



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA NUCLEAR
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES

ANDRÉ LIMA DE SOUZA CASTRO

Inomogeneidade de tecidos ósseos na irradiação de tumores no sistema nervoso central

Belo Horizonte
2017

ANDRÉ LIMA DE SOUZA CASTRO

INOMOGENEIDADE DE TECIDOS ÓSSEOS NA
IRRADIAÇÃO DE TUMORES NO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências e Técnicas Nucleares.

Área de concentração: Ciências das Radiações

Orientador: Tarcísio Passos Ribeiro de Campos

BELO HORIZONTE
2017



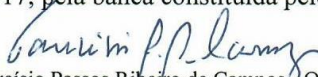
FOLHA DE APROVAÇÃO


Inomogeneidade de tecidos ósseos na irradiação de tumores no sistema nervoso central


ANDRÉ LIMA DE SOUZA CASTRO

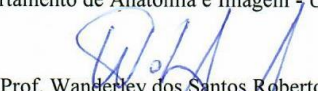
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES, área de concentração CIÊNCIAS DAS RADIAÇÕES.

Aprovada em 23 de junho de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos - Orientador
Departamento de Engenharia Nuclear - UFMG


Prof. Wagner Leite Araújo
Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia


Profa. Luciana Batista Nogueira
Departamento de Anatomia e Imagem - UFMG


Prof. Wanderley dos Santos Roberto
CEFET/MG


Dr. Celso Vieira Lima
Unisá

Belo Horizonte, 23 de junho de 2017.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao professor Tarcísio Passos Ribeiro de Campos pelo acolhimento, convívio, ensinamentos e por contribuir e tornar possível meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

Aos amigos do Núcleo de Radiação Ionizante pela amizade, companheirismo e ajuda, especialmente, a Larissa Thompson.

Ao Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e ao Instituto de Radioterapia São Francisco por possibilitarem a execução dos experimentos.

Finalmente, agradeço a Maury Wagner de Castro, Maria Alice Lima de Souza Castro, Flávia Lima de Souza Castro, Fernanda Lima de Souza Castro e Lorena Azevedo Correia por estarem ao meu lado durante esses anos.

RESUMO

A radioterapia externa é uma modalidade clínica que utiliza fótons de alta energia no tratamento de doenças malignas ou benignas. O processo de transferência de energia dos fótons ao meio é influenciado pelas diferentes características físicas dos tecidos humanos. Inomogeneidades de tecido como pulmão, cavidades de ar, osso ou implantes metálicos, perturbam o transporte dos fótons primários e de elétrons secundários produzidos nas interações, logo alteram a distribuição espacial de dose. É essencial que a dose absorvida pelos tecidos na presença dessas inomogeneidades seja predita precisamente para maximizar o benefício terapêutico ou estimar a probabilidade de complicação dos tecidos normais. Embora a presença de inomogeneidades, particularmente estruturas ósseas, seja comum na prática clínica, observa-se que os estudos dosimétricos ainda são incipientes na avaliação da dose absorvida em situações específicas. Portanto, esse trabalho teve como objetivo geral investigar o efeito da heterogeneidade óssea por meio de intercomparações dosimétricas experimentais e simulações, utilizando sistemas de planejamento de tratamento (TPS) e medidas experimentais em duas situações de estudo: irradiação de vértebras torácicas e crânio. A primeira situação consistiu em desenvolver um *phantom* simplificado composto de materiais tecido equivalente à vértebras torácicas, músculos e tecidos mole. A dose absorvida foi avaliada em quatro filmes radiocrômicos inseridos na vértebra e quatro filmes radiocrômicos inseridos somente na água, em posição espacial equivalente. As medidas foram comparadas com a distribuição de dose prevista pelo TPS Soma Vision/CAD PLAN da Varian Medical Systems com correção de heterogeneidade desabilitada e com uma equação matemática que considera as propriedades físicas dos tecidos para fornecer a dose absorvida. O método utilizado na segunda situação de estudo consistiu em comparar a simulação de um planejamento bidimensional (2D) e tridimensional (3D) para a irradiação total de cérebro em condição individual idêntica para planejamentos com dois e quatro campos utilizando a técnica *field-in-field*. A simulação também foi realizada com a inclusão de correção de heterogeneidade pelo método *collapsed cones* do TPS CAT3D da MEVIS Informática Médica. Os resultados obtidos no experimento da avaliação de efeitos de inomogeneidade de tecido na medula espinhal mostraram que as medidas na água concordaram com o sistema de planejamento em 1,0% no que se refere à dose modal enquanto que a maior diferença encontrada para

o meio contendo as vértebras foi de 4,6%. O resultado teórico indicou um aumento na dose absorvida de 3,4%, no entanto, ambos os valores se encontraram dentro da incerteza experimental. Foi observado, porém, diferenças no padrão da distribuição espacial da dose e a presença de pontos de dose elevada estatisticamente significantes, superiores a 16% da dose de referência que não foram preditos pelo TPS. Os resultados do experimento do uso de técnicas *field-in-field* em planejamentos para irradiação de cérebro total mostraram que não há diferenças significativas entre a dose absorvida nos planejamentos 2D e conformacional 3D para irradiação de cérebro total, exibindo valores idênticos da dose modal e diferença inferior a 1% na dose média. A técnica de 4 campos *field-in-field* melhorou sensivelmente a distribuição de dose no volume cerebral comparada à técnica de dois campos para a situação proposta, interpretada pelo aumento de 19% do índice de conformidade e redução de 10% do valor da dose máxima. Ou seja, nesse caso específico, diferenças de atenuação atribuídas à diferenças de inhomogeneidade em tecidos são menos relevantes que as diferenças de inhomogeneidade de contorno do crânio. Conclui-se que os algoritmos de cálculo presentes nos TPSs atuais são capazes calcular corretamente os valores médios e mais frequentes da dose absorvida em um volume próximo à inhomogeneidade óssea. Entretanto o padrão de distribuição espacial da dose pode não ser devidamente interpretado nessas situações. Para acessar adequadamente as doses absorvidas e compreender o efeito clínico das distribuições em meios não homogêneos é de grande valia o desenvolvimento de experimentos dosimétricos com *phantoms* antropométricos em variadas situações de estudo.

Palavras chave: Radioterapia; Sistema de planejamento de tratamento; Algoritmo; Inhomogeneidade; *Phantom*.

ABSTRACT

External radiation therapy is a clinical modality that uses high-energy photons in the treatment of malignant or benign diseases. The energy transfer process of the photons to the medium is influenced by various physical characteristics of human tissues. Inhomogeneities, as lung tissue, air cavities, bone or metallic implants, disrupt the transport of primary photons and secondary electrons produced in interactions, therefore alter the spatial dose distribution. It is essential that the dose absorbed by the tissues in the presence of these inhomogeneities is precisely predicted to maximize therapeutic benefit and to estimate the normal tissue complication probability. Although the presence of inhomogeneities, particularly bony structures, is common in clinical practice, it is observed that the dosimetric studies are still incipient in the evaluation of the absorbed dose in specific clinical situations. Thus, this study aimed to investigate the effect of bone heterogeneity through experimental dosimetric intercomparisons or simulations, using treatment planning systems (TPS) and physical measurement, in two distinct clinical situations: the irradiation of thoracic vertebrae and the whole brain irradiation. In the first case, the methodology consisted in develop a simplified anthropomorphic *phantom* constituted of materials equivalent to the thoracic vertebrae, muscles and soft tissues. The absorbed dose was evaluated by four radiochromic films inserted into the vertebrae, and four radiochromic films inserted in water, following the same spatial position. The measurements were compared with the dose distribution predicted by the TPS Soma Vision/CAD PLAN from Varian Medical Systems with no heterogeneity correction and with a mathematical equation that considers the physical properties of tissues to provide the absorbed dose. The method used in the second study situation assessed consisted of comparing the simulation of a two-dimensional (2D) and conformal three-dimensional (3D) planning for total irradiation of the brain in an equivalent individual condition for two fields technique and four field-in-field technique. These simulations were also performed with the inclusion of heterogeneity correction by the collapsed cone method of CAT3D from MEVIS Informática Medica. The results obtained in the evaluation of tissue inhomogeneity effects on the spinal cord showed that the measurements in the water agreed with the planning system in 1.0% with respect to the modal dose whereas the largest difference found for the medium containing the vertebrae was 4.6%. The theoretical result indicated an increase in the absorbed dose of 3.4%, however, both values

were within the experimental uncertainty. Differences in the pattern of spatial dose distribution and the presence of statistically significant high dose points, greater than 16% of the reference dose that were not predicted by TPS were observed however. The experimental results of the field-in-field technique in 2D planning for total brain irradiation showed no significant differences between the absorbed dose in 2D and conformal 3D planning, presenting identical values of modal dose and a difference inferior to 1% in the mean dose. The four field-in-field technique significantly improved dose distribution in brain volume compared to two fields technique for the proposed situation, interpreted by an improvement of 19% in the conformity index and reduction of 10% in the maximum dose. In this particular case, the differences of attenuation assigned to the tissue inhomogeneity differences are less relevant than the differences in the skull contour heterogeneity. It is concluded that the calculation algorithms present in the current planning systems are able to correctly calculate the mean and modal dose within a volume close to the bone inhomogeneity. However, the pattern of distribution of the dose is not properly interpreted in such situations. In order to adequately assess the absorbed doses and to understand the clinical effect of the dose distributions in heterogeneous medium, the development of dosimetric experiments with anthropometric phantoms with varied study situations is of great value.

Keywords: Radiotherapy; Treatment planning system; Algorithm; Inhomogeneity; *Phantom*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Inter-relação entre os coeficientes de atenuação, transferência e absorção...	38
Tabela 2 - Características físicas e eletrônicas de tecidos	41
Tabela 3 - Alcance de elétrons definidos pelo CSDA em três tecidos para diferentes energias efetivas de fótons e seu equipamento emissor de radiação análogo.....	45
Tabela 4 - Coeficientes de absorção em massa médios, <i>stopping powers</i> em massa médios, fator <i>f</i> e fator <i>g</i> para diferentes energias efetivas de fótons e seu equipamento emissor de radiação análogo.....	56
Tabela 5 - Características físicas e eletrônicas de tecidos humanos e de materiais constituintes do <i>phantom</i>	65
Tabela 6 - Condições de referência da calibração de filmes GAFCHROMIC EBT2 com placas de água sólida.....	66
Tabela 7 - Dados dosimétricos estatísticos do TPS em cGy	69
Tabela 8 - Dados dosimétricos estatísticos dos filmes irradiados em cGy.....	70
Tabela 9 - Coeficiente médio de absorção em massa e <i>stopping power</i> médio de colisão em massa para os materiais do objeto simulador, osso e água, em uma energia efetiva de 2,4MeV	71
Tabela 10 - Incerteza total da dose absorvida no filme radiocrômico.....	71
Tabela 11 - Protocolos dos planejamentos de 2 campos... ..	81
Tabela 12 - Protocolos dos planejamentos de 4 campos <i>field-in-field</i>	82
Tabela 13 - Relação de volumes em mm ³ e valor de porcentagem da dose mínima, máxima, modal e média dos volumes alvo e OARs para planejamento com dois campos.	85
Tabela 14 - Relação de volumes em mm ³ e valor de porcentagem da dose mínima, máxima, modal e média dos volumes alvo e OARs para planejamento com quatro campos <i>field-in-field</i>	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Probabilidade de controle tumoral e probabilidade de complicação de tecido normal em função da dose.....	26
Figura 2 - Processos e etapas do tratamento de teleterapia	28
Figura 3 - Volumes definidos pelo ICRU 62 e suas respectivas sugestões de cores.....	29
Figura 4 - <i>Beam's eye view</i> de um campo não-coplanar em um planejamento de cabeça e pescoço	32
Figura 5 - Imagem de um planejamento conformacional 3D utilizando filtros em cunha e campos <i>field-in-field</i>	32
Figura 6 - Curvas de isodose em um planejamento 3D conformando o PTV	33
Figura 7 - Histograma dose volume diferencial e cumulativo de um planejamento de próstata com dose prescrita de 74 Gy e <i>constraints</i> sugeridos por Marks <i>et al.</i> , 2010 ...	35
Figura 8 - Coeficiente de atenuação em massa do osso, músculo e pulmão para diferentes energias de fótons	43
Figura 9 - Dose absorvida como produto do TERMA e do <i>Kernel</i>	47
Figura 10 - Diagrama ilustrando a equação de convolução.....	50
Figura 11 - Diagrama ilustrando a equação de convolução-superposição	51
Figura 12 - Perturbação da dose causada pelo osso em um <i>phantom</i> de material tecido equivalente para energias de 6 MV (A) e 24 MV (B) em campos paralelos e opostos...	55
Figura 13 - Configuração do filme dosimétrico Gafchromic EBT2.....	59
Figura 14 - Espectro de absorção da componente ativa filme EBT2 após a irradiação ..	60
Figura 15 - A) Phantom de vértebras torácicas. B) Objeto simulador de tecido mole e vértebras torácicas. Configuração do filme dosimétrico Gafchromic EBT2.....	65
Figura 16 - Reconstrução do objeto simulador a partir de imagens tomográficas pelo TPS	67
Figura 17 - Curva de calibração da dose absorvida (cGy) em função da densidade óptica	69
Figura 18 - Distribuição de dose em plano axial do <i>Phantom</i>	69
Figura 19 - Distribuição dosimétrica espacial, em cGy, dos filmes EBT2 irradiados	70
Figura 20 - <i>Beam's eye view</i> dos campos LD1 do planejamento 2D (A), planejamento 3D (B) e conformacional 3D (C) onde estão indicados HOT POI-ponto quente e ISO-ponto do isocentro.....	83

Figura 21 - Curvas de isodose no plano axial contendo o isocentro dos planejamento 2D (A), planejamento 3D (B) e conformacional 3D (C) de 2 campos.....	84
Figura 22 - Histograma dose volume dos planejamento. 3D (A) e conformacional 3D (B) de 2 campos	85
Figura 23 - Beam's eye view dos campos LD2 do planejamento 2D (A), planejamento 3D (B) e conformacional 3D (C) onde estão indicados HOT POI-ponto quente e ISO-ponto do isocentro	87
Figura 24 - Curvas de isodose no plano axial contendo o isocentro dos planejamento 2D (A), planejamento 3D (B) e conformacional 3D (C) de 4 campos <i>field-in-field</i>	88
Figura 25 - Histograma dose volume dos planejamento 3D(A) e conformacional 3D (B) de 4 campos <i>field-in-field</i>	88

