável	Média ± D.P.	Mediana	(mín-máx)	n	%
Idade	59,6 ± 9,9	59	42-89		
Intervalo	7,1 ± 5,4	5	2-28		
Gênero					
Masculino				45	91,8%
Feminino				4	8,2%
Total				49	100,0%
Sítio 1º					
Cav_Oral				11	22,5%
Hipofaringe				2	4,1%
Laringe				7	14,3%
Oro+Hipo				1	2,0%
Orofaringe				27	55,1%
Rinofaringe				1	2,0%
Total				49	100,0%
Cor					
Branca				42	85,7%
Parda				6	12,2%
Preta				1	2,0%
Total				49	100,0%
Estadio					
I				1	2,0%
III				8	16,3%
IV A				34	69,4%
IV B				6	12,2%
Total				49	100,0%

Observamos, portanto, que a maior parte dos pacientes correspondia a indivíduos com idade média de 59,6 (+/- 9,9) anos e mediana de 59 anos, do gênero masculino, de cor branca, com tumor localizado em orofaringe e estadio IV A.

2. Análise de volume e densidade, pré e pós-radioterapia

O tratamento radioterápico teve como consequência uma redução média absoluta do volume das glândulas parótidas de 13124 mm³ (13,124 ml), que corresponde a uma redução de 20,5%. Quando analisadas em função do lado, encontramos redução absoluta do volume de 6809 mm³ (6,809 ml / 21%) para o lado direito, e de 6318 mm³ (6,318 ml / 20%) para o lado esquerdo. Esta variação do volume pós-radioterapia se mostrou muito significativa (p-valor <0,0001). Tabela 2 e Figura 11.

Com relação à densidade, a radioterapia também exerceu um papel importante na variação de seus valores. Foi observado um aumento dos valores. A variação média de densidade das parótidas direitas foi de 7 HU (30,0%), enquanto para as esquerdas foi de 8 HU (24,9%). Esta variação de densidade pós-radioterapia, também foi significativa (p=0,0198 e p=0,0079 respectivamente). Tabela 2 e Figuras 12 e 13.

Tabela 2 – Medidas de posição e dispersão do volume e densidade, pré e pós RT, da variação e da porcentagem de variação e resultado da comparação entre os tempos (teste t de *Student*).

Variável	Tempo	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Volume Total N=49	Pré	58819	18125	26127	56878	104603	<0,0001
	Pós	45695	13844	22847	47039	81123	
	Variação	-13124	11576	-45630	-9675	9845	
	% de variação	-20,5	16,2	-60,2	-19,2	21,7	
Volume lado Direito N=49	Pré	29274	9499	11366	28727	55220	<0,0001
	Pós	22465	6687	11476	22358	39003	
	Variação	-6809	5871	-21744	-5539	6121	
	% de variação	-21,0	16,4	-59,3	-19,3	28,5	
Volume lado Esquerdo N=49	Pré	29477	8923	14445	28048	49541	<0,0001
	Pós	23159	7251	11304	23183	42119	
	Variação	-6318	6245	-23883	-4488	6033	
	% de variação	-19,8	17,4	-61,1	-18,6	21,1	
Densidade Lado direito N=44	Pré	59	22	11	60	121	0,0198
	Pós	67	19	27	67	109	
	Variação	7	20	-45	6	50	
	% de variação	30,0	79,5	-48,5	9,7	455,7	
Densidade Lado esquerdo N=44	Pré	59	21	13	59	102	0,0079
	Pós	67	21	17	66	103	
	Variação	8	19	-48	7	46	
	% de variação	24,9	62,0	-47,3	9,8	350,7	

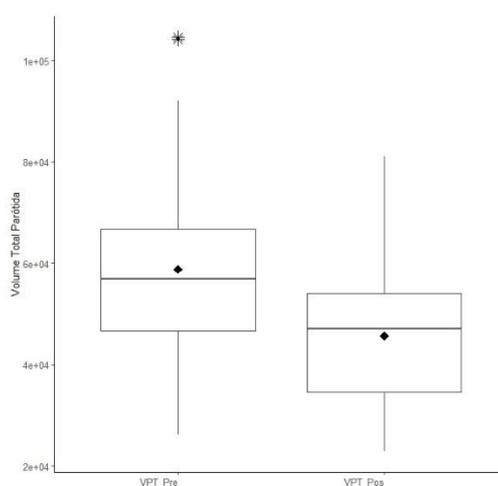


Figura 11.- Boxplot do volume total antes e após a RT. Nota-se redução do volume total das glândulas parótidas pós-RT.

*= outliers; Linha horizontal (2º quartil) = mediana; Losango preto= média.

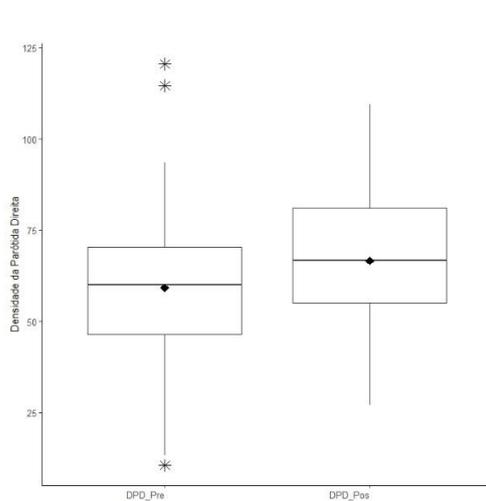


Figura 12. Boxplot da densidade do lado direito antes e após a RT. Nota-se aumento da densidade pós-RT.

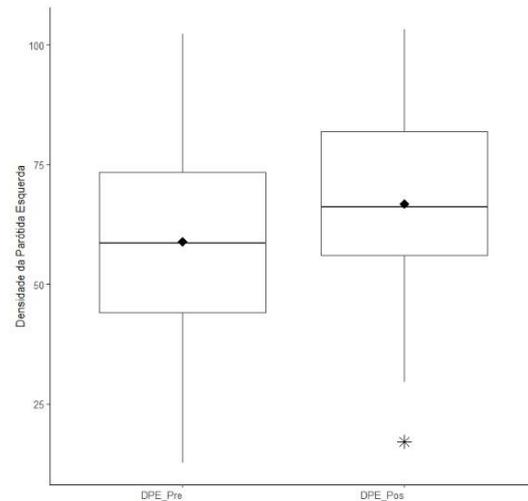


Figura 13. Boxplot da densidade do lado esquerdo antes e após a RT. Aqui também nota-se aumento da densidade pós-RT.

*= outliers; Linha horizontal (2º quartil) = mediana; Losango preto= média.

3. Correlação entre volume e densidade

Ao tentarmos correlacionar a diminuição volumétrica ao aumento de densidade, não foi observada correlação linear significativa entre o volume e a densidade do lado direito ($\rho = -0,06$; p-valor = 0,582) e do lado esquerdo ($\rho = -0,04$; p-valor = 0,767). Figuras 14 e 15.

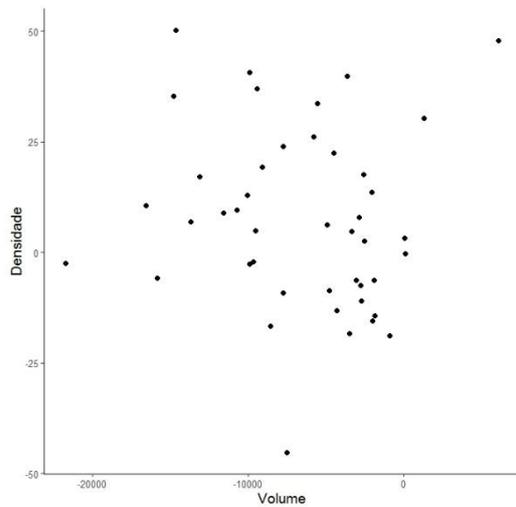


Figura 14. Gráfico de dispersão da variação da densidade pela variação do volume no lado direito. Não há correlação linear entre densidade e volume para o lado direito.

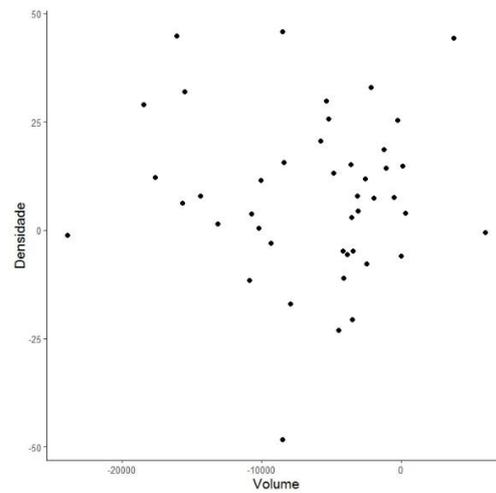


Figura 15. Gráfico de dispersão da variação da densidade pela variação do volume no lado esquerdo. Não há correlação linear entre densidade e volume para o lado esquerdo.

4. Correlação volume/densidade x idade/intervalo

O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para avaliar a correlação da variação do volume e densidade com a idade e o intervalo. Este coeficiente (ρ) pode variar de -1 (indicando forte correlação negativa entre as duas variáveis, ou seja, quando uma cresce a outra decresce) a 1 (indicando forte correlação positiva entre as duas variáveis). Quando o ρ está próximo de 0 conclui-se que não existe correlação linear entre as duas variáveis. As Figuras de 13 a 22 mostram que a variação das variáveis não está linearmente correlacionada com a idade e com o intervalo, mesmo efeito observado pelo ρ , todos próximos de 0.

Tabela 3 – Correlação de Pearson da idade e do intervalo com o volume e densidade da parótida

Variável	Idade	Intervalo
VolumeTotal N=49	$p = 0,056$ $p\text{-valor} = 0,704$	$p = 0,005$ $p\text{-valor} = 0,973$
Volume Lado Direito N=49	$p = 0,042$ $p\text{-valor} = 0,775$	$p = -0,052$ $p\text{-valor} = 0,723$
Volume Lado Esquerdo N=49	$p = 0,065$ $p\text{-valor} = 0,660$	$p = 0,041$ $p\text{-valor} = 0,781$
Densidade Lado Direito N=44	$p = 0,181$ $p\text{-valor} = 0,241$	$p = -0,094$ $p\text{-valor} = 0,543$
Densidade Lado Esquerdo N=44	$p = 0,191$ $p\text{-valor} = 0,213$	$p = -0,074$ $p\text{-valor} = 0,632$

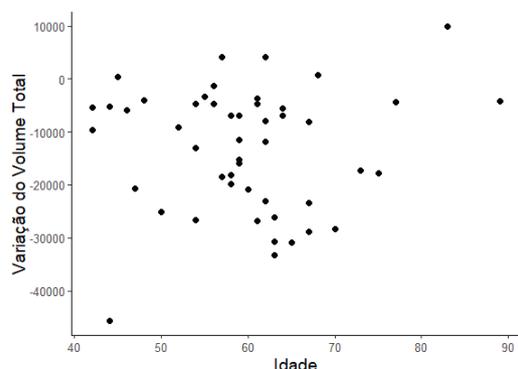


Figura 16. Gráfico de dispersão da variação do volume total com a idade. Não há correlação linear entre variação do volume total com a idade.

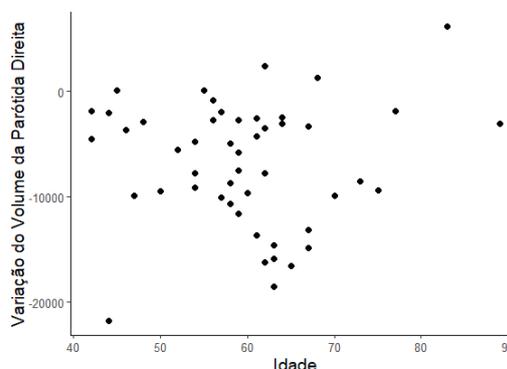


Figura 17. Gráfico de dispersão da variação do volume do lado direito com a idade. Não há correlação da variação do volume direito com a idade.

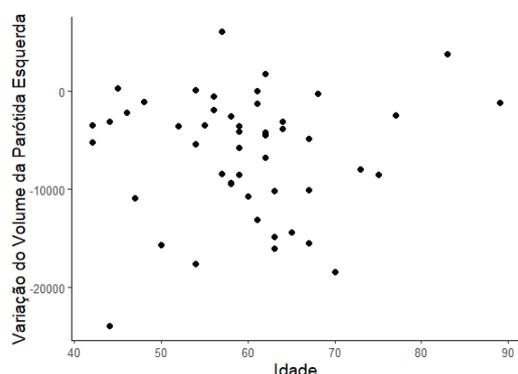


Figura 18. Gráfico de dispersão da variação do volume do lado esquerdo com a idade. Não há correlação entre a variação do volume esquerdo com a idade.

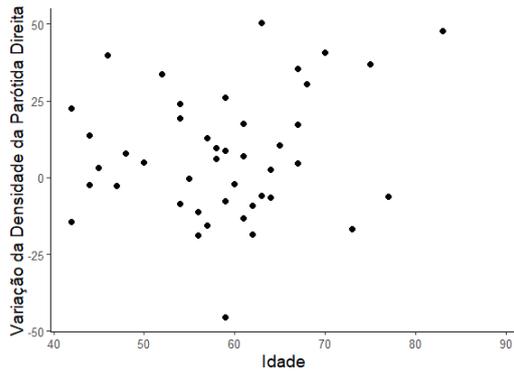


Figura 19. Gráfico de dispersão da variação da densidade do lado direito com a idade. Não há variação da densidade do lado direito com a idade.

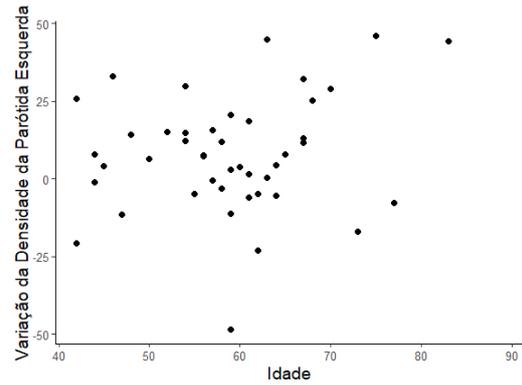


Figura 20. Gráfico de dispersão da variação da densidade do lado esquerdo com a idade. Não há correlação da densidade do lado esquerdo com a idade.

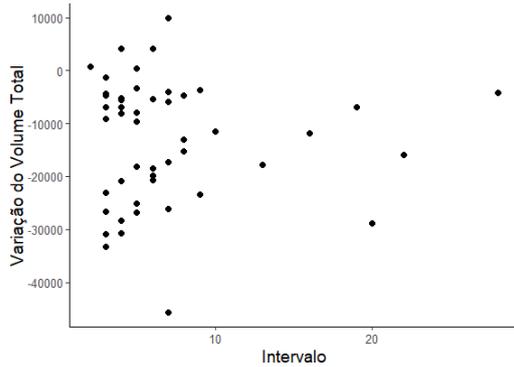


Figura 21. Gráfico de dispersão da variação do volume total com o intervalo. Não há correlação entre variação do volume total com o intervalo.

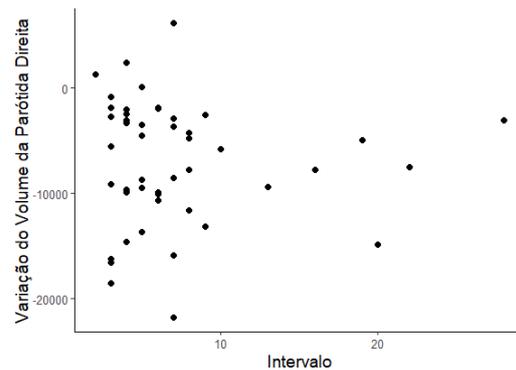


Figura 22. Gráfico de dispersão da variação do volume do lado direito com o intervalo. Não há correlação da variação do volume do lado direito com o intervalo.

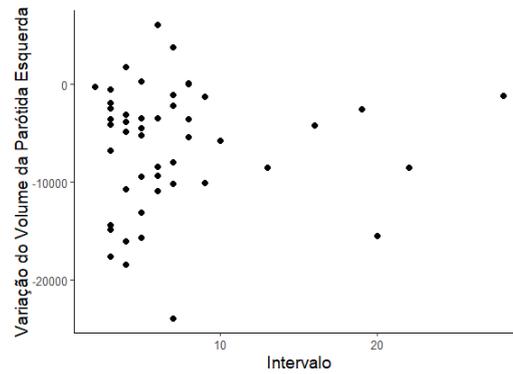


Figura 23. Gráfico de dispersão da variação do volume do lado esquerdo com o intervalo. Não há correlação da variação do volume do lado esquerdo com o intervalo.

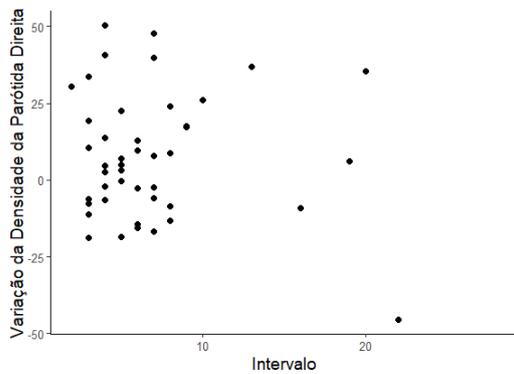


Figura 24. Gráfico de dispersão da variação da densidade do lado direito com o intervalo. Não há correlação da variação da densidade do lado direito com o intervalo.

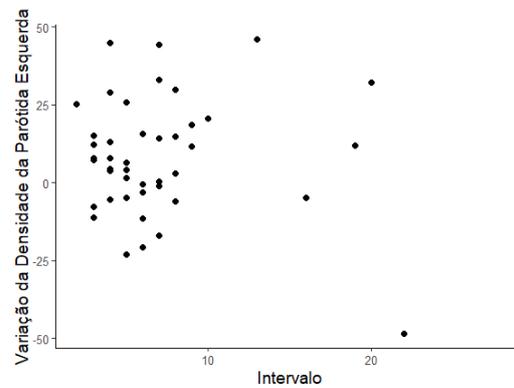


Figura 25. Gráfico de dispersão da variação da densidade do lado esquerdo com o intervalo. Não há correlação da variação da densidade do lado esquerdo com o intervalo.

5. Comparação volume/densidade x gênero

A Tabela 4 apresenta a comparação entre os gêneros em relação à variação do volume e da densidade da parótida. Dessa tabela nota-se que a variação foi maior, ou seja, a redução após o tratamento foi maior para o grupo masculino considerando as variáveis: volume total, volume lado direito, volume lado esquerdo. Para a densidade do lado direito e densidade do lado esquerdo não foram observadas diferenças significativas entre os gêneros. Para interpretar esses resultados é importante destacar a grande diferença entre o número de pacientes do gênero masculino e do gênero feminino, sendo que esse último tem apenas 4 pacientes.