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
¹⁰³ Pd	Paldio-103
¹²⁵ I	Iodo-125
¹³⁷ Cs	Csio-137
¹⁹² Ir	Irdio-192
¹⁹⁸ Au	Ouro-198
BEV	Viso do feixe
Br	Bromo
C	Carbono
Cl	Cloro
CTV	Volume alvo clnico
CSDA	Aproximao de reduo continua
DNA	cido Desoxirribonucleico
D _{max}	Dose mxima
D _{mean}	Dose mdia
D _{median}	Dose mediana
D _{min}	Dose mnima
D _{median}	Dose mediana
DO	Densidade ptica
Dsar	<i>Differential scatter-air ratios</i>
dTAR	<i>Differential tissue-air ratio</i>
DVH	Histograma dose volume
DVOL	<i>Delta volume</i>
EGS4	<i>Electron Gamma Shower</i>
ETAR	<i>Ratio of tissue-air ratios</i>
FLUKA	<i>Fluktuierende kaskade</i>
GEANT	<i>Geometry and tracking</i>
GTV	Volume tumoral bruto
H	Hidrognio
HU	Unidade de Hounsfield
IC	ndice de conformidade

ICF	Fator de correção de inomogeneidade
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiations Units and Measurements</i>
IM	Margem interna
IMRT	Radioterapia por intensidade modulada
ISP	<i>International Special Products</i>
ITV	Volume alvo interno
K	Potássio
KERMA	Energia cinética liberada por unidade de massa
LET	Transferência linear de energia
Li	Lítio
LINAC	Acelerador linear
MC	Monte Carlo
MCNP	<i>Monte Carlo N-particle</i>
MCNPx	<i>Monte Carlo N-particle x</i>
N	Nitrogênio
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
NTCP	Probabilidade de complicação do tecido normal
O	Oxigênio
OAR	Órgãos de risco
PB	<i>Pencil Beam</i>
PENELOPE	<i>Penetration and energy loss of positrons and electrons</i>
PET	Tomografia por emissão de pósitron
PTV	Volume alvo planejado
PRV	Volume de órgãos de risco planejados
RGB	Vermelho, verde, azul
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RT	Radioterapia
RTAR	<i>Ratio of tissue-air ratios</i>
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SM	Margem de posicionamento
SSD	<i>Source skin distance</i>
T	Transmitância

TC	Tomografia Computadorizada
TCP	<i>Tumor Control Probability</i>
TERMA	Energia total liberada por unidade de massa
TLD	Dosímetro termoluminescente
TPS	<i>Treatment Planning System</i>
TPS 3D	Sistemas de planejamento de tratamento tridimensionais
UV	Ultravioleta
Z	Número atômico
Z _{eff}	Número atômico efetivo

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	7
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	12
CAPÍTULO 1- INTRODUÇÃO.....	18
1.1 APRESENTAÇÃO DO TEMA.....	18
1.2 JUSTIFICATIVA	22
1.3 OBJETIVOS	23
1.3.1 Objetivos gerais	23
1.3.2 Objetivos específicos.....	23
CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	25
2.1 ASPECTOS ELEMENTARES DA RADIOTERAPIA	25
2.2 PLANEJAMENTO DE TRATAMENTO EM TELETERAPIA	27
2.3 PROCESSO DE TRANSFERÊNCIA DE ENERGIA À MATÉRIA POR RADIAÇÕES ELETROMAGNÉTICAS.....	36
2.3.1 Formalismo e grandezas físicas relevantes à radioterapia por fótons	36
2.3.2 Interação da radiação eletromagnética com o tecido.....	38
2.3.3 Interação de elétrons com o tecido	43
2.4 DETERMINAÇÃO DA DOSE ABSORVIDA EM RADIOTERAPIA POR ALGORÍTMOS DE CÁLCULO.....	46

2.4.1	Componentes primário e espalhado da dose.....	46
2.4.2	Algoritmos baseados em correção.....	48
2.4.3	Algoritmos baseados em modelos.....	49
2.4.4	Monte Carlo.....	52
2.5	INOMOGENEIDADE DE TECIDOS ÓSSEOS.....	53
2.6	<i>PHANTOMS</i>	57
2.7	FILMES RADIOCRÔMICOS APLICADOS À RADIOTERAPIA.....	58
CAPÍTULO 3 – AVALIAÇÃO DOSIMÉTRICA EXPERIMENTAL DE EFEITOS DE INOMOGENEIDADE CAUSADOS POR VÉRTEBRAS TORÁDICAS.....		
3.1	INTRODUÇÃO.....	63
3.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	64
3.2.1	Construção do <i>phantom</i> de vértebras.....	64
3.2.2	Calibração do filme EBT-2.....	65
3.2.3	Planejamento tridimensional de irradiação do <i>phantom</i>	67
3.2.4	Dosimetria do filme EBT-2.....	67
3.2.5	Análise da inogeneidade de dose.....	68
3.2.6	Análise estatística.....	68
3.3	RESULTADOS.....	68
3.3.1	Dose absorvida e correlação de densidade óptica.....	68
3.3.2	Resultados distribuição espacial de dose e dose absorvida.....	69

3.3.3	Avaliação de incertezas totais do experimento.....	71
3.4	DISCUSSÃO	71
3.5	CONCLUSÃO	73
CAPÍTULO 4 – TÉCNICA <i>FIELD-IN-FIELD</i> EM PLANEJAMENTOS BIDIMENSIONAIS PARA IRRADIAÇÃO DE CÉREBRO TOTAL.....		75
4.1	INTRODUÇÃO	76
4.2	MATERIAIS E MÉTODOS	80
4.2.1	Planejamentos de irradiação de cérebro total com o emprego de dois campos.....	80
4.2.2	Planejamento otimizado de irradiação de cérebro total usando 4 campos: técnica <i>field-in-field</i>	81
4.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	83
4.3.1	Planejamento de irradiação de cérebro total com o emprego de dois campos.....	83
4.3.2	Planejamento otimizado de irradiação de cérebro total usando 4 campos: técnica <i>field-in-field</i>	86
4.4	CONCLUSÃO	90
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO GERAL.....		92
REFERÊNCIAS		94

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO TEMA

A radioterapia (RT) é uma modalidade clínica que utiliza radiações ionizantes para o tratamento curativo, profilático ou paliativo de doenças malignas ou benignas. Quando essas lesões estão profundamente localizadas utiliza-se, preferencialmente, a irradiação com fótons capazes de transferir energia em grandes distâncias através dos processos de interação (HALPERIN et al., 2007). Os fótons atravessam diferentes tecidos do corpo humano com propriedades físicas particulares. A presença de inhomogeneidades de tecido como pulmão, estruturas ósseas, cavidades de ar ou próteses metálicas, perturbam o transporte dos fótons primários e de elétrons secundários produzidos nas interações. Dependendo das dimensões, densidades, composição atômica, posição relativa dos tecidos e características do feixe e campos de tratamento, o modo de interação da radiação e conseqüentemente os processos de transferência de energia são substancialmente afetados (LEVITT et al., 2006).

A radioterapia bidimensional (RT-2D) tem como principal característica a delimitação do local de tratamento por meio de imagens de raios X, de acordo com a localização anatômica de estruturas ósseas. Os algoritmos de cálculo presentes nos sistemas de planejamento de tratamento (TPS) utilizam formalismo e dados triviais que consideram o corpo humano homogêneo. O planejamento da RT-2D pode incluir correções de contorno, obliquidade de campo, modificadores de feixe e correções simples de heterogeneidades de tecidos, em que um fator é aplicado para considerar diferenças nas densidades comparativamente à água (LEVITT et al., 2006; KHAN, 2003). O desenvolvimento tecnológico no campo de diagnóstico por imagens promoveu avanços e novas possibilidades de técnicas na radioterapia. Sistemas de planejamento de tratamento começaram a utilizar imagens de tomografia computadorizada (TC) que permitiam a visualização tridimensional do local de tratamento e da distribuição da dose absorvida, caracterizando a RT-3D. Também foi possível obter informações da densidade eletrônica dos tecidos e incorporá-las em algoritmos de cálculo que consideram de forma mais correta os processos físicos complexos associados à interação da radiação e transferência de energia para o meio (HALPERIN et al., 2007). Os algoritmos presentes nos TPSs em RT-3D atuais aproximam a habilidade de modelos de Monte Carlo (MC) direto, que simulam o transporte de partículas, em reproduzir a distribuição de dose, no entanto, ainda

de forma insuficiente nas regiões de interfaces de tecidos com elevada heterogeneidade física e eletrônica, especialmente para campos pequenos e altas energias em que o desequilíbrio eletrônico é mais difícil de ser modelado (LEVITT et al., 2006; SAXENA, HIGGINGS, 2010).

O caso mais extremo para quantificar esses efeitos de heterogeneidade do meio está relacionado com a alteração da dose absorvida no interior ou na interface de tecidos de baixo número atômico (Z) como pulmão e cavidades de ar (AAPM TG 85, 2004). Os trabalhos que abordam esse tema frequentemente comparam a dose prevista pelos sistemas de planejamento de tratamento com medidas dosimétricas em objetos simuladores simples, em sua grande maioria utilizando filmes radiocrômicos, ou com Monte Carlo, representando a tendência atual dos trabalhos. Observa-se que um número mais restrito utilizou *phantoms* antropométricos nas medidas de dose. Wang et al. (2001) em seu trabalho de intercomparação dosimétrica de planejamentos utilizando algoritmo de cálculo *Pencil Beam* (PB) e método Monte Carlo na irradiação de cabeça e pescoço constataram subdosagem na região de interface tecido-cavidade de ar, no entanto, concluíram que o resultado era irrelevante clinicamente. Em contrapartida, Zarza-Moreno et al., (2014) comparando dosimetricamente os algoritmos MC e *Pencil Beam* com filmes radiocrômicos encontraram concordância de 3% entre a dose absorvida pelo filme e a dose predita pela simulação por MC e, dose subestimada em até 40% na medida com o PB para a maior cavidade de ar mensurada. Também investigando o impacto de cavidades de ar em região de cabeça e pescoço, Kan et al. (1998) compararam medidas realizadas com câmara de ionização de placas paralelas e simulação por Monte Carlo em campos paralelos e opostos em um *phantom* simplificado de poliestireno. A dose medida nas regiões próximas a interface decresceram de 1% a 2% pela falta de espalhamento lateral e a dose medida na interface distal e proximal aumentou de 2% a 4% pela falta de atenuação. White et al. (1996), Franks et al. (2010), Nakayama et al. (2013) e Nogueira et al. (2015) em estudos que avaliaram a dose no pulmão ou em órgãos adjacentes também constataram discrepância entre os valores medidos e esperados em regiões de interface, concluindo que os métodos de correções de heterogeneidade influenciam significativamente a cobertura dos volumes alvos pela isodose de prescrição.

Relativamente aos casos citados acima, existe um número menor de trabalhos investigando a influência de heterogeneidades de tecido com alto número atômico na dose absorvida. A maior proporção aborda a presença de próteses, placas ou implantes

metálicos cuja atenuação e os efeitos de interface são mais pronunciados (DAS, KKAN, 1989; NADROWITZ, FEYERABEND, 2001; LI et al., 1999; AAPM TG63, 2003; MIAN et al., 1987; STEFAN et al., 2009; De CONTO et al., 2014). Novamente os trabalhos predominantes são de intercomparações dosimétricas entre TPSs e simulações por Monte Carlo ou medidas com detectores diversos em objetos simuladores. Surpreendentemente, a perturbação da dose absorvida causada pelo osso foi pouco avaliada até a presente data. A metodologia que têm sido empregada baseia-se, principalmente, em medidas com dosímetros termoluminescentes (TLD) ou filmes radiológicos para mensurar a absorção, atenuação da dose e efeitos de interface tecido mole e osso (SPIERS, 1949; SPIERS, 1951; SINCLAIR, 1962; DAS, 1988; SAXENA, HIGGINGS, 2010; BELLEY et al., 2015).

Uma observação relevante é que as medidas realizadas com filme ou com simulação por Monte Carlo diferiram em diversas magnitudes dos dados previstos pelos vários TPSs abordados. Em respeito à avaliação de inhomogeneidades de tecido de altos números atômicos, Li et al. (1999), utilizando um objeto simulador de água e chumbo em formato cilíndrico, mensuraram um aumento de 17% a uma distância de 2 mm da inhomogeneidade para energias de 15 MV e quatro campos antiparalelos e ortogonais. Nadrowitz e Feyeraend em 2001 avaliaram a dose absorvida na interface de materiais metálicos em um *phantom* de *perspex*, utilizando um detector fluorescente, para diferentes ângulos de incidência de feixe com energia nominal de 10 MV. Foi encontrado que a dose retroespalhada é dependente do ângulo de incidência e, para um valor de 55° foi medido um aumento de 28% da dose prescrita. De Conto et al. (2014) quantificaram a perturbação de dose por implantes dentais de alto número atômico em um *phantom* de cabeça por meio de simulações de Monte Carlo, dosímetros termoluminescentes e filmes radiológicos. Neste caso foi verificado um aumento de 23,8% da dose absorvida na interface da prótese metálica e uma redução de 10,9% em um ponto posterior a essa prótese. Entretanto os resultados medidos pelos dosímetros discordaram com os encontrados pela simulação devido à posição de medida, segundo os autores. Spiers, em 1951, discutiu o problema da dose absorvida em tecidos moles inclusos pelos canais Haversianos do osso irradiado com raios X e gama. Spiers concluiu que a dose é dependente do tamanho da cavidade e comprimento de onda da radiação e que os cálculos empregados na época estavam de acordo com as observações experimentais relevantes disponíveis. Em 1962, Sinclair avaliou a dose absorvida na interface osso-tecido a partir

de uma modelo físico da cavidade da medula de um rato para raios X e gama de diferentes energias e obteve um aumento da dose na interface osso-medula de até 7% para feixes de baixa energia e 1% para energias de fótons emitidos pelo cobalto-60. Investigando a perturbação de dose na interface de tecidos ósseos de alto número atômico com câmaras de ionização de placas paralelas, TLDs e filmes radiológicos, Das (1988) observou que na direção do feixe ocorreu aumento da dose na interface osso-tecido para energias superiores a 10 MV e que esse efeito de interface persistiu por uma distância equivalente ao alcance dos elétrons retroespalhados. Mais recentemente, Saxena e Higgins (2010) avaliaram a heterogeneidade de dose com filmes radiológicos em objetos simuladores de osso para diferentes sistemas de planejamento e seus respectivos métodos de correção de heterogeneidade. Utilizando campos paralelos e opostos os resultados medidos na interface tecido-osso concordaram entre 5% e 10% para os algoritmos de cálculos. Na interface distal do osso a dose medida foi subestimada de 5% a 10% para os campos testados. Fairbanks et al. (2011) compararam diversos algoritmos de correção de heterogeneidade de um mesmo TPS para diferentes tipos de inhomogeneidade de tecidos destacando um *phantom* simplificado de água sólida e material tecido equivalente ao osso. A dose absorvida foi medida por uma câmara de ionização posicionada posterior à inhomogeneidade e comparada com o resultado previsto pelo TPS. A maior discrepância obtida entre todos os algoritmos foi de 5%. Thompson em 2013, em seu trabalho de validação de *phantom* de cabeça e pescoço e irradiação de glioblastoma multiforme, também encontrou um valor de dose absorvida em uma região distal à interface osso-tecido concordando em 5% entre a dose medida por filme radiocrômico e o calculado pelo TPS para uma configuração de três campos.

Observa-se que os resultados encontrados para os trabalhos mais recentes apontam uma menor discrepância entre os valores previstos pelos TPSs e os obtidos por medidas dosimétricas ou simulações por MC devido à evolução matemática dos algoritmos de cálculo utilizados nos TPSs atuais. Adicionalmente, o grau de divergência entre os resultados dos artigos pode ser atribuído também à metodologia experimental, já que a influência provocada pelas interfaces de tecido é dependente da extensão da heterogeneidade, composição, localização, energia do feixe, tamanho e geometria de campos (PHOTON TREATMENT PLANNING COLLABORATIVE WORKING GROUP, 1991). Justifica-se, portanto, a existência de diversos trabalhos na literatura

abordando intercomparações dosimétricas em regiões de interface de tecido com diferentes propriedades físicas.

Infere-se, contudo, que há outras situações passíveis de investigação, ainda pouco exploradas, relacionadas, particularmente, à inomogeneidade da dose causada pelo osso. A avaliação da dose absorvida no interior de um osso trabecular ou cortical, ou mesmo a dose em tecidos moles dentro do osso utilizando *phantoms* ou método Monte Carlo ainda são incipientes. O tema abordado nesta tese envolve a avaliação da perturbação causada pela inomogeneidade de osso em duas situações para estudo: investigação dosimétrica experimental da inomogeneidade da dose absorvida pela medula causada por efeitos de interface das vértebras, utilizando *phantom* antropométrico; e investigação sobre a influência da atenuação óssea na dose absorvida aliado à irregularidades de contorno de crânio na irradiação total do cérebro.

A elaboração de novos experimentos e metodologias que possibilitam avaliar a acurácia dos sistemas de planejamento no contexto de situações clínicas específicas são essenciais para validar a eficiência do algoritmo usado em calcular corretamente a distribuição da dose absorvida ou definir orientações de planejamentos.

1.2 JUSTIFICATIVA

Na prática da radioterapia o feixe de radiação atravessa tecidos com grande heterogeneidade de composição e formatos, comumente, estruturas anatômicas ósseas. Existem situações em que a perturbação da dose causada por essa inomogeneidade pode ser importante. Quando o alvo do tratamento está localizado próximo à um órgão crítico, como frequentemente ocorre no tratamento de tumores do sistema nervoso central, a dose absorvida é distribuída heterogeneamente devido à alterações na atenuação e fluência dos elétrons secundários causados pela presença de ossos no campo de irradiação. Imprecisões de cálculo tem potencial de afetar o controle tumoral ou aumentar a probabilidade de complicação de tecido normal.

Esta tese propõe que a presença de vértebras no campo de irradiação produz efeitos de interface que acarretam em um aumento da dose absorvida na medula espinhal e no osso da vértebra. Adicionalmente, pondera que, embora os valores de dose média e

modal medidos possam concordar com os preditos pelos sistemas de planejamentos atuais, valores e localizações de pontos de dose elevada não serão corretamente considerados devido à variações na fluência dos fótons do feixe e flutuações estatísticas das interações.

A presente pesquisa também investiga o efeito da atenuação e irregularidade de contorno dos ossos do crânio na irradiação de cérebro total. Frequentemente, esse tratamento é planejado por técnicas bidimensionais que consideram o crânio homogêneo com propriedades físicas iguais a da água. Devido aos processos de interação da radiação com tecidos, sabe-se que essa simplificação gera erros de cálculo. A tese avalia que há diferenças no cálculo da dose absorvida em virtude da não inclusão de heterogeneidade de tecidos mas que esse valor é menos significativo que a falta de correção para irregularidades de contorno no caso específico de irradiação total de cérebro. Reitera porém, a importância de quantificar corretamente o efeito da atenuação do feixe de fótons.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivos Gerais

Colaborar com embasamento teórico fundamental para a compreensão dos processos da radioterapia em especial de heterogeneidade no cálculo da dose absorvida; investigar o efeito da heterogeneidade de osso através de intercomparações dosimétricas experimentais e/ou simuladas, utilizando sistemas de planejamento e medidas físicas, em duas situações específicas, na irradiação de vértebras torácicas e crânio.

1.3.2 Objetivos Específicos

Experimento 1

Verificar a influência das vértebras torácicas na distribuição da dose absorvida em um planejamento 3D e quantificar o aumento da dose absorvida devido aos efeitos de interface utilizando filmes radiocrômicos e *phantom* de vértebras.

Experimento 2

Verificar a diferença de se incluir a correção de heterogeneidade no cálculo da dose absorvida em um planejamento 2D e 3D para a irradiação de cérebro total e como a técnica *field-in-field* de 4 campos melhora a distribuição espacial da dose em relação a técnica de 2 campos.

CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ASPECTOS ESSENCIAIS DA RADIOTERAPIA

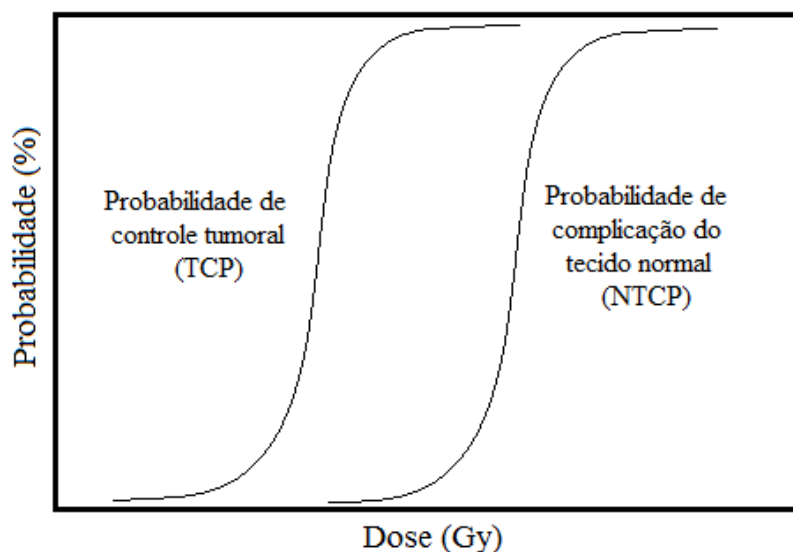
Os efeitos biológicos da radiação resultam principalmente no dano à molécula de ácido desoxirribonucleico ou, da sigla em inglês, DNA, o alvo celular mais crítico. Alterações no DNA causadas por radiação podem induzir modificações estruturais nos cromossomos. Algumas mudanças no DNA podem ser discretas e não causar alterações significativas. No entanto, diferentes tipos de danos podem ocorrer nessa molécula e influenciar as características cromossomiais. Alguns danos comuns ao DNA causados pela radiação são: mudança ou perda da base; ruptura da ligação de hidrogênio entre duas cadeias de DNA; fratura e ligação cruzada na própria molécula ou com outras moléculas de DNA; quebra de uma cadeia da molécula de DNA; quebra das duas cadeias da molécula de DNA. A quebra de ligações duplas na cadeia de DNA é a lesão mais importante produzida por radiação nos cromossomos. Embora seja possível o reparo, a probabilidade nesse caso é menor. A interação de duas ligações duplas rompidas pode resultar na morte celular, mutação ou carcinogênese (HALL, 1994).

Os danos estruturais em um cromossomo podem ser produzidos pelo efeito direto ou indireto da radiação e o número dessas quebras depende da transferência linear de energia (LET, do inglês *linear energy transfer*) da radiação. Resumidamente, existe a possibilidade da radiação interagir com os átomos constituintes do DNA, ionizá-los ou excitá-los iniciando, portanto, uma cadeia de eventos que levam à mudanças biológicas. Esse processo, chamado de ação direta, é dominante para radiações de alta LET. Alternativamente, quando a radiação interage com outros átomos e moléculas do meio celular, principalmente a água, elétrons ionizados e radicais livres produzidos podem danificar a cadeia de DNA. Esse é denominado efeito indireto da radiação e tem maior probabilidade de ocorrer para radiações de baixo LET. Embora muitas outras reações aconteçam e outros produtos sejam formados, acredita-se que os radicais livres são os maiores responsáveis por danos celulares (HALL, 1994; HALPERIN et al., 2007).

A modalidade clínica que utiliza os processos de interação da radiação ionizante com o tecido para provocar a morte celular e tornar possível o tratamento e controle de neoplasias malignas e, ocasionalmente, de doenças benignas é chamada de radioterapia. Além do papel curativo, a radioterapia exerce função profilática e paliativa. (LEVITT et

al., 2006; NOLASCO, 2013). Essa modalidade de tratamento objetiva transferir energia suficiente para provocar um dano letal à célula cancerosa e prejudicar minimamente o tecido normal a fim de reduzir as probabilidades de complicações e morbidade (PODGORSK, 2005). O princípio é ilustrado na figura 1 por meio de duas curvas com comportamento sigmoide: a de probabilidade de controle tumoral, cuja sigla em inglês é TCP, e a de probabilidade de complicação de tecido normal, ou do inglês, NTCP. Um tratamento de radioterapia ótimo é aquele que maximiza a TCP e, simultaneamente, minimiza a NTCP. Ou seja, o maior afastamento das curvas é um indicio de probabilidade de sucesso no tratamento. Felizmente, existem estratégias utilizadas, como fracionamento da dose, fundamentado nos conceitos radiobiológicos de reparação, redistribuição, reoxigenação, repopulação e radiosensibilização das células, que aumentam essa razão terapêutica (MARTA, 2014).

Figura 1. Probabilidade de controle tumoral e probabilidade de complicação de tecido normal em função da dose.



Fonte: Adaptado de Podgorsak (2005).

Os procedimentos de radioterapia se classificam em duas categorias principais: braquiterapia e teleterapia. O primeiro é um método de tratamento no qual fontes radioativas seladas são usadas para transferir energia para regiões próximas ao tumor por meio de aplicações intersticiais, intracavitárias ou superficiais. Essa modalidade possibilita a absorção local de energia com um alto gradiente de dose o que reduz a irradiação de tecidos normais vizinhos. O início dessa modalidade remete a 1901 com os

estudos de Pierre Curie e Henri-Alexandre Danlos. Após um grande interesse inicial a sua utilização foi restringida em meados do século XX devido a exposição dos operadores à radiação. A partir da década de 50, novos desenvolvimentos tecnológicos como a introdução de isótopos artificiais ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{125}I , ^{103}Pd e o uso de dispositivos de *afterloading* remoto estimularam o uso da braquiterapia e ampliaram sua gama de aplicação (KHAN, 2003; GUPTA, 1995).

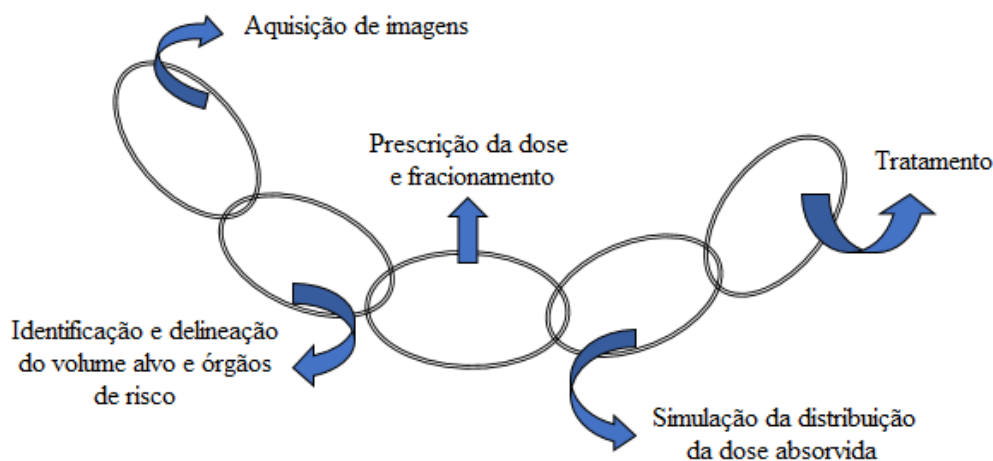
A teleterapia, modalidade abordada neste trabalho, utiliza feixes externos de radiação para o tratamento de doenças malignas ou benignas. Essa modalidade iniciou-se logo após a descoberta dos raios X por Roentgen em 1895. Durante os primeiros anos, os progressos tecnológicos foram relativamente lentos e a teleterapia era baseada em máquinas de raios X de baixa tensão, inferiores à 150 kV. Esses equipamentos eram capazes de tratar apenas lesões superficiais e, portanto, foi necessário o desenvolvimento de equipamentos que produzissem fótons de maiores energias. Raios X de ortovoltagem que utilizam tubos com tensões de 200 a 500 kV começaram a ser usados na década de 20 nos Estados Unidos. Esses equipamentos eram capazes de tratar lesões com cerca de 2 cm de profundidade com 90% da dose máxima, mas ainda apresentavam limitações no tratamento de lesões profundas. A invenção de reatores nucleares possibilitou a produção de isótopos artificiais para o uso na radioterapia. A aplicação de raios gama com energia equiparável a dos raios X de megavoltagem, produzidos no decaimento do colbato-60, revolucionou a radioterapia nos anos de 1950 a 1980. Entretanto, os aceleradores clínicos de megavoltagem logo tornaram os equipamentos emissores de radiação mais usados na radioterapia moderna. Com o seu *design* compacto e eficiente, o acelerador linear (LINAC) oferece excelente versatilidade para o tratamento com raios X ou elétrons, com diferentes energias da ordem de grandeza de megavoltagem, além de apresentar menores riscos do ponto de vista da proteção radiológica (PODGORSAK, 2005; LINZ, 2012).