Tabela 4 – Comparação da variação do volume e densidade entre os gêneros (teste t de *Student*)

Variável	Gênero	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Volume Total	Feminino	4	-3786	3082	-6964	-4297	415	0,001
	Masculino	45	-13954	11701	-45630	-11932	9845	
Volume Direito	Feminino	4	-2596	2055	-4910	-2784	92	0,008
	Masculino	45	-7184	5963	-21744	-7484	6121	
Volume Esquerdo	Feminino	4	-1316	1249	-2565	-1513	325	<0,001
	Masculino	45	-6762	6322	-23883	-5179	6033	
Densidade Direito	Feminino	4	1,6	8,6	-11,1	4,7	7,93	0,273
	Masculino	40	8,1	21,2	-45,4	5,9	50,2	
Densidade Esquerdo	Feminino	4	9,4	4,6	4,0	9,6	14,33	0,674
	Masculino	40	7,7	19,6	-48,4	6,9	45,9	

6. Comparação volume/densidade x sítio 1º/estadio

Para comparar a variação do volume e densidade entre os sítios 1º, os sítios Hipofaringe (n=2), Orofaringe+Hipofaringe (n=1) e Rinofaringe (n=1) foram agrupados na categoria outros. Pela Tabela 5 nota-se que não foram encontradas diferenças significativas entre os sítios em relação à variação das variáveis estudadas.

O mesmo ocorre quando são comparados os estadios. Não foram observadas diferenças significativas entre os estadios em relação à variação das variáveis estudadas (Tabela 6). Para essa comparação foi desconsiderado o único paciente com estadio I.

Tabela 5 – Comparação da variação do volume e densidade entre os sítios (ANOVA)

Variável	Sítio 1º	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Volume Total	Cav. Oral	11	-14456	9472	-30704	-13082	-3739	0,626
	Laringe	7	-10990	12862	-28886	-9675	9845	
	Orofaringe	27	-14091	12490	-45630	-11540	4180	
	Outros*	4	-6675	9005	-19872	-3622	415	
Volume Direito	Cav. Oral	11	-6989	4156	-14641	-7730	-2024	0,578
	Laringe	7	-5749	6681	-14818	-4494	6121	
	Orofaringe	27	-7524	6402	-21744	-5791	2376	
	Outros	4	-3341	5100	-10697	-1388	109	
Volume Esquerdo	Cav. Oral	11	-7428	6045	-17607	-4488	-1234	0,706
	Laringe	7	-5316	6698	-15500	-5179	3736	
	Orofaringe	27	-6560	6583	-23883	-4819	6033	
	Outros	4	-3380	4240	-9294	-2276	325	
Densidade Direito	Cav. Oral	11	9,3	19,6	-18,4	8,8	50,2	0,588
	Laringe	6	17,2	22,9	-13,2	17,7	47,8	
	Orofaringe	23	4,5	22,0	-45,4	-2,5	40,7	
	Outros	4	5,1	4,4	-0,3	5,6	9,5	
Densidade Esquerdo	Cav. Oral	11	7,6	19,9	-23,1	7,9	44,8	0,442
	Laringe	6	19,3	18,6	-6,0	20,7	44,3	
	Orofaringe	23	6,0	19,4	-48,4	7,4	45,9	
	Outros	4	2,6	8,7	-4,9	0,5	14,3	

* Expressão referente aos tumores localizados em Hipofaringe (2), Orofaringe + Hipofaringe (1) e Rinofaringe (1).

Tabela 6 – Comparação da variação do volume e densidade entre os estadios (ANOVA)

Variável	Agrupado	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Volume Total	III	8	-15726	10402	-30906	-15236	-4192	0,836
	IV A	34	-12993	11956	-45630	-11736	9845	
	IV B	6	-13281	10986	-28267	-8653	-3280	
Volume Direito	III	8	-8073	5889	-16572	-7003	-2024	0,844
	IV A	34	-6842	5916	-21744	-6637	6121	
	IV B	6	-6470	5636	-15874	-4920	109	
Volume Esquerdo	III	8	-7600	5370	-15659	-5980	-1173	0,844
	IV A	34	-6178	6445	-23883	-4338	6033	
	IV B	6	-6752	6609	-18444	-4206	-19	
Densidade Direito	III	6	7,2	10,6	-6,4	7,7	22,5	0,951
	IV A	32	7,0	22,0	-45,4	6,5	50,2	
	IV B	6	10,0	22,0	-13,2	2,3	40,7	
Densidade Esquerdo	III	6	7,7	10,2	-5,6	7,1	25,7	1,000
	IV A	32	7,9	21,0	-48,4	7,5	45,9	
	IV B	6	7,8	13,7	-6,0	6,8	29,0	

As Figuras 26 à 31 mostram TCs de pacientes que compuseram nossa amostra. Nelas podemos observar as alterações volumétricas, morfológicas e de densidade, sofridas pelas parótidas durante a RT.

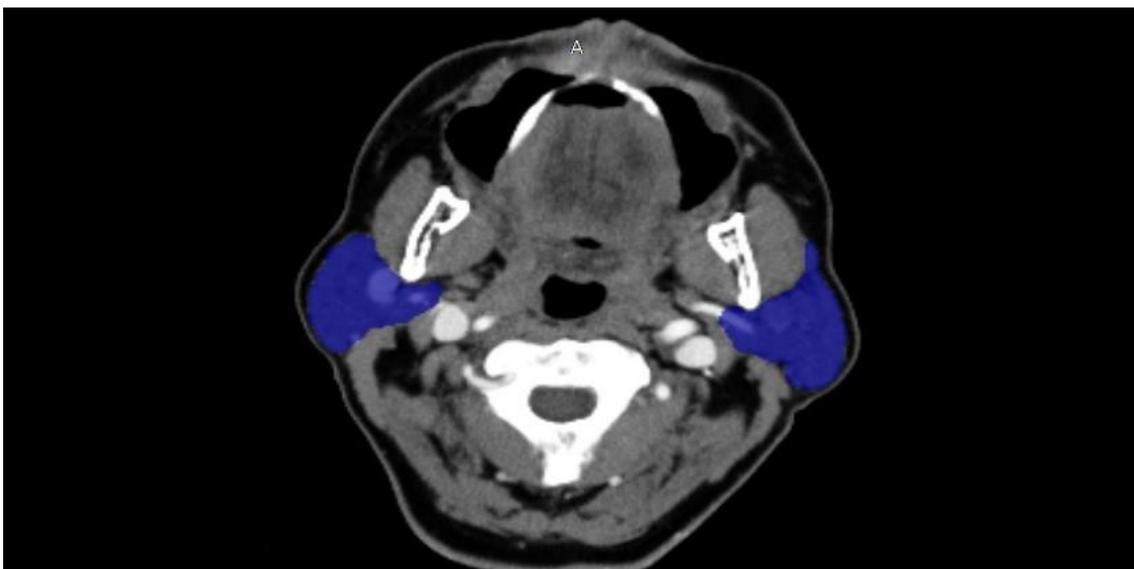


Figura 26. Imagem de TC pré RT, com parótidas delineadas em azul, em corte axial.

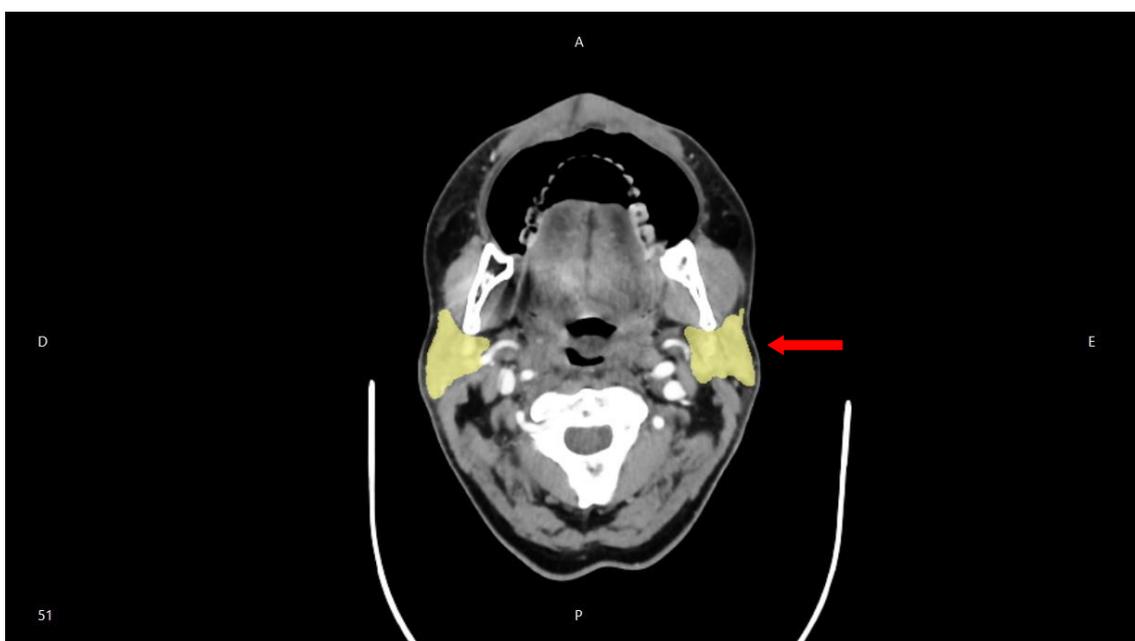


Figura 27. Imagem de TC do mesmo paciente, 4 meses após RT (parótidas em amarelo), em corte axial. Notam-se claramente alterações de forma e volume, quando comparamos principalmente o contorno lateral da glândula (seta vermelha).