2.2 PLANEJAMENTO DE TRATAMENTO EM TELETERAPIA

O planejamento de radioterapia por feixes externos envolve a determinação de processos interligados essenciais ao gerenciamento do tratamento. O encadeamento dos processos está representado na figura 2, e tem sequência lógica de parâmetros que incluem aquisição de imagens, identificação e delimitação do volume alvo e órgãos de

risco, prescrição da dose e fracionamento, simulação da distribuição da dose absorvida e execução do tratamento.

Figura 2. Processos e etapas do tratamento de teleterapia.



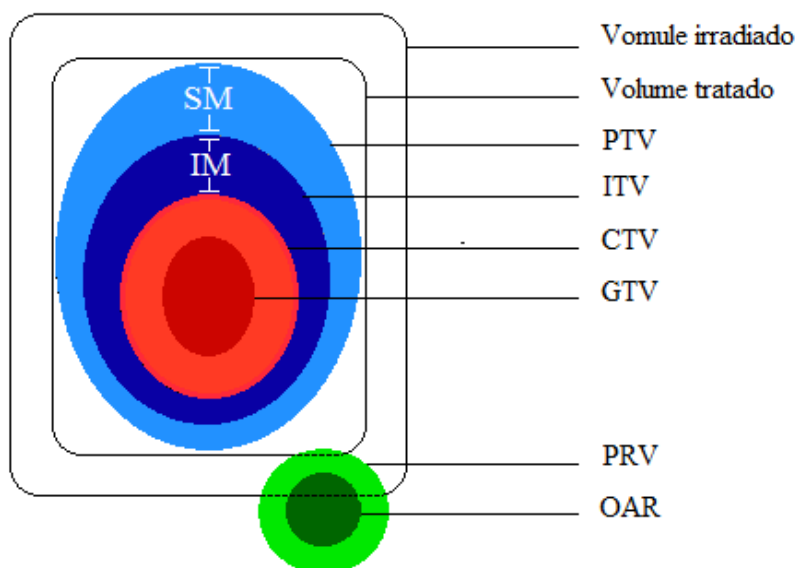
Fonte: Acervo do autor.

Os processos de aquisições de imagens na radioterapia evoluíram concomitantemente aos desenvolvimentos tecnológicos no campo da imagiologia e a disponibilidade comercial de sistemas de planejamento de tratamento tridimensionais (TPS 3D) que utilizam imagens de tomografia computadorizada. Como resultado houve redução de tratamentos de radioterapia baseados em imagens bidimensionais de simulações por raios X (MEYER, J.L., PURDY, 1994). Observa-se, entretanto, que no Brasil, devido à política de saúde pública empregada, essa modalidade continua abrangente.

Imagens anatômicas na tomografia computadorizada são exibidas em cortes axiais, coronais ou sagitais e contêm informações de alta resolução e contraste, baseados em escalas de Unidade de Hounsfield (HU). Imagens de TC proporcionam melhor identificação e localização do tumor em comparação com a simulação por raios X ou dita convencional. Tecnologias modernas de imagem anatômicas como a ressonância magnética nuclear (RMN) e de imagens funcionais como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) complementam o exame de TC e fornecem um modelo completo da anatomia do paciente que permite o rádio-oncologista identificar precisamente volumes tumorais e outros órgãos normais críticos (HALPERIN *et al.*, 2007). Atualmente, a identificação desses volumes segue a recomendação proposta pela *International*

Comissão de Radiação e Unidades (ICRU) 50 suplementada pela edição 62 que objetiva a unificação de nomenclatura das estruturas definidas nos planejamentos conformacionais 3D, conforme exibe a figura 3, seguida de suas definições (ICRU 50,1993; ICRU 62,1999).

Figura 3. Volumes definidos pelo ICRU 62 e suas respectivas sugestões de cores.



Fonte: ICRU 62 (1999).

- Volume Tumoral Bruto (GTV – *Gross tumor volume*): é a localização e a extensão demonstrável do tumor. O delineamento do GTV é possível se o tumor é palpável ou visível clinicamente ou através de imagens. O GTV não pode ser definido se o tumor foi removido cirurgicamente, embora um esboço da loja tumoral possa substituí-lo examinando imagens pré e pós operatórias (ICRU 62, 1999).
- Volume alvo clínico (CTV – *Clinical target volume*): consiste do tumor demonstrável e outros tecidos com doença subclínica presumida. É a representação verdadeira da extensão e localização do volume que deverá absorver a dose para o objetivo terapêutico (ICRU 62, 1999).
- Volume alvo interno (ITV – *Internal target volume*): compreende o CTV adicionado à uma margem interna (IM – *internal margin*) para compensar

movimentos fisiológicos naturais e variações no tamanho, forma e posição do CTV (ICRU 62, 1999).

- Volume Alvo planejado (PTV – *Planning target volume*): é o volume que inclui o CTV, a margem interna e a margem de posicionamento (SM). Essa última é utilizada para compensar o movimento do paciente e imprecisões no posicionamento. Portanto o PTV é um conceito geométrico que considera o efeito combinado de todas as possíveis variações espaciais para garantir que a dose prescrita seja absorvida pelo CTV (ICRU 62, 1999).
- Volume tratado (*Treated volume*): é o volume que recebe a dose de tratamento e que pode não estar totalmente conformado ao PTV devido às limitações da técnica de planejamento (ICRU 62, 1999).
- Volume irradiado (*Irradiated volume*): o volume de tecido que recebe uma dose significativa em relação à tolerância do tecido normal. O volume irradiado dependerá da técnica utilizada (ICRU 62, 1999).
- Órgãos de risco (OAR – *organs at risk*): são tecidos normais cuja sensibilidade à radiação pode influenciar significativamente o plano de tratamento e a dose prescrita (ICRU 62, 1999).
- Volume de órgãos de risco planejados (PRV – *Planning organs at risk volume*): são margens adicionadas ao órgão de risco para compensar movimentos fisiológicos e imprecisões de posicionamento. Analogamente ao PTV, é necessário delinear o PRV para proteger efetivamente o OAR (ICRU 62, 1999).

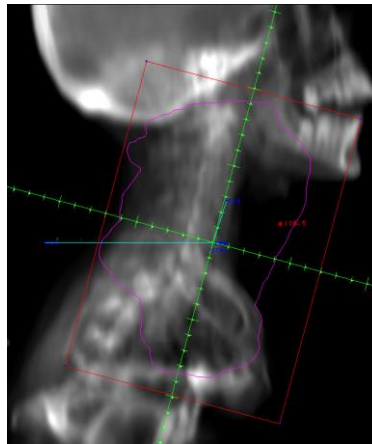
Assim como a unificação da nomenclatura é requerida pela radioterapia conformacional, essa modalidade necessita, correspondentemente, de especificidade na prescrição da dose de radiação (ICRU 50,1993). A prescrição adequada deve indicar a dose total, dose diária e também o local de prescrição. Um método comum de prescrição especifica a dose absorvida a uma certa profundidade no paciente, por exemplo, a profundidade alvo, a profundidade do plano médio, ou profundidade determinada por um ponto de interseção comum de vários campos. Portanto, a ICRU, em seu documento de

nº 50, introduziu o “ponto de referência ICRU”. Sugere-se que esse ponto deva ser geometricamente relevante no contexto clínico e ser definido de uma maneira inequívoca, ou seja, localizado onde a dose possa ser determinada com precisão evitando regiões com alto gradiente de dose ou interface de tecidos com diferentes propriedades físicas. Em geral, este ponto deve estar na parte central do volume alvo (LEVITT, 2006; ICRU 50,1993).

Além da delimitação do volume alvo e das estruturas circundantes as informações fornecidas pela TC são úteis em outros aspectos do planejamento de tratamento. Fornecem dados quantitativos, sob a forma de HU, aos TPSs para correções de heterogeneidade de tecido no cálculo da dose absorvida. Uma vez que as Unidades de Hounsfield têm uma relação linear com os coeficientes de atenuação, é possível inferir as densidades eletrônicas dos tecidos, embora essa relação não seja obedecida exatamente em toda a gama de densidades, e utilizá-las para calcular a dose absorvida através da interação da radiação com o tecido (KHAN, 2003). A evolução dos métodos de cálculo e como os algoritmos modernos tratam os dados da tomografia computadorizada para obter a dose absorvida serão discutidos no item 2.4 deste capítulo.

O planejamento conformacional do tratamento utiliza o TPS para projetar campos e arranjos de feixe e calcular a distribuição da dose absorvida. A determinação da geometria do feixe e das áreas protegidas considera a posição do PTV em relação aos órgãos de risco (PODGORSAK, 2005; KHAN, 2003). Uma característica útil dos sistemas de planejamento são as imagens das estruturas delineadas através da visão do feixe, *beam's-eye-view* (BEV), figura 4. O BEV exibe o alvo e estruturas normais segmentadas em um plano perpendicular ao eixo central do feixe como se fossem visualizados do ponto de vista do campo de radiação em determinada geometria. Usando a opção de BEV, as margens de campo são ajustadas para cobrir dosimetricamente o PTV (KHAN, 2003).

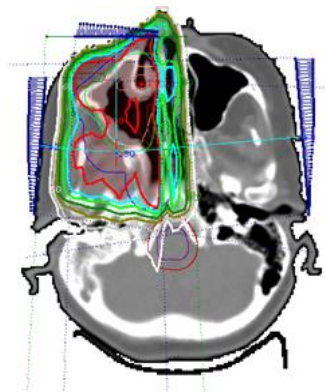
Figura 4. *Beam's eye view* de um campo não-coplanar em um planejamento de cabeça e pescoço.



Fonte: Acervo do autor. Extraído de CAT3D, MEVIS informática médica.

O físico seleciona uma geometria de feixes e pesos baseados em soluções clássicas, e em seguida, computa o cálculo e a distribuição de dose absorvida. Alternativamente, um número maior de campos não ortodoxos, filtros, compensadores, feixes modulados e outros parâmetros podem ser usados para minimizar a dose em órgãos críticos e ainda manter a isodose de prescrição no volume alvo, conforme exemplifica a figura 5 (PODGORSAK, 2005). Estes parâmetros são selecionados de forma iterativa ou baseados na experiência e perícia do físico e, por conseguinte, de acordo com o caso clínico, todo o processo pode tornar-se muito complexo se um elevado grau de otimização é desejado (KHAN, 2007).

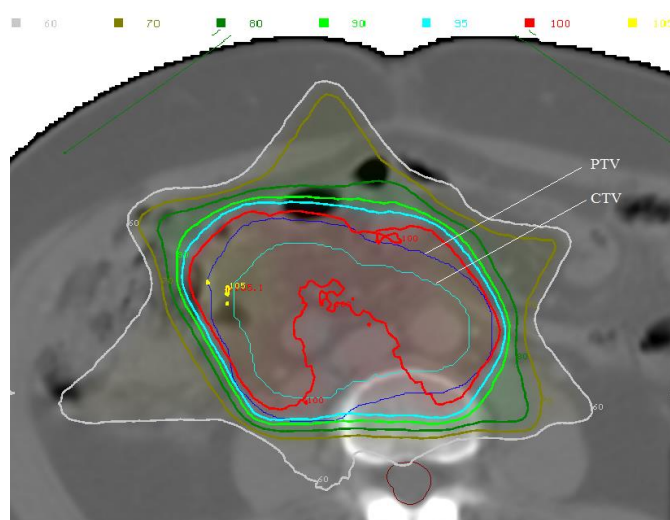
Figura 5. Imagem de um planejamento conformacional 3D utilizando filtros em cunha e campos *field-in-field*.



Fonte: Acervo do autor. Extraído de CAT3D, MEVIS informática médica.

A avaliação dos planos é um componente crucial da radioterapia conformacional. Métodos gráficos fornecem os meios mais práticos e eficazes de interpretação e comparação de planos de tratamento. A avaliação gráfica pode ser feita analisando as curvas de isodose que cobrem o PTV nas várias imagens axiais do paciente, como mostra a figura 6. Alguns softwares também fornecem a imagem da distribuição de dose em três dimensões (KHAN, 2007).

Figura 6. Curvas de isodose em um planejamento 3D conformando o PTV.



Fonte: Acervo do autor. Extraído de CAT3D, MEVIS informática médica

Imagens das curvas de isodose são essenciais mas não suficientes para a avaliação do plano, uma vez que, a complexidade do planejamento e a própria forma de exibição impossibilita inferir alguns dados quantitativos do planejamento 3D. Alguns desses índices quantitativos fundamentais para avaliar a qualidade de um plano foram definidos no ICRU 62 e são exibidos juntamente com o histogramas de dose versus volume ou da literatura internacional *dose volume histogram* (DVH) (LEVITT, 2006). Os índices avaliados e suas definições são listados abaixo:

- Dose máxima (D_{max}): é a dose mais alta recebida por um volume de tecido. Esse conceito é importante para avaliar a homogeneidade da distribuição dosimétrica e efeitos colaterais da irradiação de tecidos saudáveis. O volume recebendo essa dose é considerado relevante clinicamente se o diâmetro mínimo supera 15 mm. Exceção existe para OAR pequenos como quiasma, nervo óptico, cóclea e outros (ICRU 62, 1999).

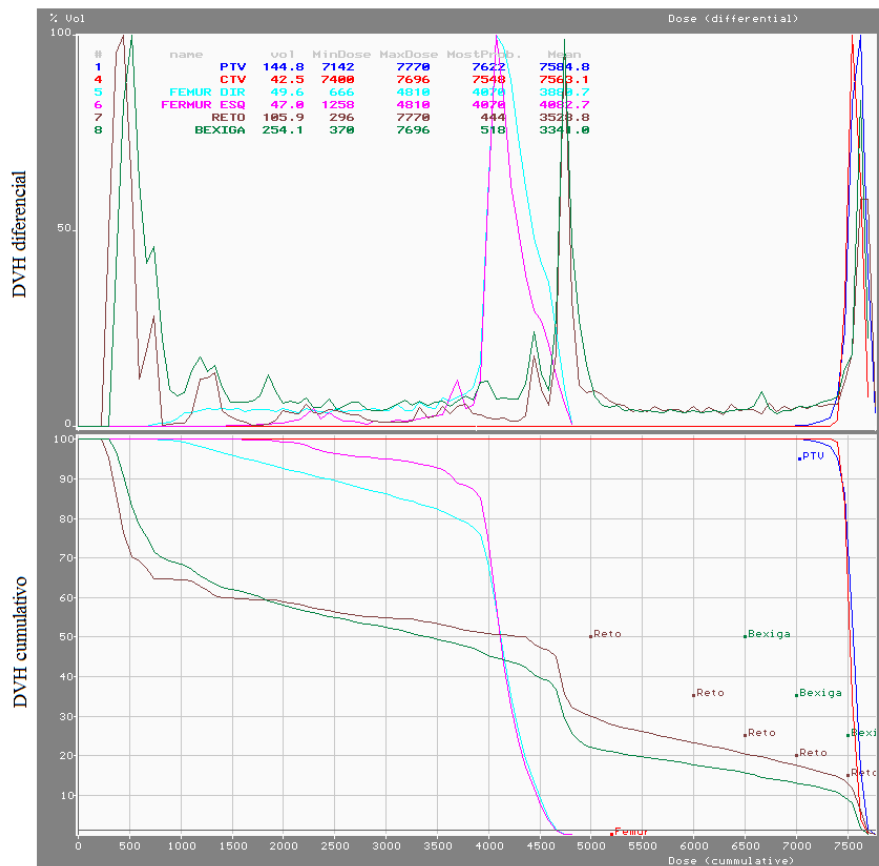
- Dose mínima (D_{\min}): é o valor de dose absorvida mais baixo existente em um volume definido. É útil para avaliar a homogeneidade e não tem limite de volume (ICRU 62, 1999).
- Dose média (D_{mean}): é a média da dose absorvida calculada em pontos discretos uniformemente distribuídos no volume analisado (ICRU 62, 1999).
- Dose mediana (D_{median}): é o valor central das distribuições de dose máxima e mínima no volume alvo (ICRU 62, 1999).
- Dose modal (D_{modal}): é o valor de dose absorvida mais frequente no volume avaliado (ICRU 62, 1999).
- Pontos quentes (*Hot Spots*): Representa o volume fora do PTV que recebe doses superiores a 100% da dose prescrita. Um ponto quente é considerado significativo se o diâmetro mínimo excede 15 mm. Obviamente, uma menor tolerância de volume é considerada quando esse ponto ocorrer em OAR com volumes pequenos e cujas consequências acarretam em morbidade para o paciente (ICRU 62, 1999).

O DVH sumariza em uma curva os dados tridimensionais do plano para cada região de interesse. O DVH nos permite inferir a porcentagem do volume do tumor recebendo a isodose de prescrição mínima além de ser possível avaliar as probabilidades de complicação do tecido normal dos órgãos através da relação de dose de tolerância e volume para órgãos paralelos ou dose máxima absorvida em um volume para os órgãos em série (KHAN, 2007; ICRU 62, 1999). Um exemplo de DVH é apresentado na figura 7, cujo eixo das abcissas é a dose absorvida em cGy e o eixo das ordenadas é a porcentagem do volume.

Dois tipos de DVHs são comumente usados. O DVH diferencial possibilita determinar o volume de tecido que recebe uma dose dentro de um certo valor incremental, enquanto o DVH cumulativo calcula volumes que recebem no mínimo determinada dose (POLI, 2007). No DVH diferencial é somado o número de *voxels* que recebem uma dose média dentro de um dado limite e mostra o volume resultante ou porcentagem do volume como uma função da dose. O DVH cumulativo é entendido como uma curva contínua,

que representa a dose absorvida como função da frequência de distribuição nos segmentos de volume da estrutura anatômica. Na avaliação dos planejamentos conformacionais o DVH cumulativo é o mais utilizado (KHAN, 2007).

Figura 7. Histograma dose volume diferencial e cumulativo de um planejamento de próstata com dose prescrita de 74 Gy e *constraints* sugeridos por Marks et al., 2010



Fonte: Acervo do autor. Extraído de CAT3D, MEVIS informática médica.

Uma ferramenta adicional que integra todos os dados descritos acima e acessa quantitativamente a qualidade de um tratamento é o índice de conformidade (IC). Esse índice foi inicialmente proposto em 1993 pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e descrito no ICRU 62. É apresentado como a relação entre o volume que recebe a isodose de referência e o volume alvo, em geral o PTV, equação 1 (PETKOVSKA et al., 2010).

$$IC = \text{Volume}_{(\text{isodose de referência})} / \text{Volume}_{(\text{alvo})} \quad (1)$$

Os protocolos do RTOG definiram valores do índice de conformidade para determinar a qualidade do tratamento. $IC = 1$ representa o valor teórico ideal de conformação. Significa que o volume alvo está perfeitamente contornado pela a isodose de referência.

Em todo planejamento de radioterapia é desejável ter uma distribuição uniforme de dose no volume alvo, uma vez que, devido ao alto gradiente das curvas de dose e efeito para o controle tumoral, o resultado do tratamento se torna impossibilitado de ser relacionado à dose absorvida se a heterogeneidade da distribuição dosimétrica for grande ou a conformidade insuficiente. Além disso comparações entre pacientes diferentes ou técnicas variadas se tornam imprecisas e impossibilita a criação de protocolos padronizados. Entretanto, por razões técnicas óbvias ao radioncologista e ao físico médico, pode-se aceitar um índice de conformidade entre 0,98 e 2 ou heterogeneidade da dose prescrita entre +7% e -5%. Em outras técnicas de tratamento como por exemplo a radioterapia por intensidade modulada (IMRT) as restrições de uniformidade e prescrição possuem recomendações próprias. Já para tratamentos paliativos uma maior heterogeneidade da dose absorvida pode ser aceita mais frequentemente que para tratamentos curativos (ICRU 62, 1999).

2.3 PROCESSO DE TRANSFERÊNCIA DE ENERGIA À MATÉRIA POR RADIAÇÕES ELETROMAGNÉTICAS

2.3.1 Formalismo e grandezas físicas relevantes à radioterapia por fótons

Um feixe de fótons, descrito por sua fluência de energia, apresenta uma probabilidade de interação por unidade de distância do meio absorvedor dado pelo coeficiente de atenuação linear μ . Essa probabilidade depende da energia incidente do fóton, da densidade do material e de seu número atômico efetivo (Z_{eff}). A energia total liberada por unidade de massa (TERMA), T , durante a interação do feixe de fótons com o meio é obtida pelo produto da fluência de energia dos fótons Ψ em um ponto e o coeficiente de atenuação total por massa μ_{total}/ρ (ATTIX, 1986).

$$T = \Psi \mu_{\text{total}}/\rho \quad (2)$$

Define-se a fluência de energia Ψ como a quantidade de energia dE dos fótons cruzando uma unidade de área dA ,

$$\Psi = dE/dA \quad (3)$$

Na interação com o meio os fótons transferem parte ou integralmente sua energia a elétrons que adquirem certa energia cinética. Se uma fração da energia é transferida para o elétron, o fóton é espalhado e interage novamente com o meio. Logo, o fóton pode experimentar um ou múltiplos espalhamentos até que toda sua energia seja absorvida. A fração da energia do fóton transformada em energia cinética dos elétrons por unidade de distância do material absorvedor é dada pelo coeficiente de transferência de energia μ_{tr} (KHAN, 2003)

$$\mu_{tr} = E_{tr} \cdot \mu / hv \quad (4)$$

Em que E_{tr} é a energia média transformada em energia cinética de partículas carregadas, μ é coeficiente de atenuação e hv é a energia do fóton.

A energia cinética transferida somente a partículas carregadas na interação de radiações indiretamente ionizantes por unidade de massa é o KERMA, K . Essa grandeza também pode ser definida matematicamente como função da fluência de energia e do coeficiente de transferência de energia por massa, equação 5:

$$K = \Psi \cdot \mu_{tr}/\rho \quad (5)$$

Elétrons com energia cinética têm maior probabilidade de transferir energia por colisões inelásticas com elétrons atômicos do meio, resultando em eventos de ionizações ou excitações. Uma fração menor perderá sua energia por interações de *Bremsstrahlung* dependendo do número atômico (Z) do material. O coeficiente de absorção de energia μ_{en} é definido como o produto entre o coeficiente de transferência de energia e o termo $(1-g)$, em que g representa a fração de energia de partículas carregadas secundárias que é perdida por radiações de frenagem (ATTIX, 1986; PODGORSK, 2005)

$$\mu_{en} = \mu_{tr} (1 - g) \quad (6)$$

O KERMA, K^{col} , de colisão se relaciona com o coeficiente de absorção em massa da seguinte forma

$$K^{col} = \Psi \cdot \mu_{en}/\rho \quad (7)$$

e considera somente a energia transferida à partículas carregadas por unidade de massa próximas ao ponto de interação (PODGORSAK, 2005).

Já o KERMA de radiação, K^{rad} , é a parte do KERMA que leva à produção de fótons quando partículas secundárias interagem com o meio. Esses eventos são predominantemente radiação de *Bremsstrahlung*, embora fótons de aniquilação possam ser produzidos em menor probabilidade (PODGORSAK, 2005).

$$K^{rad} = \Psi \cdot (\mu_{en}/\rho) \cdot (g/1-g) \quad (8)$$

A Tabela 1 sumariza a relação entre as grandezas citadas anteriormente.

Tabela 1. Inter-relação entre os coeficientes de atenuação, transferência e absorção.

Unidades do SI	m^{-1}	$m^2 \cdot kg^{-1}$	Gy
Coefficiente de atenuação total	μ	μ/ρ	T
Coefficiente de transferência	μ_{tr}	μ_{tr}/ρ	K
Coefficiente de absorção	μ_{en}	μ_{en}/ρ	K^{Col}

Fonte: Adaptado de AAPM TG 85 (2004).

Para a maioria das interações envolvendo tecidos moles ou materiais com baixo Z em que os elétrons perdem energia quase inteiramente por ionizações, o componente de *Bremsstrahlung* é irrisório, logo pode-se considerar $\mu_{en} = \mu_{tr}$. O coeficiente de absorção de energia é importante para a radioterapia uma vez que a avaliação da energia absorvida nos tecidos é uma quantidade de interesse para predizer os efeitos biológicos (KHAN, 2003).

2.3.2 Interação da radiação eletromagnética com o tecido

Na interação de fótons com a matéria a atenuação e a transferência de energia para o meio é dominada por cinco processos competitivos que serão abordados resumidamente nos itens abaixo, assim como sua importância à radioterapia.

i) Efeito fotoelétrico

O efeito fotoelétrico é um fenômeno no qual um fóton de energia $h\nu$ interage com um elétron que absorve integralmente essa energia e é ejetado. Esse elétron tem probabilidade de causar outras ionizações e, portanto, transferir energia ao meio (KHAN, 2003). A energia cinética do fotoelétron, $E_{\text{cinética}}$, é igual a diferença entre a energia do fóton incidente e a energia de ligação, E_{lig} , desse elétron (EISBERG, RESNICK, 1988):

$$E_{\text{cinética}} = h\nu - E_{\text{lig}} \quad (9)$$

A vacância gerada pelo elétron ejetado pode ser ocupada por um elétron livre, capturado do meio ou pelo rearranjo de elétrons de camadas mais energéticas com subsequente emissão de raios X característicos. Há, também, a possibilidade de emissão de elétrons Auger, monoenergéticos, produzidos pela absorção interna de raios X característicos. Esses eventos também tem probabilidade de provocar outras ionizações no meio (KHAN, 2003).

O efeito fotoelétrico é o modo de interação predominante para fótons considerados de baixa energia. A probabilidade dessa interação também aumenta para tecidos de maiores números atômicos. De acordo com Knoll (2000), não existe uma expressão única válida para representar a probabilidade da absorção fotoelétrica (τ) por átomo para todas as energias e números atômicos. Logo o referido autor sugere uma expressão geral do tipo:

$$\tau = c \cdot Z^n / E^m \quad (10)$$

em que c é uma constante, Z é o número atômico, E é a energia do fóton e n e m são valores que os expoentes podem assumir dependendo das características da interação.

Em radioterapia, esse efeito é importante uma vez que, feixes de baixas energias produzidos por equipamentos de terapia superficial ou ortovoltagem provocam alta absorção em tecidos com número atômico elevados como o osso em relação ao tecido mole e dependendo da dose prescrita pode ocorrer radionecrose óssea (KHAN, 2003).

ii) Espalhamento coerente

No espalhamento coerente (Rayleigh) ou espalhamento clássico interpreta-se a interação a partir do comportamento ondulatório da radiação. O evento consiste em uma onda eletromagnética interagindo com um elétron que transforma a energia recebida em oscilações. Esse elétron acelerado emite energia na mesma frequência da onda eletromagnética incidente e por conseguinte mesmo comprimento de onda. O evento é elástico já que o fóton, essencialmente, não perde sua energia e é espalhado em pequenos ângulos. Uma vez que nenhuma energia é transferida para ionizar partículas carregadas, nenhuma energia é absorvida pelo meio, embora esse efeito contribua com o coeficiente de atenuação de fótons. Logo esse processo é de pouca relevância para a radioterapia. Observa-se probabilidade de ocorrer espalhamento coerente para pequenas energias da radiação incidente e para materiais com elevados número atômicos (KHAN, 2003; PODGORSK, 2005; NOLASCO, 2013).

iii) Espalhamento Compton

Neste processo, o fóton interage com um elétron considerado livre, ou seja, a energia de ligação desse elétron é muito menor que a energia do fóton incidente. Na interação, o fóton é defletido em determinado ângulo em respeito à direção inicial e a energia é transferida para o elétron que também é espalhado. Devido à possibilidade de deflexão em todos os ângulos, a energia transferida ao elétron pode variar de zero à uma fração considerável da energia do fóton. Esse elétron tem probabilidade de transferir energia ao meio através de processos de ionização e o fóton espalhado pode interagir novamente com o meio e causar ionizações secundárias (KNOLL, 2000; EISBERG, RESNICK, 1988).

Uma vez que a interação Compton envolve elétrons essencialmente livres no tecido absorvedor, ela independe do número atômico. O coeficiente de atenuação por massa do efeito Compton depende apenas do número de elétrons por grama. Embora essa quantidade decresça suave mas sistematicamente com o número atômico dos elementos, exceto o hidrogênio, a maioria dos tecidos pode ser considerado contendo o mesmo número de elétrons por unidade de massa, conforme mostra a tabela 2 (KHAN, 2003).

Portanto, se a energia de um feixe de fótons situa-se na região onde o efeito Compton predomina, a absorção da energia pelos tecidos ocorrerá de maneira semelhante.

Efeitos mais importantes ocorrem em regiões de interface entre tecidos com elevadas diferenças nas densidades física e eletrônicas, em que uma região de desequilíbrio eletrônico existe e a absorção da energia devido aos elétrons espalhados na primeira interação e elétrons secundários é alterada (AAPM TG 85, 2004).

Tabela 2. Características físicas e eletrônicas de tecidos.