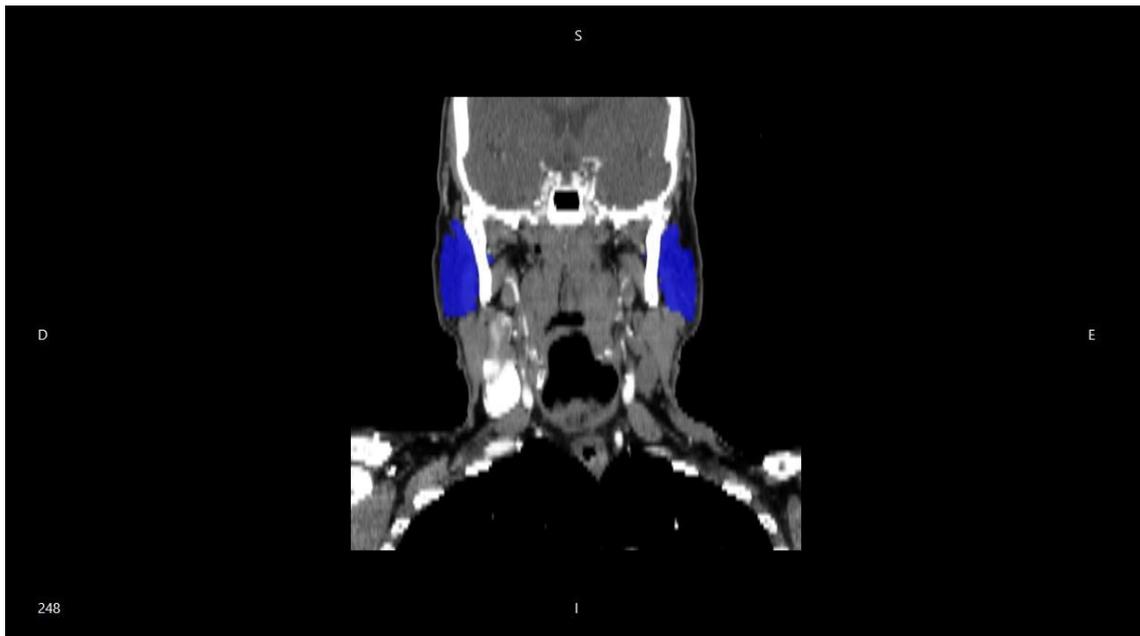


Figura 28. Imagem de TC, em corte coronal, mostrando parótidas em azul.

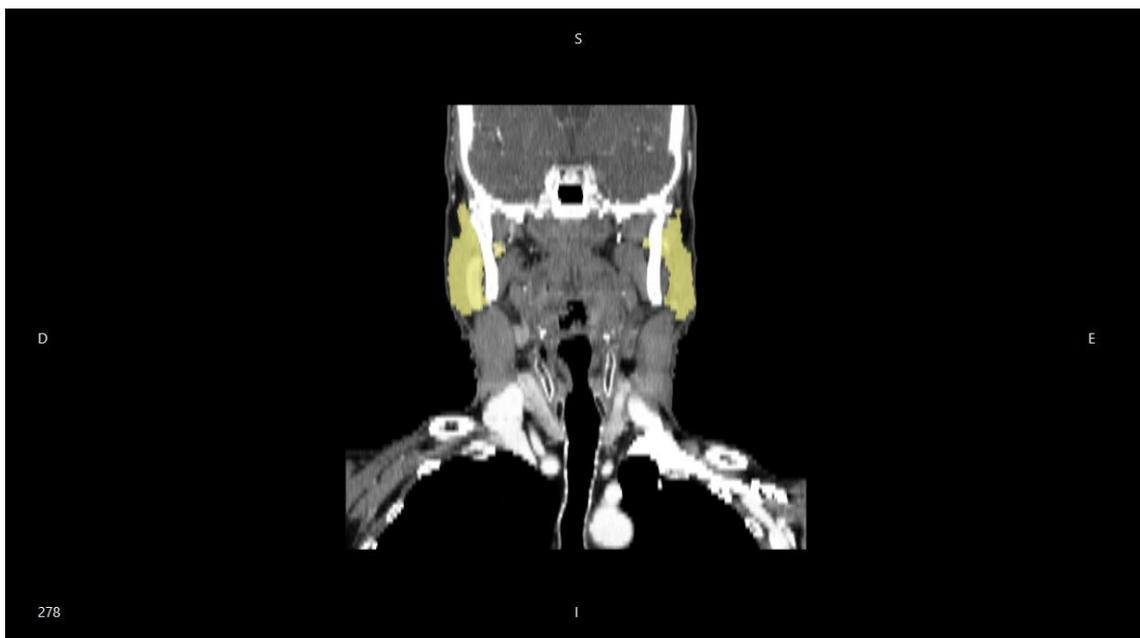


Figura 29. Imagem de TC em corte coronal, mostrando deslocamento cranial e medial das parótidas (amarelo), 4 meses pós RT.



Figura 30. Corte axial de TC mostrando densidade das parótidas pré RT (setas vermelhas). Notar a diferença de densidade entre a parótida e as estruturas ao redor.



Figura 31. Corte axial de TC mostrando variação da densidade das parótidas, 04 meses pós RT (setas amarelas). Notar que densidade da parótida está muito próxima a das estruturas ao redor, indicando seu fibrosamento.

DISCUSSÃO

O tratamento radioterápico do CECp constitui-se uma excelente modalidade terapêutica para esta patologia, mas está associado a efeitos adversos graves, sendo os principais deles a xerostomia e a redução do fluxo salivar. Esta redução induz distúrbios orais como odinofagia, disfagia, disfonia, alteração do paladar, cáries dentárias e dificuldades mastigatórias, (1, 10, 11, 12, 16, 19, 22, 29, 30, 32, 33, 48) e está diretamente ligada a alterações morfológicas, volumétricas e de densidade, ocorridas nas glândulas parótidas, durante a RT. Seu grau de severidade varia conforme a técnica radioterápica utilizada (Convencional, IMRT, Conformacional, entre outras) (14, 15, 29, 31, 38).

As alterações morfológicas visualizadas neste trabalho envolvem basicamente uma diminuição da parótida, com deslocamento de seu centro de massa no sentido medial e cranial, implicando em maiores alterações nas superfícies lateral e inferior da glândula, conforme relatos de ROBAR (15), CHENG (16), JENSEN (17), LEE (24), BARKER (36), VÁSQUEZ OSÓRIO (37), BROGGI (38), BROGGI (39), ZHANG (40), SANGUINETI (48). Também ocorre um encolhimento da parótida, onde ela passa de uma superfície côncava, para convexa, durante a RT, mas tende a assumir uma forma côncava novamente, em pouco mais de 1 ano após a conclusão do tratamento (23).

As alterações volumétricas se dão em virtude da destruição das células acinares, e por consequência, do parênquima da glândula parótida. Também se verifica grande presença de células apoptóticas (31). Com relação às alterações volumétricas, nosso estudo demonstrou haver redução considerável ($p < 0,0001$) do volume das parótidas direita (21%) e esquerda (20%), resultados estes menores que os de SANGUINETI (48) (30%), SANGUINETI (49) (31,1%), JUAN (23) e MARZI (50) (31,3%), BHADE (12) (35%), WU (31) (35%), ZHANG (40) (37,49% ipsi e 34,55% contralateral), XU (42) (39,3% ipsi e 34,3% contralateral), Jensen (17) (43% ipsi e 36% contralateral) e FIORENTINO (45) (43,5% ipsi e 44,0% contralateral), mas semelhantes aos citados por LEE (24) (21,3%), CHENG (16) (21,3%), BROGGI (38) (26%), BROUWER (51) (26%),

ZHOU (30) (27%), BROGGI (39) (28%) e BARKER (36) (28,1%). Nossos resultados, porém, foram bastante diferentes dos de TOMITAKA (13), TESHIMA (22) e TESHIMA (35), que obtiveram reduções próximas a 30%, em tratamentos radioterápicos neoadjuvantes de CECP, com doses de 30 Gy. Correlacionando as alterações volumétricas com o gênero, idade, sítio 1º, estadio e intervalo, constatamos haver correlação significativa apenas para o gênero ($p=0,008$, lado direito / $p<0,001$, lado esquerdo). Isto pode ser explicado para o gênero masculino, pelo maior volume das parótidas (38). Com relação ao gênero feminino, apesar de haver uma diminuição volumétrica estatisticamente significante, não podemos levá-la em consideração, dado o número baixo de pacientes ($n=4$). As alterações de volume não ocorrem de uma maneira linear (constante), durante o tratamento, parecendo ocorrer de maneira mais significativa na primeira metade do tratamento (12, 30, 49, 51). As alterações volumétricas também estão relacionadas ao maior ou menor grau de vascularização da parótida. Pacientes com parótidas mais vascularizadas exibem maior redução volumétrica, possivelmente devido a uma maior oxigenação tecidual, que leva como consequência, a uma maior radiosensibilidade da glândula (50).

As mudanças de densidade verificadas em nosso estudo mostraram aumento estatisticamente significante para as parótidas direita (30%, $p=0,0198$) e esquerda (24,9%, $p=0,0079$), o que corrobora com os achados de CHENG (16), WU (31) e OGURA (34), mas difere dos resultados de FENG (14), BELLI (29), FIORINO (41), XU (42), SANGUINETI (49) e MARZI (50), que encontraram redução nos valores de densidade. O aumento da densidade pode estar relacionado à fibrose ocorrida nas glândulas parótidas em função da RT, como citam os trabalhos de JUAN (23), ACUAN (32) e TESHIMA (35). A RT leva a um arranjo desordenado das células acinares remanescentes, em uma matriz extracelular com excesso de colágeno e glicosaminoglicanos, o que acarretaria assim um aumento de densidade da glândula (32). Segundo Cheng (16) e Ogura (34), aumento na densidade das glândulas salivares, são observados com doses acima de 45 gy, o que é observado em nosso trabalho. Com relação aos trabalhos que referem diminuição no valor de densidade, eles citam a substituição das células acinares por tecido adiposo (41, 29), o que explicaria a diminuição dos valores, uma vez que o tecido adiposo tem valores

menores na escala Hounsfield. Porém, esse aumento parece ser difícil de ser explicado, pois há perda de peso dos pacientes submetidos à RT, o que seria incompatível com o aumento de tecido adiposo. Explicação plausível seria a mudança de relação entre as células adiposas e células acinares, que se estabelece após a RT, que acarretaria uma maior porcentagem de células adiposas. Outra explicação para a diminuição da densidade poderia ser a menor absorção de contraste pelas glândulas parótidas irradiadas, em função da diminuição da vascularização da mesma, pós RT. Comparando a densidade com as variáveis gênero, idade, sítio 1º, estadio e intervalo, não encontramos correlações pertinentes. Da mesma forma, não houve correlação entre o aumento dos valores de densidade e a diminuição dos valores volumétricos. Como para as alterações de volume, as mudanças de densidade pareceram ocorrer de maneira mais evidente, durante a primeira metade do tratamento (29, 41).