Material	Densidade (g.cm ³)	Número de elétrons por grama (elétrons.g ⁻¹)	Densidade eletrônica (elétron.cm ⁻³)
Ar	129E-5	3,01E+23	3,89E+20
Gordura	916E-3	3,48E+23	3,19E+23
Musculo	1,00	3,36E+23	3,36E+23
Água	1,00	3,34E+23	3,34E+23
Ossos	1,85	3,00E+23	5,55E+23

Fonte: Adaptado de KHAN, 2003.

iv) Produção de pares

O fóton de alta energia interage com o campo eletromagnético do núcleo atômico e tem sua energia completamente absorvida na criação de um par elétron-pósitron. Uma vez que há a conversão de energia em massa, existe uma energia mínima, igual a duas vezes a energia de repouso do elétron, 1,02 MeV, necessária para a produção de pares ocorrer. Energias de fótons superiores a esse limiar são transformadas em energias cinéticas dos elétrons e pósitrons criados. Esses elétrons podem interagir com o meio causando ionizações secundárias. Já os pósitrons serão aniquilados, subsequentemente, pelo meio absorvedor e dois fótons ou mais fótons poderão ser produzidos. Esses fótons, consequentemente, tem probabilidade de interagir com o meio e causar ionizações que resultarão em transferência de energia à matéria (KNOLL, 2000; KHAN, 2003)

A probabilidade de ocorrência da produção de pares varia, aproximadamente, com o quadrado do número atômico do meio. Além disso, para um dado material, a chance de interação aumenta com o logaritmo da energia do fóton incidente, acima do limiar de ocorrência do efeito (PODGORSAK, 2005).

v) Reações fotonucleares

Reações fotonucleares, também conhecidas como fotodesintegração, ocorrem quando um fóton de alta energia é absorvido pelo núcleo atômico, resultando na emissão de um nêutron ou próton e produção de um núcleo radioativo. O limite energético para esse tipo de interação depende do núcleo alvo e da reação e, para a maioria dos núcleos é superior à energia de 10 MeV. A probabilidade da fotodesintegração é muito menor que de outras interações de fótons, e sua contribuição para o coeficiente de atenuação total é irrisória para a faixa de energia da radioterapia. Logo, essa reação não é relevante para o contexto de dose absorvida em um tratamento, embora seja importante sua consideração no cálculo da dose efetiva do paciente e da blindagem de salas de radioterapia (PODGORSAK, 2005).

vi) Importância relativa dos tipos de interações da radiação eletromagnética

Como descrito anteriormente, o coeficiente de atenuação total em massa de um dado material corresponde à soma dos coeficientes de atenuação individuais dos processos de interação, equação 11:

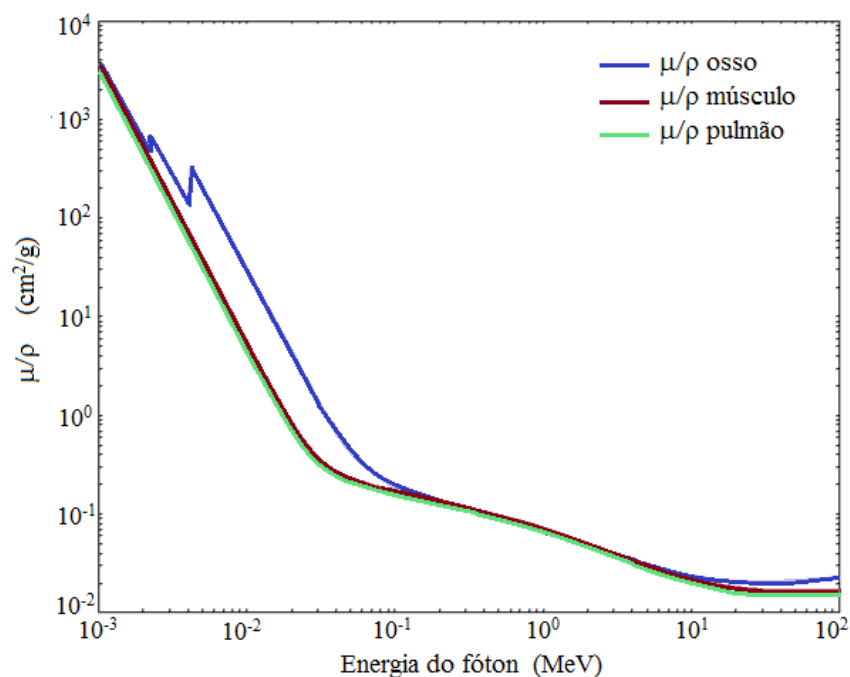
$$\mu/\rho = (\tau/\rho)_{ef} + (\sigma_R/\rho)_{ecoer} + (\sigma/\rho)_{ec} + (\Pi/\rho)_{pp} \quad (11)$$

em que μ/ρ é o coeficiente de atenuação total em massa, $(\tau/\rho)_{ef}$ é o coeficiente de atenuação em massa para o efeito fotoelétrico, $(\sigma_R/\rho)_{ecoer}$ é o coeficiente de atenuação em massa para o espalhamento coerente, $(\sigma/\rho)_{ec}$ é o coeficiente de atenuação em massa para o efeito Compton e $(\Pi/\rho)_{pp}$ é o coeficiente de atenuação em massa para a produção de pares.

Considerando a probabilidade de interação da radiação eletromagnética em função da energia, o espalhamento coerente e efeito fotoelétrico são os efeitos mais importantes para baixas energias. Entretanto, quando se analisa o domínio energético compreendido pela radioterapia o espalhamento coerente pode ser negligenciado do coeficiente de atenuação. Logo o coeficiente de atenuação total em baixas energias deve-se fundamentalmente à contribuição do efeito fotoelétrico. À medida que a energia dos fótons incidentes aumenta, esse valor torna-se superior à energia de ligação dos elétrons e, então, a probabilidade do efeito fotoelétrico assim como o coeficiente de atenuação total são reduzidas. A interação Compton torna-se predominante quando a energia da

radiação é muito maior que a energia de ligação dos elétrons. Para esse tipo de efeito o coeficiente de atenuação dos tecidos são muito semelhantes para uma mesma energia, já que essa interação depende do número de elétrons por grama, que é virtualmente o mesmo para todos os tecidos. O coeficiente de atenuação total volta a aumentar quando a produção de pares for o tipo de reação dominante. Isso ocorre para energias muito acima do limiar desse efeito, a saber, 1,022 MeV. Devido ao inexpressivo valor do coeficiente de atenuação por fotodesintegração no domínio energético da radioterapia, esse processo pode ser ignorado do coeficiente de atenuação total (KNOLL, 2000; KHAN, 2003).

Figura 8. Coeficiente de atenuação em massa do osso, músculo e pulmão para diferentes energias de fótons.



Fonte: Adaptado de NIST(A) (2016).

2.3.3 Interação de elétrons com o tecido

As interações de fótons descritas transferem energia para partículas carregadas incluindo principalmente fotoelétrons, elétrons Compton e pares elétron-pósitron, que interagem com a matéria, predominantemente, por ionização ou excitação (AAPM TG 85, 2004; KHAN, 2003). À medida que um elétron energético percorre a matéria, através de reações coulombianas com elétrons orbitais e com o núcleo atômico, ele transfere sua

energia cinética para o meio ou altera sua trajetória. Perdas energéticas colisionais ou radioativas são descritas pelo poder de freamento ou *stopping power* (KNOLL, 2000).

As inúmeras colisões na interação de elétrons com o meio são descritas por uma teoria estatística de múltiplos espalhamentos que inclui colisões elásticas e inelásticas. No espalhamento elástico o elétron é defletido do percurso original mas nenhuma energia é transferida para o meio. Na colisão inelástica o elétron sofre espalhamento e transfere parte de sua energia para um elétron orbital ou a converte como radiação de *Bremsstrahlung* (AAPM TG 85, 2004). A perda inelástica de energia média, $d\bar{E}$, do elétron se movendo em uma distância dl em um meio de densidade ρ é dada pelo *stopping power* total $(S/\rho)_{tot}$, definida como segue:

$$(S/\rho)_{tot} = d\bar{E}/\rho dl \quad (12)$$

O *stopping power* total consiste de duas componentes: O *stopping power* de colisão resultante de interações de ionização e excitação com elétrons orbitais, e o *stopping power* de radiação resultante, predominantemente, da interação com o núcleo atômico.

Considerando apenas a deposição local de energia, o *stopping power* de colisão por massa é a grandeza mais relevante para o processo (PODGORSK, 2005). Essa grandeza depende da energia e do número atômico do meio e pode ser considerado aproximadamente independente da densidade. Elétrons perdem variadas quantidades de energia em cada interação e por simplicidade assume-se aproximadamente uma redução contínua da energia cinética, do inglês *continuous slowing down approximation* (CSDA). Isso permite a determinação de um alcance das partículas associadas a um CSDA, R_{CSDA} , único.

$$R_{CSDA} = \int_0^E (d\bar{E}/\rho dl)^{-1} \cdot dE \quad (13)$$

A tabela 3 exibe o alcance dos elétrons definidos pelo CSDA em três distintos tecidos para energias efetivas dos fótons de 1,25; 1,5; 2,4; 4 e 6 MeV e suas respectivas energias nominais de feixe.

Tabela 3. Alcance de elétrons definidos pelo CSDA em três tecidos para diferentes energias efetivas de fótons e seu equipamento emissor de radiação análogo.

Energia efetiva dos feixes de fótons	Alcance (cm)		
	Músculo	Pulmão	Osso
1,25 MeV (Fonte de Cobalto-60)	0,58	2,3	0,34
1,5 MeV (Linac 4MV)	0,72	2,9	0,42
2,4 MeV(Linac 6MV)	1,26	5,0	0,75
4 MeV (Linac 10MV)	2,1	8,2	1,2
6 MeV (Linac 15MV)	3,1	12,3	1,8

Alcance CSDA(g/cm²) extraído de NIST(B),2016. Densidade do músculo estriado (ICRP, 2002) = 1,04 g/cm³; Densidade do pulmão (ICRP, 2002) = 0,25 g/cm³; Densidade do osso cortical (ICRP, 2002) = 1,85 g/cm³.

Fonte: Adaptado de AAPM TG 85, 2004.

Uma vez que partículas carregadas produzidas por feixes de fótons de baixa energia possuem alcance curto, aceita-se um tratamento simples da interação desses elétrons. Para energias de fótons mais altas os alcances dos elétrons são significativamente mais longos e a distribuição da energia dessas partículas carregadas produzidas pelo feixe de fótons devem ser modeladas (AAPM TG 85, 2004). Esses elétrons podem ter energia suficiente para causar outras ionizações e excitações e produzir elétrons secundários que ao interagirem com o meio também contribuem para o aumento da dose absorvida.

Os múltiplos espalhamentos sofridos pelos elétrons redirecionam suas energias e alteram o padrão de deposição de dose. Quando o elétron é espalhado em ângulos elevados o fenômeno de *backscattering*, ou retroespalhamento, pode ocorrer. Os elétrons retroespalhados não depositam toda sua energia no meio absorvedor e são responsáveis por alterar a distribuição da dose absorvida em regiões de inhomogeneidade, especialmente, nas interfaces de tecidos com baixo número atômico e alto número atômico (KNOLL, 2000; KHAN, 2003). De forma aproximada a probabilidade de espalhamento varia com o quadrado do número atômico do meio absorvedor e inversamente com o quadrado da energia cinética do elétron (PODGORSAK, 2005). No entanto, devido à natureza aleatória desses eventos o cálculo detalhado dos múltiplos

espalhamentos dos elétrons e de sua transferência de energia requerem métodos estocásticos de Monte Carlo.

2.4 DETERMINAÇÃO DA DOSE ABSORVIDA EM RADIOTERAPIA POR ALGORÍTMOS DE CÁLCULO

2.4.1 Componentes primário e espalhado da dose

Conforme mencionado no item 2.2, sistemas de planejamento de tratamento utilizam algoritmos para calcular a dose absorvida segundo uma distribuição geométrica de feixes de fótons que percorrem tecidos com diferentes características eletrônicas e físicas. A qualidade de qualquer TPS depende do algoritmo usado nas diferentes etapas do processo de determinação dessa dose absorvida. Os primeiros sistemas de planejamento utilizavam fatores que corrigiam a atenuação do feixe de acordo com medidas realizadas na água. Sistemas modernos implementam modelos físicos aliado a informações do paciente e do acelerador linear nos algoritmos com o intuito de calcular a dose absorvida com precisão nas mais variadas situações clínicas (LEVITT et al., 2006; KHAN, 2007; MURALIDHAR et al., 2009; DESROSIERS, 2013).

Para o cálculo da dose absorvida os algoritmos comumente dividem a dose em dois componentes, o primário e o espalhado, uma vez que, as contribuições de fótons e elétrons para a dose absorvida e sua forma de interação com a matéria exercem influência de uma maneira ampla e são afetadas de formas peculiares pela diferença de composição dos tecidos. Observa-se que essa distinção tem sido cada vez mais caracterizada quando a simulação da dose absorvida é feita por métodos de Monte Carlo. Entretanto, a distinção empírica desses componentes por meio de métodos de dosimetria convencional ainda têm sua aplicação (DYK, 1999; AAPM TG 85, 2004).

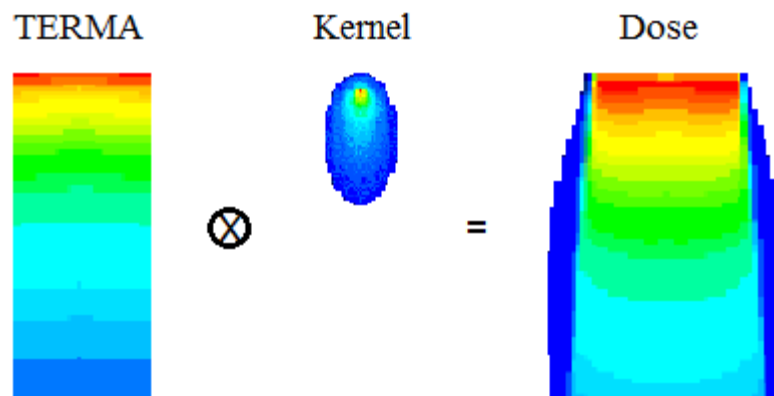
A deposição de energia em um tecido pelo componente primário é a energia total liberada por unidade de massa, ou TERMA, em cada local de interação e consiste, fundamentalmente, na interação de fótons com o meio e consequente transmissão da energia cinética às partículas carregadas que depositam a energia através de ionizações e excitações ao longo de sua trajetória (KHAN, 2003; AAPM TG 85, 2004). Os fótons constituintes do componente primário da dose podem ser fótons que interagem com a superfície do paciente ou fótons que interagiram, previamente, com componentes do

cabeçote do acelerador e foram espalhados em direção ao paciente. A dose do componente primário no raio central em uma determinada profundidade depende da distância até o alvo do acelerador, espalhamento no cabeçote, filtro aplanador, filtros em cunha e tamanho do colimador.