As análises das alterações volumétricas e de densidade das glândulas parótidas nos interessam, pois nos permitem replanejar o tratamento radioterápico, uma vez que elas podem ser preditivas das alterações que as glândulas sofrerão em virtude da RT. Estas análises também nos permitem identificar pacientes com radiosensibilidade maior, e assim antecipar os cuidados pós-tratamento radioterápico que deveremos dispensar a eles (29, 38, 39).

O replanejamento é fundamental para se garantir que o sítio tumoral receba a dose de radiação necessária para sua eliminação e prevenir que os OARs, como as glândulas parótidas, recebam doses de radiação acima de sua tolerabilidade (11, 12, 17, 21, 36, 40, 44). Ele também é importante dada à complexidade dos processos de delineamento dos sítios tumorais e OARs. No caso específico da parótida, é muito complexo seu delineamento, dada as variações anatômicas individuais e a baixa diferença de densidade entre ela e os tecidos adjacentes (5, 26). O delineamento é uma etapa tão complexa, que em nosso trabalho, o processo levou em média 2 horas para cada TC, tempo maior que o citado por HONG (20). O replanejamento serviria então, para correção de possíveis falhas advindas do delineamento inicial (20, 26). As alterações de volume e densidade não são lineares durante a RT, ocorrendo geralmente durante a primeira metade do tratamento. Por isso, o

replanejamento poderia ser realizado entre a segunda e terceira semana da RT (24, 29, 34, 41, 43, 49). Ele é realizado através de exames de imagem feitos durante o curso da RT, da mesma maneira como se realizou o planejamento inicial, comparando-se estes exames com os exames diagnósticos. Avaliamos assim as mudanças de volume, forma e densidade, que ocorreram nas parótidas durante o início do tratamento, e realizamos possíveis alterações dos campos a serem irradiados, bem como das doses entregues aos respectivos sítios, para atingir plenamente os objetivos do planejamento inicial. No caso específico dos pacientes portadores de CECP, a perda significativa de peso, com certeza irá contribuir na modificação dos campos irradiados, e no posicionamento do paciente em relação aos feixes de radiação inicialmente planejados (44). Com o objetivo de assegurar o melhor resultado ao tratamento radioterápico, propusemos então avaliar a necessidade de replanejamento, à utilização das variáveis preditivas volume e densidade das glândulas parótidas, que foram abordadas nos parágrafos anteriores, sendo a variável volume (redução), altamente significativa e muito bem estabelecida pela literatura. Com relação a variável densidade, que neste estudo mostrou-se ser bastante significativa na predição de alterações advindas da RT, ainda se carece de mais estudos, dada as contradições de resultados disponíveis na literatura.

Para a avaliação das modificações ocorridas nas glândulas parótidas, utilizamos o software livre para análise de imagens médicas no formato DICOM, InVesalius® – versão 3.1. O software tem interface amigável e permitiu análise rápida e confiável das estruturas e órgãos que desejávamos analisar, permitindo medições angulares, lineares, volumétricas e de densidade (52). Outra vantagem seria a ausência de custo, uma vez que o mesmo pode ser acessado via web, sem despesas com licenças de uso (53).

Desta forma, conseguimos analisar os fatores preditivos de alterações das glândulas parótidas, volume e densidade, de maneira eficaz e simples, que podem nos ajudar a identificar rapidamente a necessidade de replanejamento da RT em casos de CECP, para que possamos poupar as parótidas e impedir dessa forma uma limitação grande do fluxo de saliva estimulada, sem diminuir a efetividade da radiação no sítio tumoral e preservando a qualidade de vida do paciente.

CONCLUSÕES

As alterações morfológicas ocorridas em função da migração espacial da parótida, aliada à perda ponderável de peso e à diminuição tumoral, nos levam a necessidade de replanejamento da RT durante o tratamento, evitando entregar subdoses ao leito tumoral e sobre doses à glândula parótida. A diminuição volumétrica foi muito significativa e mostrou-se um fator preditivo muito importante para indicar a necessidade do replanejamento radioterápico. Ela também nos permite identificar pacientes mais susceptíveis à xerostomia, e assim planejarmos uma adequada terapia de suporte após a conclusão do tratamento. Com relação à densidade, houve aumento significativo dos valores.

REFERÊNCIAS

- 1) Sood AJ, Fox NF, O'connell BP, Lovelace TL, Nguyen SA, Sharma AK, et al. Salivary gland transfer to prevent radiation – induced xerostomia: A systematic review and meta – analysis . Oral Oncology, 50: 77-83, 2014;
- 2) ESMO (European Society for Medical Oncology). Chapter 1 – Epidemiology, risk factors and Pathogenesis of Squamous Cell Tumours.– disponível em: <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Essentials-for-Clinicians/Head-Neck-Cancers/Chapter-1-Epidemiology-Risk-Factors-and-Pathogenesis-of-Squamous-Cell-Tumours> (last update: 26/07/2017). Acesso em 14/03/2019;
- 3) National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Oral cavity and Pharynx cancer –disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html> (last update: 15/04/2019). Acesso em 15/04/2019 ;
- 4) INCA (instituto Nacional de Câncer). Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf . Acesso em 14/03/2019;
- 5) Mocnik D, Ibragimov B, Xing L, Strojjan P, Likar B, Pernus F, et al. Segmentation of Parotid Glands from registered CT and MR images. Physica Medica, 52: 33-41, 2018;
- 6) Ho K; Lin H, Ann D, Chu Peiguo G, Yen Y. An overview of the rare Parotid Gland cancer. Head Neck Oncol, 3:40, 2011;
- 7) Moro JS, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Câncer de boca e orofaringe: Epidemiologia e análise de sobrevida. Einstein (São Paulo),16 (2): 1-5, 2018;
- 8) Galbiatti ALS, Padovani-Júnior JA, Maníglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Bertollo EMG. Câncer de Cabeça e Pescoço: causas, prevenção e tratamento. Braz J Otorhinolaryngol, vol.79. nº2, 239-47 São Paulo. Mar./Apr. 2013;

- 9) Vandecaveye V, Dirix P, Dekeyzer F, Beeck KO, Poorten VV, Roebben I, et al. Predictive value of diffusion – weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur radiol*, 20: 1703-14, 2010;
- 10) Pereira PSG, Chone CT, Sampaio MPA, Crespo NA. Xerostomia pós radioterapia em cabeça e pescoço: tratamento tópico oral com Pilocarpina. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*, v.41, nº4: 178-80, Oct/Nov/Dec 2012;
- 11) Han C, Chen Y, Liu A, Schultheiss TE, Wong JYC. Actual dose variation of Parotid Glands and Spinal Cord for nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70:1256-62, 2008;
- 12) Bhide SA, Davies M, Burke K, Mcnair HA, Hansen V, Barbachano Y, et al. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol 76, nº5:1360-68, 2010;
- 13) Tomitaka E, Murakami R, Teshima K, Nomura T, Nakaguchi Y, Nakayama H, et al. Longitudinal changes over 2 years in Parotid Glands of patients treated with preoperative 30-gy irradiation for oral cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 41(4):503-7, 2011;
- 14) Feng M, Yang C, Chen X, Xu S, Moraru I, Lang J, et al. Computed tomography number changes observed during computed tomography – guided radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 91: 1041-47, 2015;
- 15) Robar JL, Day A, Clancey J, Kelly R, Yewondwossen M, Hollenhorst H, et al. Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68:1121-30, 2007;
- 16) Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying MTC. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol*, 84:393-402, 2011;
- 17) Jensen AD, Nill S, Huber PE, Bendl R, Debus J, Mütner MW. A clinical concept for interfractional adaptive radiation therapy in treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82: 590-96, 2012;

- 18) Hou J, Guerrero M, Suntharalingam M, D'souza WD. Response assessment in locally advanced head and neck cancer based on RECIST and volume measurements using cone beam CT images. *Technol Cancer Res Treat*, vol. 14, n° 1, 19-27 Feb. 2015;
- 19) Van Dijk LV, Brouwer CL, Van Der Schaaf A, Burgerhof JGM, Beukinga RJ, Langendijk JA, et al. CT image biomarkers to improve patient-specific prediction of radiation-induced xerostomia and sticky saliva. *Radiotherapy and Oncology*, 122 : 185-91, 2017;
- 20) Hong TS, Tome WA, Chappell RJ, Harari PM. Variations in target delineation for head and neck IMRT: an international multi – institutional study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60: 5157 -58, 2004;
- 21) Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk A, et al. Delineation of neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*, 110:172-81, 2014;
- 22) Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, Nomura T, Toya R, Hiraki A, et al. Radiation-induced Parotid Glands changes in oral cancer patients: correlation between Parotid volume and saliva production. *Jpn J Clin Oncol*, 40(1):42-6, 2010;
- 23) Juan C-J, Cheng C-C, Chiu S-C, Jen Y-M, Liu Y-J, Chiu H-C, et al. Temporal evolution of parotid volume and parotid apparent diffusion coefficient in nasopharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy investigated by magnetic resonance imaging: a pilot study. *PloSone.*, 31:10 (8):E 0137073, 1-14, 2015 Aug;
- 24) Lee C, Langen KM, Lu W, Haimerl J, Schnarr E, Ruchala KJ, et al. Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily MVCT and automatic deformable registration. *Radiotherapy and Oncology* 89:81-8, 2008;
- 25) Wang H, Garden AS, Zhang L, Wei X, Ahamad A, Kuban DA, et al. Performance evaluation of automatic anatomy segmentation algorithm on repeat or four dimensional computed tomography images using deformable image registration method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72: 210-19, 2008;

- 26) Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Van Den Heuvel E, Duppen JC, Navran A, Bijl HP, et al. 3D Variation of head and neck organs at risk. *Radiat Oncol*: 7-32, 2012;
- 27) Kusters JMAM, Bzdusek K, Kumar P, Van Kollenburg PGM, Kunze-Busch MC, Dijkema T, et al. Automated IMRT planning in Pinnacle – A study in head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*, 193: 1031-38, 2017;
- 28) Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, SHIP JA . Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol 45, n°3: 577-87, 1999;
- 29) Belli ML, Scalco E, Sanguineti G, Fiorino C, Broggi S, Dinapoli N, et al. Early changes of Parotid density and volume predict modifications at the end of therapy and intensity of acute xerostomia. *Strahlenther Onkol* , 190:1001-7, 2014;
- 30) Zhou N, Chu C, Dou X, Chen W, He J, Yan J, et al. Early evaluation of radiation-induced Parotid damage in patients with nasopharyngeal carcinoma by T2 mapping and mDixon Quant imaging: initial findings. *Radiat Oncol*, 13:22, 1-6, 2018 <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0970-9>
- 31) Wu VWC, Ying MTC, Kwong DLW. Evaluation of radiation-induced changes to Parotid Glands following conventional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol*, 84; 843-49, 2011;
- 32) Acuan MD, Figueiredo MAS, Cherubini K, Gomes APN, Salum FG. Radiotherapy – Induced salivary dysfunction: structural changes, pathogenetic mechanisms and therapies . *Arch Oral Biol*, vol.60, issue 12: 1802-10, December 2015;
- 33) Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Dove Press Journal: Therapeutics and clinical risk management* , 4: 171-88, 2015 Feb;
- 34) Ogura I, Sasaki Y, Oda T, Sue M, Yamaguchi H, Kameta A, et al. Structural variations in Parotid Glands induced by radiation therapy in patients with oral carcinoma observed on contrast-enhanced computed tomography. *Pol J Radiol*, 82:561-66, 2017;

- 35) Teshima K, Murakami R, Yoshida R, Nakayama H, Hiraki A, Hirai T, et al.. Histopathological changes in parotid and submandibular glands of patients treated with preoperative chemoradiation therapy for oral cancer. *J Radiat Res*, 53(3):492-6, 2012;
- 36) Barker Jr JC, Garden AS, Ang KK, O'daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head – and – neck cancer using an integrated CT/Linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol 59, n°4:960-70, 2004;
- 37) Vásquez Osorio EM, Hoogeman MS, Al-mangani A, Teguh DN, Levendag PC, Heumen BJM. Local anatomic changes in Parotid and Submandibular glands during radiotherapy for oropharynx cancer and correlation with dose studied in detail with non rigid registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Vol 70, n°3 :875-82,2008;
- 38) Broggi S, Fiorino C, Dell'oca I, Dinapoli N, Paiusco M, Muraglia A, et al. A two-variable linear model of Parotid Shrinkage during IMRT for head and neck cancer *Radiother Onco.* , 94(2):206-12, 2010 Feb;
- 39) Broggi S, Scalco E, Fiorino C, Belli ML, Sanguineti G, Ricchetti F, et al. The shape of Parotid DVH the entity of gland deformation during IMRT for head and neck cancers. *Technol Cancer Res Treat*, 14(6) 683-91, 2015 Dec;
- 40) Zhang Y, Lin C, Wu J, Jiang X, Lee SWY, Tam S, Wu VWC. A longitudinal evaluation of early anatomical changes of parotid gland in intensity modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma patients with parapharyngeal space involvement. *J Med Radiat Sci*. 2017 Sep; 64(3):188-94.doi:10.1002/mrs.209.Epub2017 Mar4;
- 41) Fiorino C, Rizzo G, Scalco E, Broggi S, Belli ML, Dell'oca I, et al. Density variation of parotid glands during IMRT for head-neck cancer: correlation with treatment and anatomical parameters. *Radiotherapy and Oncology*, 104:224-29, 2012;
- 42) Xu S, Wu Z, Yang C, Ma L, Qu B, Cheng G, et al. Radiation – induced CT number changes in GTV and parotid glands during the course of radiation therapy for nasopharyngeal cancer. *Br J Radiol*, 89; 1-9, 20140819, 2016;

- 43) When Q, Zhu J, Meng X, Ma C, Bai T, Sun X, et al. The value of CBCT-based tumor density and volume variations in prediction of early response to chemoradiation therapy in advanced NSCLC. *Sci Rep*, 7;7(1):14650, 1-10, 2017 Nov;
- 44) Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weinberg V, Xia P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for Head-and-Neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64,nº2: 335-62, 2006;
- 45) Fiorentino A, Caivano R, Metallo V, Chiumento C, Cozzolino M, Califano G, et al.. Parotid gland volumetric changes during intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Br J Radiol*, 85(1018):1415-19, 2012 Oct;
- 46) Costa ALF, Yasuda CL, Nahás-Scocate ACR. Utilização de softwares livres para visualização de análise de imagens 3D na odontologia. *Rev Assoc Paul Cir Dent*, 70(2):151-55, 2016;
- 47) Gomes JPP, Costa ALF, Chone CT, Altemani AM, Altemani JM, Lima CSP. Three-dimensional volumetric analysis of ghost cell odontogenic carcinoma using 3-D reconstruction software: a case report. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 123(5): 170-75, 2017;
- 48) Sanguineti G, Ricchetti F, Wu B, Mcnutt T, Fiorino C. Parotid gland shrinkage during IMRT predicts the time to xerostomia resolution. *Radiat Oncol*, 10:19, 1-6, 2015;
- 49) Sanguineti G, Ricchetti F, Thomas O, Wu B, Mcnutt T. Pattern and predictors of volumetric change of parotid glands during intensity modulated radiotherapy. *Br J Radiol*, 86:20130363, 1-10, 2013;
- 50) Marzi S, Farneti A, Vidiri A, Digiuliano F, Marucci L, Spasiano F, et al. Radiation – Induced Parotid changes in oropharyngeal cancer patients: the role of early functional imaging and patient-/treatment- related factors. *Radiat Oncol*,13:89, 1-10, 2018;
- 51) Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA, Sijtsema NM. Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help?. *Radiotherapy and oncology*, 115: 285-94, 2015;

- 52) Ruppert GCS, Reis LO, Amorim PHJ, Moraes TF, Silva JVL. Touchless gesture user interface for interactive image visualization in urological surgery. *World Urol*, 30:687-91, 2012;
- 53) Valeri G, Mazza FA, Maggi S, Aramini D, La Riccia L, Mazzoni G, et al. Open source software in a practical approach for post processing of radiologic images. *Radiol Med*, 120(3): 309-23, 2015 Mar.

ANEXO 1

Paciente	Sítio 1º	Gênero	Cor	Estadio	Idade	Intervalo
1	Oro+Hipo	Feminino	Branca	IV A	45	5
2	Cav. Oral	Masculino	Branca	IV A	54	3
3	Cav. Oral	Masculino	Branca	III	50	5
4	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	77	3
5	Orofaringe	Masculino	Parda	IV A	44	7
6	Orofaringe	Masculino	Branca	I	62	4
7	Cav. Oral	Masculino	Parda	IV A	62	5
8	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	75	13
9	Orofaringe	Masculino	Branca	IV B	70	4
10	Orofaringe	Masculino	Parda	IV A	58	5
11	Orofaringe	Masculino	Branca	III	64	4
12	Orofaringe	Masculino	Parda	IV B	67	4
13	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	59	22
14	Cav. Oral	Feminino	Preta	IV A	58	19
15	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	56	3
16	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	61	5
17	Cav. Oral	Masculino	Branca	III	44	4
18	Orofaringe	Feminino	Branca	IV A	56	3
19	Orofaringe	Masculino	Branca	IV B	52	3
20	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	57	6
21	Orofaringe	Masculino	Branca	III	65	3
22	Orofaringe	Masculino	Branca	III	62	3
23	Cav. Oral	Masculino	Branca	IV A	73	7
24	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	54	8
25	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	62	16
26	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	59	10
27	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	64	4
28	Cav. Oral	Masculino	Branca	IV A	63	4
29	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	68	2

30	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	67	9
31	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	47	6
32	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	42	6
33	Cav. Oral	Masculino	Branca	IV A	59	8
34	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	46	7
35	Cav. Oral	Masculino	Parda	IV A	59	3
36	Cav. Oral	Masculino	Branca	IV A	54	8
37	Rinofaringe	Masculino	Branca	IV A	48	7
38	Cav. Oral	Feminino	Branca	IV A	61	9
39	Orofaringe	Masculino	Branca	IV B	63	7
40	Orofaringe	Masculino	Branca	IV A	63	3
41	Hipofaringe	Masculino	Branca	IV A	58	6
42	Laringe	Masculino	Branca	IV A	57	6
43	Laringe	Masculino	Branca	IV A	67	20
44	Laringe	Masculino	Branca	IV B	61	8
45	Laringe	Masculino	Branca	III	60	4
46	Laringe	Masculino	Parda	III	42	5
47	Hipofaringe	Masculino	Branca	IV B	55	5
48	Laringe	Masculino	Branca	III	89	28
49	Laringe	Masculino	Branca	IV A	83	7