O padrão de energia espalhada distante do ponto inicial de interação, por unidade de TERMA é chamado de *Kernel*. A componente espalhada é a parte da dose que é depositada por fótons que, previamente, interagiram pelo menos uma vez com o meio. A dose espalhada é então atribuída à todas as radiações secundárias incluindo fótons Comptons espalhados, fótons de aniquilação e raios X de *Bremsstrahlung* que interagem com o meio produzindo novos elétrons capazes de ionizá-lo. A componente espalhada da dose depende da energia dos fótons e do volume irradiado incluindo as características dos tecidos constituintes (DYK,1999; AAPM TG 85, 2004).

A distribuição da dose absorvida pode ser interpretada, portanto, como a superposição da contribuição da dose espalhada ou *Kernel* modulada pela energia total liberada em cada ponto irradiado ou TERMA, conforme exemplifica a figura 9.

Figura 9. Dose absorvida como produto do TERMA e do *Kernel*.



Fonte: Adaptado de AAPM TG 85 (2004).

Os algoritmos de cálculo consideram, inicialmente, a trajetória do feixe primário. Isto incorpora um cálculo explícito das mudanças do TERMA ou fluência de fótons devido a mudanças na densidade ao longo dos raios do feixe primário em cada ponto de cálculo dentro do paciente a partir do local de interação. Na existência de equilíbrio eletrônico há uma relação linear entre o TERMA e a dose, então as componentes

primárias e secundárias são unificadas em um único método de cálculo. No entanto, se essa condição não é satisfeita, como no caso de regiões de inhomogeneidade, interfaces de tecido ou bordas de campo, a simplificação é inválida e as duas componentes devem ser consideradas separadamente. Inhomogeneidades de tecido afetam os valores do TERMA pelas diferenças na atenuação da fluência de fótons e por conseguinte, perturbam os *Kernels* em cada ponto no paciente. Métodos mais precisos usam uma variedade de *Kernels* para cada mecanismo de interação possível (espalhamento Compton, produção de pares, etc), e cada *Kernel* pode ser corrigido individualmente para o efeito da inhomogeneidade (AAPM TG 85, 2004).

Os métodos de cálculo se diferem principalmente no uso de dados bidimensionais ou tridimensionais do paciente, forma como consideram a fluência de fótons e a contribuição da dose espalhada pela modelagem do transporte de elétrons no cálculo da dose absorvida. Nesta tese, foi decidido classificar de maneira didática três tipos principais de metodologia dos algoritmos e alguns exemplos particulares, ordenados segundo sua evolução de complexidade evidenciando suas principais características.

2.4.2 Algoritmos baseados em correção

Esses algoritmos são semi-empíricos e o cálculo da dose absorvida é baseada, principalmente, em medidas de parâmetros de campo obtidas em um *phantom* homogêneo de água durante o comissionamento do acelerador. Várias correções na forma de funções analíticas ou fatores são utilizados para calcular as distribuições de dose. As correções tipicamente consistem de ajustes na atenuação para irregularidade de contorno, para a atenuação de modificadores de intensidade do feixe, como filtros em cunha, compensadores, blocos, dentre outros e, correção de atenuação para heterogeneidades dos tecidos. Para o último, na forma mais convencional de correção, uma distribuição de dose é primeiramente calculada assumindo um meio homogêneo com densidade igual à da água. Então, um fator de correção de inhomogeneidade, *inhomogeneity correction factor* (ICF), é aplicado afim de considerar diferenças nas densidades dos tecidos (PODGORSAK, 2005; KAHN, 2007)

As primeiras gerações desses algoritmos consideram que toda a energia do fóton é depositada no local de interação. Apenas a trajetória do componente primário é utilizada

para calcular a dose em um ponto, sem considerar a geometria e informações sobre a densidade do volume irradiado, o que leva, implicitamente, à estimativa imprecisa da contribuição de fótons espalhados. Nesse conceito bidimensional o cálculo da distribuição de dose em um determinado plano é inalterado por diferenças na composição de tecidos em planos adjacentes. Exemplos desses métodos de cálculo são o atenuação linear, coeficiente de atenuação efetivo, RTAR, SSD efetivo, *Power law* (Batho) (AAPM TG 85, 2004).

Objetivando solucionar o problema do espalhamento de fótons, métodos de correção de inhomogeneidade incluíram as informações tridimensionais de densidade de tecido no cálculo da dose, no entanto, continuaram assumindo equilíbrio eletrônico do meio, ou a absorção de elétrons no ponto em que são criados. Esses algoritmos usam os dados de TC associados à densidade eletrônica para sistemas de planejamento computadorizados, exemplos: ETAR, dSAR, DVOL, dTAR (KAHN, 2003).

Para energias até 6 MV, configurações de campos de geometria simples, planar e campos não muito pequenos, os algoritmos baseados em correção são capazes de manter uma precisão de 3% para meios homogêneos, uma vez que, nessas situações o espalhamento lateral de planos adjacentes é um efeito de segunda ordem. Entretanto, se o feixe passa por regiões de inhomogeneidade, essa precisão é comprometida, especialmente em regiões de interface onde o equilíbrio eletrônico não é completamente estabelecido (KHAN, 2007).

2.4.3 Algoritmos baseados em modelos

Essa classe de algoritmo calcula a distribuição de dose a partir de um modelo físico que simula o transporte da radiação. A modelagem do transporte de fótons primário e o cálculo do *Kernel* de dose para um feixe de raios X requer o conhecimento do espectro de energia dos fótons, geralmente dado por simulações de Monte Carlo. Devido à habilidade de modelar a fluência de energia do fóton incidente em um ponto e a distribuição de energia subsequente à interação primária, esses tipos de algoritmos são capazes de simular o transporte dos elétrons secundários e dos fótons espalhados distantes do local de interação que são essenciais à equação de convolução (KHAN, 2007).

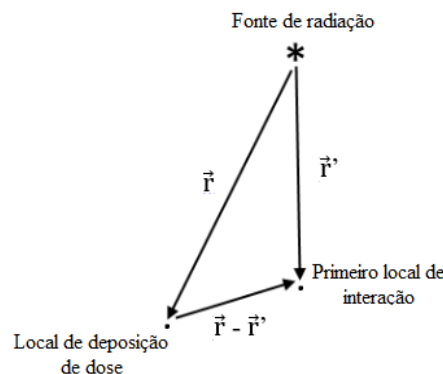
Algoritmos de convolução utilizam aproximações analíticas ou simulações por Monte Carlo para modelar a distribuição da fluência de energia na água a partir do local de interação, formando o *Kernel* de dose espalhada. Embora o *Kernel* seja tridimensional ele pode ser integrado em uma ou duas dimensões, antes da convolução, dando origem a um *Kernel Pencil Beam* ou uma função de espalhamento planar. Comumente a convolução é usada para calcular a dose em planos perpendiculares à incidência do feixe, e a dose para todos os outros pontos do volume é obtida através da interpolação. Esse algoritmo corrige apenas a atenuação em diferentes meios sofridos pelo *Kernel*, no entanto não incorpora o espalhamento lateral. É considerado um algoritmo híbrido já que ele é modelado usando correções semi-empíricas (AAPM TG 85, 2004; DESROSIERS, 2013; FLOSI, 2011).

Esse método, através de uma equação de convolução, considera, separadamente, o transporte dos fótons primários, e o transporte dos fótons e elétrons espalhados originados do primeiro local de interação. A dose em um ponto é o produto do TERMA e do *Kernel* quando integrados em um volume dada pela equação 14:

$$D(\vec{r}) = \int \frac{\mu}{\rho} \Psi(\vec{r}') A(\vec{r} - \vec{r}') d^3 \vec{r}' = \int T_p(\vec{r}') A(\vec{r} - \vec{r}') d^3 \vec{r}' \quad (14)$$

em que μ/ρ é o coeficiente de atenuação em massa e Ψ a fluência de energia. O produto dessas grandezas é o TERMA, T_p . O termo $A(\vec{r} - \vec{r}')$ é o *Kernel* obtido por Monte Carlo, uma matriz de distribuição de dose depositada por fótons espalhados e elétrons gerados no primeiro local de interação, a uma distância $(\vec{r} - \vec{r}')$ do local de deposição de dose. A Figura 10 ilustra um diagrama da equação de convolução.

Figura 10. Diagrama ilustrando a equação de convolução.



Fonte: Adaptado de MACKIE (2011).

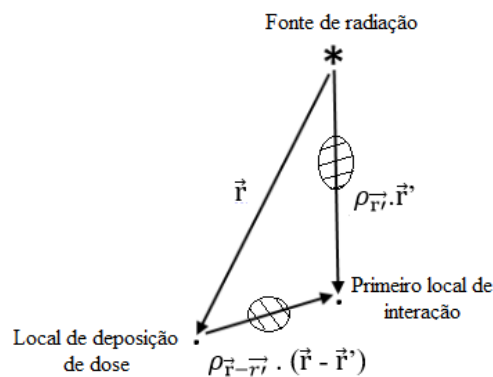
O maior desafio dos algoritmos de cálculo é considerar a influência de inhomogeneidades que deformam a distribuição lateral dos *Kernels* espalhados. Os métodos chamados convolução-superposição também utilizam dados de Monte Carlo para gerar os *Kernels* em cada local de interação. Os feixes principal e espalhado são usados para processar dados de densidade tridimensional do meio e calcular a densidade efetiva e a distância radiológica que serão usadas para modificar as contribuições de partículas secundárias ou obter o valor apropriado dos *Kernels* de espalhamento em meios não homogêneos. Esse método é uma boa aproximação para o transporte de elétrons e representa a classe mais completa de correções de heterogeneidades úteis no ambiente hospitalar (AAPM TG 85, 2004, DESROSIERS, 2013).

Portanto, a equação de convolução-superposição é essencialmente uma equação de convolução modificada para considerar a distância radiológica, distância corrigida para a densidade eletrônica em relação à água, conforme equação 15:

$$D(\vec{r}) = \int \frac{\mu}{\rho} \Psi(\vec{r}') A(\vec{r} - \vec{r}') d^3 \vec{r}' = \int \text{Tp}(\rho_{\vec{r}-\vec{r}'} \cdot \vec{r}') A(\rho_{\vec{r}-\vec{r}'} \cdot (\vec{r} - \vec{r}')) d^3 \vec{r}' \quad (15)$$

em que Tp é o TERMA e $\rho_{\vec{r}-\vec{r}'}$ é a distância radiológica da fonte ao ponto de interação do fóton. O termo $A(\rho_{\vec{r}-\vec{r}'} \cdot (\vec{r} - \vec{r}'))$ é o *Kernel* obtido por Monte Carlo relacionado à distância radiológica do local de deposição da dose ao primeiro local de interação do fóton. A figura 11 ilustra a aplicação da correção para distância radiológica de feixes atravessando tecidos de diferentes características:

Figura 11. Diagrama ilustrando a equação de convolução-superposição.



Fonte: Adaptado de MACKIE (2011).

2.4.4 Monte Carlo

A técnica de Monte Carlo aplicada à radioterapia consiste em um código computacional que simula o transporte de fótons, elétrons e pósitrons através da matéria. Essa técnica utiliza distribuições probabilísticas para determinar interações individuais dessas partículas com o meio a partir da descrição de processos fundamentais de espalhamento e perda de energia. O tipo de evento de interação na radioterapia por fótons é derivado de relações probabilísticas dadas pela razão entre as seções de choque individuais e total dos processos Rayleigh, fotoelétrico, Compton e produção de pares para a energia dos fótons correspondentes. A distribuição resultante dos processos de interação para um grande número de partículas simuladas fornece uma descrição das suas propriedades de transporte que podem ser associadas à acumulação de eventos de ionização em *voxels* que dão origem à deposição de dose no meio (AAPM TG 85, 2004; KHAN, 2007; TELLES, 2008). Portanto, devido à capacidade de modelar a natureza estocástica das interações, algoritmos que usam o método de Monte Carlo são capazes de descrever mais precisamente a influência do TERMA e dos *Kernels* de espalhamento em qualquer meio, comparados aos demais métodos baseados em modelos e obviamente aos métodos baseados em correções. O Monte Carlo é considerado o método mais completo para calcular a distribuição da dose absorvida em um paciente (WANG *et al.*, 2001; KHAN, 2007; DESROSIERS, 2013).

Para que essa técnica possa ser usada clinicamente, é necessário o conhecimento do espectro de energia das máquinas de teleterapia. Existem diferentes abordagens usadas para descrever o espectro de energia dos aceleradores lineares. Alguns autores sugerem a obtenção desse espectro a partir de medidas da distribuição de dose profunda de fótons monoenergéticos ou baseadas em medidas de atenuação. As dificuldades que seguem são a necessidade prévia de simulação da porcentagem de dose profunda desses fótons monoenergéticos por Monte Carlo; o uso de diferentes condições de contorno aplicados à forma do espectro para modelar diferentes situações; e atribuir corretamente a influência da contaminação de elétrons na entrada do feixe. Outra abordagem, mais utilizada, é a obtenção do espectro e da distribuição angular dos fótons a partir da simulação completa da interação dos fótons com os componentes do cabeçote desde o momento de sua produção no alvo. Esse método exige o conhecimento detalhado da geometria e composição dos materiais presentes no cabeçote do acelerador. Simulações de aceleradores lineares são de domínio público e, embora não representem a particularidade

de cada máquina, podem ser usadas sem comprometimento importante da exatidão (AAPM TG 85, 2004; TELLES, 2008).

Estima-se que para uma precisão adequada do cálculo da dose na radioterapia, seja requerido o transporte de milhões de histórias de partículas. No entanto, para um grande número de partículas simuladas o tempo de cálculo exigido se torna inadequadamente longo. O desafio é desenvolver um código de Monte Carlo capaz de usar uma amostra relativamente pequena de partículas selecionadas aleatoriamente para prever o comportamento médio das partículas no feixe em um tempo menor (KHAN, 2007). Aliado a isso, o desenvolvimento crescente de computadores com capacidades de processamento cada vez maiores e a disponibilidades de códigos como o EGS4, GEANT, PENELOPE, MCNP, MCNPx, FLUKA, dentre outros, tem contribuído para que a técnica de MC seja mais frequentemente usada na física médica. A expectativa é que esse modelo se torne cada vez mais importante nas próximas décadas e seja implementado nas rotinas de planejamento de tratamento (AAPM TG 85, 2004; KHAN, 2007; DESROSIERS, 2013).