Anexo 2**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS, VOLUMÉTRICAS E DE DENSIDADE TECIDUAL, PRÉ E PÓS-TRATAMENTO RADIOTERÁPICO EM GLÂNDULAS PARÓTIDAS DE PACIENTES COM NEOPLASIA DE CABEÇA E

Pesquisador: WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 79765917.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.553.836

Apresentação do Projeto:

Introdução: As neoplasias de Cabeça e Pescoço são a terceira causa de óbito por câncer no mundo, e destas, mais de 90% correspondem a Carcinomas de Células Escamosas (CCE) (GALBIATTI et al., 2013). A doença normalmente pode acometer a região de Orofaringe, Cavidade Oral (região da Cabeça e Pescoço mais frequentemente atingida), Nasofaringe, Hipofaringe e Laringe. Trata-se de uma condição patológica multifatorial (envolve fatores ambientais e genéticos) e dentre os principais agentes etiológicos destacam-se: Tabagismo, Etilismo, Papiloma Vírus Humano (HPV), Infecções do vírus Epstein-Bar (EBV), bebidas muito quentes, exposição excessiva ao sol e avitaminoses (INCA, 2001; GALBIATTI et al., 2013). A expectativa de vida por cinco anos é de cerca de 50%, quando metástases linfonodais estão presentes (GALBIATTI et al., 2013). Com relação à predileção por gênero, observa-se que os homens geralmente são mais acometidos que as mulheres, para as neoplasias que envolvem as áreas já citadas. Os tumores da região de Cabeça e Pescoço normalmente são tratados através de ressecção cirúrgica (INCA, 2001). Dependendo de sua localização e estadiamento, Radioterapia e Quimioterapia. Os pacientes com CCECP estão sujeitos a significantes alterações anatômicas, resultantes das respostas do organismo ao tumor, além de reações nos tecidos normais como consequência de reações agudas (BROGGI et al., 2015). A Tomografia Computadorizada (TC) é um método de diagnóstico invasivo, pois utiliza radiação ionizante. Ela auxilia na localização exata da lesão, suas dimensões e relação com os tecidos

Continuação do Parecer: 2.553.836

adjacentes. Possui alta qualidade de imagem, com excelente resolução anatômica e redução dos artefatos, pois elimina as sombras das estruturas anatômicas sobrepostas à imagem da área de interesse que dificultam a informação nas radiografias convencionais (SANTOS, 2003). Exames de TC realizados geralmente seis meses após a radioterapia podem contribuir para a detecção de alterações locais, em complemento ao exame clínico. A persistência ou recorrência de assimetria dos tecidos e/ou aumento de volume, são sinais suspeitos de persistência ou recorrência do tumor (PAIVA et al., 2009). As taxas de mortalidade e morbidade associadas ao CCECP permanecem elevadas, causando forte impacto sobre a qualidade de vida do paciente e sobre o custo de tratamento. Podem ocorrer sérias mudanças no funcionamento do trato aero digestivo superior com consequentes impactos sobre a qualidade de vida dos pacientes. O entendimento do desenvolvimento da doença e sua aparência ajudam na escolha do tratamento, assim como a análise dos sintomas e/ou a reabilitação necessária, melhora a organização e qualidade do cuidado médico, identificando aspectos de impacto sobre a sobrevida do paciente para ajudar na decisão da eficácia do tratamento por meio do esclarecimento dos efeitos colaterais do mesmo (GALBIATTI et al., 2013). Para grande parte dos casos, a cirurgia é a primeira alternativa de tratamento. Porém, a Radioterapia e a Quimioterapia são muito utilizadas, principalmente em casos avançados da doença (GALBIATTI et al., 2013). A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) tem sido vista como uma terapia vantajosa em comparação com as técnicas tradicionais como a Radioterapia Convencional (2D) e a Radioterapia Conformada (3D), por oferecer uma cobertura mais homogênea da dosagem em relação ao volume alvo e uma redução da exposição dos tecidos adjacentes ao tratamento. Doses mais elevadas estão correlacionadas com melhor controle do tumor e melhores taxas de sobrevida (GALBIATTI et al., 2013). Durante a irradiação do sítio alvo, os tecidos e órgãos adjacentes também são afetados, e o grau de comprometimento dos mesmos varia em função da dose utilizada e do número de sessões programadas. As alterações mais observadas são: alterações morfológicas, volumétricas e de densidade tecidual (BROGGI et al., 2010; BROGGI et al., 2015, FIORENTINO et al., 2012; FIORINO et al., 2012; HAN et al., 2008; JUAN et al., 2015; TESHIMA et al., 2012; VÁSQUEZ et al., 2008). Com relação às glândulas salivares, as alterações

ocorridas levam a um grau elevado de xerostomia, devido à redução do volume das mesmas, sugerindo uma grande apoptose com subsequente lise das células acinares, levando a sua substituição por tecido adiposo (BROGGI et al., 2015; FIORINO et al., 2012; JUAN et al., 2015; TESHIMA et al., 2012). Em pacientes jovens a redução de volume da Parótida aparenta ser maior. Nos mais velhos, a redução volumétrica menor pode ser atribuída à interação com outras drogas (antidepressivos / anti-hipertensivos) ou a diferenças de hidratação existentes entre idosos e

Continuação do Parecer: 2.553.836

jovens (BROGGI et al., 2015). A xerostomia induzida pelo tratamento radioterápico pode ser considerada uma doença multifatorial, podendo variar em função do tipo de neoplasia tratada e da dose de radiação acumulada nos tecidos das glândulas. A irradiação das glândulas salivares causa a hipofunção das mesmas, com consequente xerostomia, reduzindo seriamente a qualidade de vida do paciente. Faringite, alteração do paladar, cáries dentárias, fragilidade da mucosa,

mudanças na voz, mastigação e deglutição prejudicadas (fatores que por vezes repercutem em severa desnutrição e até depressão), são alguns dos sinais e sintomas, de como a qualidade de vida e a saúde geral do paciente podem ser afetadas (PEREIRA et al, 2012; PINNA et al., 2015). No Hospital de Clínicas da UNICAMP é utilizada a Radioterapia convencional (2D). Desta maneira, todos os pacientes em tratamento radioterápico acabam por ter suas Parótidas recebendo toda a dose de radiação destinada ao sítio tumoral. Como consequência disto, todos os pacientes terão algum grau de dano às glândulas após o final do tratamento. É notório que as glândulas parótidas se reduzem progressivamente durante a radioterapia, havendo a diminuição do volume com o aumento da densidade tecidual na maioria dos pacientes. Com relação aos valores de densidade tecidual, eles podem estar alterados, também, devido à presença de artefatos metálicos presentes em próteses dentais ou materiais restauradores, nas proximidades das áreas irradiadas (FIORINO et al., 2012; TESHIMA et al., 2012). Pesquisas recentes também sugerem que há deformação da glândula, relacionada com modificações estruturais e funcionais complexas (BROGGI et al., 2015; FIORINO et al., 2012). Outras pesquisas indicam alterações anatômicas e de posição em glândulas salivares com o uso de radioterapia. Dentro de uma mesma glândula podem ocorrer diferentes mudanças de posição. Um exemplo são as glândulas parótidas. Áreas laterais à mesma diminuíram 3 mm em média, ao passo que suas áreas mais internas tendem a manter a mesma posição após a Radioterapia (FIORENTINO et al., 2012; VÁSQUEZ et al., 2008). Os estudos indicam fortemente que a redução volumétrica da glândula parótida está diretamente ligada à dose da irradiação aplicada (BROGGI et al., 2010; BROGGI et al., 2015; FIORENTINO et al., 2012; FIORINO et al., 2012; HAN et al., 2008; HANSEN et al., 2006; TESHIMA et al., 2012; VÁSQUEZ et al.,

2008) e que esta redução ocorre em sua maior parte, durante as primeiras sessões de radioterapia (FIORINO et al., 2012). A variação de densidade tecidual também parece ocorrer mais pronunciadamente durante a primeira etapa do tratamento (FIORINO et al., 2012). Um estudo, porém, encontrou as maiores alterações volumétricas após três semanas de Radioterapia (FIORENTINO et al., 2012). Assim, é possível tentar adequar a dose de cada aplicação, mantendo-se o efeito terapêutico, mas tentando minimizar as alterações morfológicas (FIORENTINO et al., 2012; HAN et al., 2008; HANSEN et al., 2006; TESHIMA et al., 2012). Comparar as imagens de TC, antes, durante e após a radioterapia é

Continuação do Parecer: 2.553.836

essencial para identificar e replanejar possíveis mudanças dosimétricas e assim garantir adequadas doses no sítio alvo, além de doses seguras aos tecidos normais. Estudos futuros ajudarão a determinar um critério para a tomada dos exames de imagem e o planejamento da Radioterapia dos pacientes com neoplasia de Cabeça e Pescoço (HANSE et al., 2006). Atualmente, as técnicas de reconstrução tridimensional (3D), nos permitem a reconstrução de órgãos e estruturas, com alta resolução anatômica e incrível riqueza de detalhes, possibilitando as análises de medidas de volume, diâmetros, distâncias e ângulos, por meio de softwares modernos e específicos (COSTA, YASUDA, NAHÁS-SCOCATE, 2016), o que nos possibilitaria as análises das modificações morfológicas, volumétricas e de densidade tecidual ocorridas nas glândulas parótidas durante a Radioterapia, de maneira mais simples e rápida. Os softwares para gestão de imagens biomédicas tiveram grande crescimento nos últimos anos, pois aperfeiçoaram a análise de imagens obtidas de TC, permitindo melhor detecção de estruturas e

formas. Isso parece aumentar a eficácia na determinação e extensão de lesões. O software livre InVesalius, desenvolvido no Brasil pelo Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer – CTI, é um software multiplataforma, que analisa imagens 2D, provenientes de equipamentos de Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e gera modelos 3D correspondentes às estruturas anatômicas e renderização volumétrica e segmentação automática e manual (COSTA, YASUDA, NAHÁS-SCOCATE, 2016; GOMES et al., 2017; RUPPERT et al, 2012;). No processo de segmentação ele possibilita a escolha de diversas cores para o delineamento das estruturas estudadas. Ainda com relação à segmentação, as semelhanças de níveis de cinza entre tecidos de mesma densidade, permitem a localização das bordas das imagens e, conseqüentemente, o mapeamento total da estrutura estudada (VALERI et al., 2015). O software tem sido utilizado em diversas áreas da saúde e os protótipos biomédicos, na resolução de diferentes casos cirúrgicos. Outra vantagem da utilização do InVesalius para avaliação de alterações anatômicas e morfométricas em glândulas parótidas, seria o fato de não representar custos adicionais ao diagnóstico e ao tratamento, visto se tratar de um software livre, disponibilizado gratuitamente via web (COSTA, YASUDA, NAHÁS-SCOCATE, 2016; GOMES et al., 2017; VALERI et al., 2015). Nossa proposta neste estudo é fazer uso do software InVesalius, para analisarmos as alterações morfológicas, volumétricas e de densidade tecidual de glândulas parótidas, secundárias à radioterapia em pacientes que foram submetidos à mesma para tratamento do CCECP. Hipótese: Apesar de existir um número considerável de estudos sobre alterações da glândula parótida durante a radioterapia na própria glândula, não existem estudos sobre o comportamento da glândula irradiada secundariamente ao tratamento em outros sítios da cavidade oral. Assim, a relevância deste estudo reside no fato de uma melhor

Continuação do Parecer: 2.553.836

compreensão de como a radiação afeta a glândula parótida. Metodologia Proposta: Seleção dos pacientes O estudo retrospectivo será realizado com dados de pacientes que são acompanhados de maneira rotineira nos ambulatórios de Radioterapia e Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e que foram submetidos à Radioterapia como forma primária de tratamento. Todos os dados clínicos e as análises histopatológicas dos respectivos pacientes já foram realizados como parte da rotina clínica do HC-UNICAMP. Sujeitos: pretendemos incluir 50 sujeitos. Critérios de inclusão- Pacientes: submetidos a tratamento cirúrgico para tratamento radioterápico com diagnóstico clínico e histopatológico de CCECP;- Exames de TC pré e pós tratamento. Critérios de exclusão- Pacientes com tumores de outros tipos histológicos que não carcinoma de células escamosas;- Pacientes cujas imagens da TC apresentarem artefatos que inviabilizem a interpretação das mesmas. Os dados relativos à identificação, idade, sexo, raça, etilismo e ao hábito de fumar, serão coletados por meio de questionário específico, que será aplicado aos pacientes no momento de sua inclusão no estudo. O diagnóstico do CCECP será estabelecido em cortes histológicos de fragmentos do tumor incluídos em parafina e corados por hematoxilina e eosina. O paciente só será incluído no estudo após confirmação diagnóstica proveniente do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Os sítios tumorais preconizados neste estudo serão a cavidade oral (gengivas, palato duro, triângulo retromolar, porção anterior da língua, mucosa jugal e assoalho de boca) e a região de orofaringe (palato mole, base de língua e pilares amigdalianos). O estágio do tumor será identificado inicialmente com base em critérios convencionais, que incluem o exame clínico, a TC do pescoço e a radiografia do tórax (TC do tórax, se lesão suspeita). O estágio do tumor será avaliado, a seguir, pelo método de segmentação manual do software InVesalius. Processamento das

imagensO método utilizado neste trabalho será a limiarização interativa através da manipulação do histograma da imagem. Esta técnica baseia-se na determinação de dois valores, denominados de limiar mínimo e limiar máximo, que delimitam no histograma a região a ser segmentada. A segmentação do tumor será feita através do agrupamento de pixels vizinhos com valores similares a um nível de tolerância. Após o agrupamento de pixels, a imagem segmentada será extraída das outras estruturas ao redor, reconstruída e visualizada tridimensionalmente. Assim, o uso do software permitirá transformar os dados das imagens em três dimensões (3D), dimensionando toda a extensão e volume da glândula parótida baseando-se nos dados obtidos pela TC. Realizaremos um estudo retrospectivo com análise de imagens pré e pós-operatórias a serem adquiridas e armazenadas no Sistema de Arquivamento e Distribuição de Imagens (PACS). As imagens são solicitadas rotineiramente para finalidade de tratamento. Assim

Continuação do Parecer: 2.553.836

sendo, nenhum exame adicional será solicitado aos pacientes incluídos neste estudo, a não ser os exames já rotineiramente solicitados para fins curativos. Com relação ao cálculo de densidade média das glândulas parótidas pré e pós-tratamento, o mesmo será realizado pelo software InVesalius através de uma nova função, já em desenvolvimento pelo Centro de Tecnologia da Informação - "CTI Renato Archer", a ser liberado na próxima versão 3.1 do software.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos gerais

Avaliar as alterações, morfológicas, volumétricas e de densidade tecidual na glândula parótida após o tratamento radioterápico, por meio de software de análise de imagens médicas.

Objetivos específicos

1. Aprendizado da técnica de análise de imagens com um software livre;
2. Processamento das imagens pré-operatórias e pós-operatórias com o software InVesalius;
3. Comparação longitudinal entre alterações teciduais pré e pós-radioterapia;
4. Comparar as alterações da resposta ao tratamento dos pacientes com os dados volumétricos, morfológicos e de densidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador:

Riscos:

Não haverá riscos previsíveis aos pacientes, pois trata-se de um estudo retrospectivo. Benefícios:

Adquirir um melhor entendimento de como a radiação afeta as Glândulas Parótidas em casos de radioterapia de tumores de Cabeça e Pescoço(CCECP), e desta forma poder poupá-las e possibilitar melhor qualidade de vida ao paciente. Não há benefícios ao participante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado "INVESTIGAÇÃO DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS, VOLUMÉTRICAS E DE DENSIDADE TECIDUAL, PRÉ E PÓS-

TRATAMENTO RADIOTERÁPICO EM GLÂNDULAS PARÓTIDAS DE PACIENTES COM NEOPLASIA DE CABEÇA E

PESCOÇO", cujo Pesquisador responsável é Wellington Pereira dos Santos com a orientação do Prof. Dr. André Luiz Ferreira Costa. A pesquisa foi enquadrada na Área Ciências da Saúde e embasará o Mestrado Profissional de Assistência ao Paciente Oncológico do FCM/UNICAMP da pesquisador. A Instituição Proponente é o Hospital de Clínicas - UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ R\$ 100,00 e o cronograma apresentado

Continuação do Parecer: 2.553.836

contempla início do estudo para 02/01/2018, com término em 31/12/2018. Serão abordados ao todo 50 prontuários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "Documento_Wellington.pdf 07/11/2017 13:39:03" devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "Projeto_Wellington4.pdf 07/11/2017 13:39:22" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1019757.pdf 07/11/2017 13:41:01".
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1019757.pdf 07/11/2017 13:41:01".
- 4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas nos documentos "Projeto_Wellington4.pdf 07/11/2017 13:39:22" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1019757.pdf 07/11/2017 13:41:01".

Propõe
dispensa
do
TCLE?

Sim

Justificativa:

Este estudo propõe a dispensa do Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), porque trata-se de um estudo retrospectivo e estritamente observacional, onde não haverá qualquer tipo de contato direto com os pacientes, e os resultados obtidos, não irão alterar a conduta e tratamento dos mesmos. Toda e qualquer decisão clínica tomada, ou que eventualmente, possa a vir a ser, foram e serão adotadas por critérios da equipe médica que acompanha estes pacientes, sem nenhum tipo de

intervenção dos profissionais participantes do projeto. Todas as informações obtidas do prontuário e do banco de dados eletrônico da instituição, serão de cunho confidencial, sendo que nenhum tipo de informação que exponha ou que permita identificar os pacientes em questão, será divulgada. É importante ressaltar, que o contato com o paciente, geralmente é impossível, porque este não encontra-se mais no Hospital de Clínicas, ou está com sua informação cadastral desatualizada, ou infelizmente, por motivo de falecimento. Para o desenvolvimento do estudo, pesquisaremos prontuários compreendidos entre 2010 e o 1º semestre de 2017. O presente projeto de pesquisa não apresenta riscos previsíveis.

Continuação do Parecer: 2.553.836

Recomendações:

Nada consta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante .

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido e enviar notificação ao CEP junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

- Relatórios parciais e final, em formulário próprio do CEP, devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1019757.pdf	06/03/2018 13:17:00		Aceito

Continuação do Parecer: 2.553.836

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Wellington_4.pdf	16/02/2018 13:27:20	WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	WELLINGTONPEREIRACARTARESPOSTA.pdf	06/02/2018 14:06:43	WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	Carteira_Wellington.pdf	07/11/2017 13:39:35	WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Documento_Wellington.pdf	07/11/2017 13:39:03	WELLINGTON PEREIRA DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 21
de Março de
2018

Assinado por:
Maria Fernanda
Ribeiro Bittar
(Coordenador)