2.5 INOMOGENEIDADE DE TECIDOS ÓSSEOS

Inomogeneidades de dose introduzidas pela presença de tecidos ósseos podem resultar principalmente em mudanças na absorção do fóton primário e no padrão de espalhamento de fótons ou em perturbações locais da fluência de elétrons secundários conhecidas como efeitos de interface. A importância relativa desses efeitos depende do número atômico, densidade e dimensão da inomogeneidade, qualidade da radiação, geometria e tamanhos de campos (DAS, 1998; AAPM TG 63, 2003).

Com o intuito de quantificar matematicamente o efeito da atenuação causada pelo osso, pode-se medir absorção de dose relativa entre tecidos em distâncias superiores ao alcance dos elétrons secundários, em condições de equilíbrio eletrônico, para uma dada fluência de energia de fótons através da razão dos coeficientes de absorção de energia ou fator f , conforme equação 16 (KHAN, 2003).

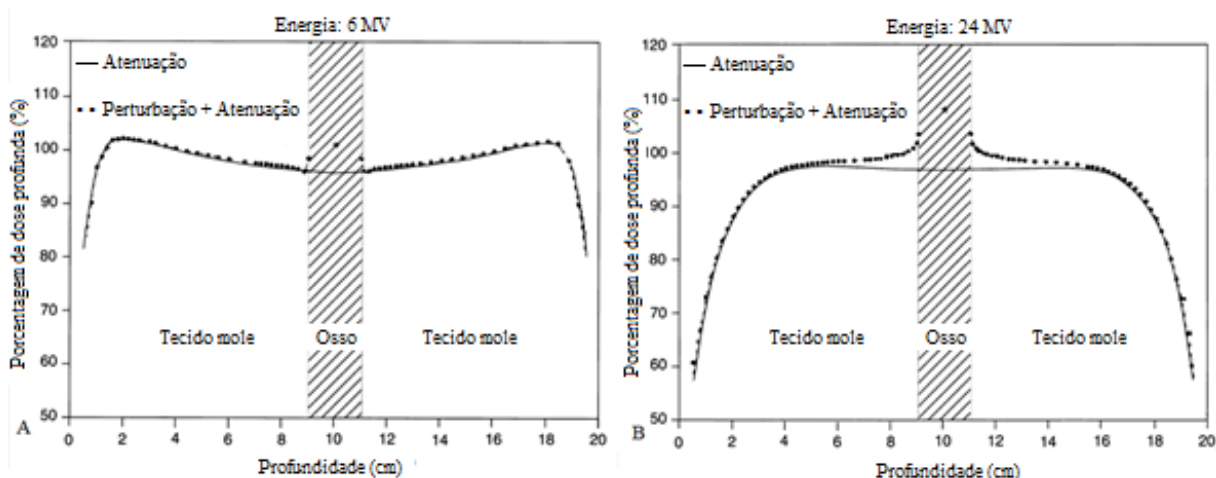
$$f = (\mu_{en}/\rho)_{\text{Tecido mole}}^{\text{osso}} \quad (16)$$

A notação $(\mu_{en}/\rho)_{\text{Tecido mole}}^{\text{osso}}$ significa o coeficiente de absorção em massa do tecido ósseo dividido pelo coeficiente de absorção em massa no tecido mole.

Após a inhomogeneidade, a dose é atenuada devido à diferenças no coeficiente de absorção em massa do osso em relação ao tecido mole vizinho, mas a magnitude da atenuação depende, também, da qualidade da radiação. Para radiações com energias da ordem kV, em que o efeito fotoelétrico é predominante, tecidos com maior número atômico, como é o caso do osso, tem maior secção de choque para o efeito fotoelétrico e sua probabilidade de absorção da radiação será maior. Como resultado há um aumento da dose nas primeiras camadas de osso seguida por uma redução devido à atenuação nos tecidos situados além da inhomogeneidade. Para energias da ordem de megavoltagem a dose absorvida pelo osso é sutilmente menor que para o tecido mole vizinho devido à diminuição da secção de choque para o efeito fotoelétrico, logo o efeito de atenuação se torna menor que o do tecido mole, embora ainda existente, conforme exemplifica a tabela 4 (JOHNS, CUNNINGHAM, 1983).

Problemas associados com efeitos de interface são muito mais complexos e podem ter relevância clínica quando a inhomogeneidade se encontra próxima aos órgãos de risco. Nos tecidos moles adjacentes ao osso há um aumento da dose absorvida devido ao aumento da fluência de elétrons. Na faixa de energia de megavoltagem, esse incremento é essencialmente devido aos elétrons retroespalhados ou *backscattering* e esse efeito se estende no meio a uma distância da ordem do alcance dos elétrons secundários. Para energias superiores a 10 MV há um aumento da dose na interface em virtude do aumento da probabilidade de ocorrência de produção de pares. Este efeito pode ser visto na figura 12 que mostra a porcentagem de dose profunda em um *phantom* de poliestireno contendo material equivalente ao osso para diferentes energias (KHAN, 2003; AAPM TG 85, 2004).

Figura 12. Perturbação da dose causada pelo osso em um *phantom* de material tecido equivalente para energias de 6 MV (A) e 24 MV (B) em campos paralelos e opostos.



Fonte: Adaptado de KHAN (2003).

Efeitos de interface são também experimentados em tecidos moles presentes no interior dos ossos como vasos sanguíneos, canais Haversianos, osteócitos e medula. Quando a espessura do tecido mole no osso é menor que o alcance dos elétrons, as interações dos fótons nessa cavidade podem ser ignoradas e, a ionização é considerada inteiramente por elétrons Comptons, fotoelétrons ou elétrons de produção de pares originados no material circundante (ATTIX, 1986; KHAN, 2003).

A razão entre as doses absorvidas em um tecido mole dentro do osso em relação a um meio homogêneo assumindo uma fluência de fótons constantes é dada pelo fator g :

$$g = (\bar{\mu}_{\text{en}}/\rho)_{\text{tecido mole}}^{\text{osso}} \cdot (\bar{S}/\rho)_{\text{osso}}^{\text{tecido mole}} \quad (17)$$

onde $(\bar{\mu}_{\text{en}}/\rho)_{\text{tecido mole}}^{\text{osso}}$ é a razão entre os coeficientes de absorção em massa médios do osso em relação ao tecido mole e $(\bar{S}/\rho)_{\text{osso}}^{\text{tecido mole}}$ é a razão dos *stopping powers* de colisão em massa médios do tecido mole em relação ao osso para elétrons.

Valores calculados dessa razão são exibidos na Tabela 4. Os dados mostram que para a mesma fluência de fótons, tecidos mole inseridos em ossos receberão maiores doses em comparação ao osso ou tecidos mole na ausência do osso. Isso ocorre porque $(\bar{\mu}_{\text{en}}/\rho)$ é maior para o osso que para o tecido mole na região de baixas energias devido ao efeito fotoelétrico, e na região de altas energias devido à produção de pares. Mas para

a faixa de energia em que o efeito Compton predomina esse valor é sensivelmente menor. Entretanto, (\bar{S}/ρ) é maior para o tecido mole em todas as faixas de energia porque contém maior número de elétrons por unidade de massa que o osso (tabela 2, subitem 2.3.2) e o efeito combinado é responsável por aumentar a dose no tecido mole inserido no osso em relação a um meio circundante homogêneo (KHAN, 2003).

Tabela 4. Coeficientes de absorção em massa médios, *stopping powers* em massa médios, fator *f* e fator *g* para diferentes energias efetivas de fótons e seu equipamento emissor de radiação análogo.

Energia efetiva do feixe de fótons	$(\bar{\mu}_{en}/\rho)_o^a$	$(\bar{S}/\rho)_o^b$	$(\bar{\mu}_{en}/\rho)_{tm}^a$	$(\bar{S}/\rho)_{tm}^b$	<i>F</i>	<i>g</i>
30 KeV (Terapia superficial)	1,070E+0	8,546E+0	1,616E-1	9,643E+0	6,6	7,4
110 KeV (Ortovoltagem)	4,585E-2	3,447E+0	2,545E-2	3,845E+0	1,8	2,0
1,25 MeV (Cobalto-60)	2,745E-2	1,642E+0	2,938E-2	1,818E+0	0,93	1,03
1,5 MeV (Linac 4 MV)	2,623E-2	1,638E+0	2,807E-2	1,810E+0	0,93	1,03
2,4 MeV (Linac 6 MV)	2,283E-2	1,656E+0	2,421E-2	1,822E+0	0,94	1,03
4 MeV (Linac 10 MV)	1,975E-2	1,697E+0	2,045E-2	1,859E+0	0,97	1,06
6 MeV (Linac 15 MV)	1,788E-2	1,740E+0	1,786E-2	1,901E+0	1,00	1,09

*_o= osso; _{tm}= tecido mole; ^aNIST(A),^bNIST(B)

Fonte: Adpatado de KHAN (2003).

2.6 PHANTOMS

Phantoms físicos são objetos fabricados com diferentes composições de materiais e projetados com variadas formas, utilizados, principalmente, para estudos dosimétricos,

imagiológicos e de controle de qualidade de equipamentos médicos (XU, ECKERMAN, 2009)

Na radioterapia, *phantoms* cúbicos de água são usados para a obtenção de parâmetros fundamentais do acelerador linear, dosimetria de referência e controle de qualidade. Para os dois últimos casos, se aplicam também *phantoms* homogêneos de polimetilmetacrilato (PMMA) chamados de água sólida. Outros *phantoms* são úteis em complexos procedimentos de calibração de imagens tomográficas em que os HU são associados à densidades eletrônicas dos materiais constituintes do objeto e usados nos sistemas de planejamento tridimensional; aplicações são encontradas na verificação de dose planejada em radioterapia de intensidade modulada, radiocirurgia estereotaxica e outros propósitos (AAPM, 1983; KUTCHER *et al.*, 1994; NATH *et al.*, 1994; SILVA *et al.*, 2001).

Existem situações, no entanto, em que é desejável conhecer precisamente o comportamento da dose absorvida em indivíduos e que nem sempre são exequíveis *in vivo*. Então, medidas e posição anatômica correta dos órgãos do corpo humano e também a atenuação e espalhamento da radiação são reproduzidas em um *phantom* físico antropométrico (XU, ECKERMAN, 2009).

A seleção de materiais específicos para fabricação de *phantoms* antropométricos é a primeira e a mais importante etapa quando se deseja avaliar a distribuição dosimétrica em regiões de inhomogeneidades de tecido (PHOTON TREATMENT PLANNING COLLABORATIVE WORKING GROUP, 1991). Portanto, é necessário disponibilizar as características dos tecidos equivalentes relevantes à interação da radiação, como por exemplo, composição química elementar, densidade de massa e densidade eletrônica dos tecidos, coeficiente de atenuação e *stopping powers*.

As propriedades físicas mais desejáveis em um material tecido equivalente para estudos de radioterapia por fótons incluem o coeficiente de atenuação em massa, densidade física e eletrônica. Uma vez que a primeira grandeza citada é dependente da energia, um *phantom* pode ser fabricado para uma aplicação específica ou pode ser desenvolvido para simular a atenuação dos tecidos para uma variedade de energias, o que parece ser mais plausível uma vez que o espectro de fótons emanado do acelerador é polienergético. A estratégia para alcançar esse objetivo é combinar diferentes elementos

químicos para obter o número atômico efetivo igual ao do tecido de interesse. Para isso é necessário o conhecimento dos elementos constituintes do tecido simulado que pode ser obtido, por exemplo, nos ICRUs 44 e 46. A partir do número atômico efetivo o banco de dados *National Institute of Standards and Technology* (NIST(A), 2016) do *Physical Measurement Laboratory* fornece valores dos coeficientes de atenuação total em massa, μ/ρ , e dos coeficientes de absorção em massa, μ_{en}/ρ , em função da energia do fóton, para composições de tecidos humanos baseados no ICRU 44 de 1989. Já o programa ESTAR também do *National Institute of Standards and Technology* (NIST(B), 2016) calcula os *stopping powers* de materiais ou tecidos personalizados, para uma energia específica.

Esse conjunto de informações são utilizadas por sistemas de planejamento ou simulações por Monte Carlo e possibilitam comparar as doses preditas com as doses absorvidas em *phantoms* que podem ser adaptados para receber dosímetros de diferentes tipos posicionados externa ou internamente.

2.7 FILMES RADIOCRÔMICOS APLICADOS À RADIOTERAPIA

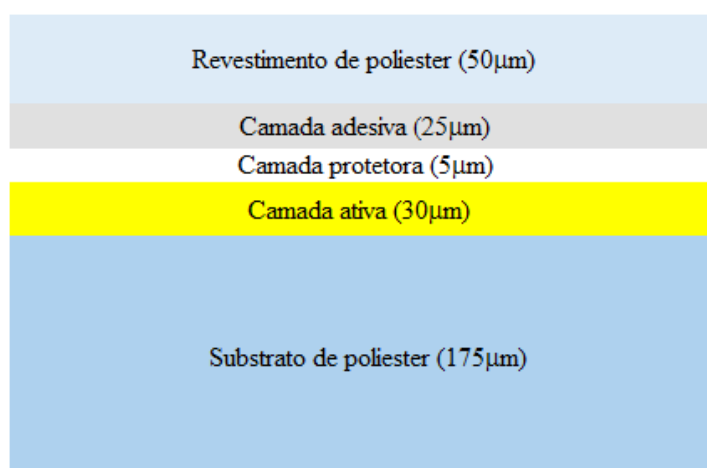
Um dosímetro é um dispositivo detector de radiação construído e adaptado para mensurar, direta ou indiretamente, grandezas radiológicas e derivados. É desejável que esses dispositivos exibam as propriedades ideais de repetitividade, reprodutibilidade, estabilidade, exatidão, precisão, sensibilidade e eficiência (TAUHATA et al., 2003; PODGORSK, 2005). Obviamente, a maioria dos dosímetros não são capazes de satisfazer todas essas características, logo, a escolha apropriada de um dosímetro deve ser realizada considerando os aspectos fundamentais das condições de medida como o tipo de radiação, condições de trabalho do detector, características operacionais e custo (TAUHATA et al., 2003).

Na radioterapia, em que é necessário o conhecimento exato da dose absorvida em um ponto específico ou sua distribuição espacial, é desejável um dosímetro caracterizado por precisão, exatidão, linearidade, independência com a taxa de dose e resolução espacial elevada (BUTSON, 2003; PODGORSK, 2005). Os filmes radiocrômicos representam uma classe de detectores importantes para dosimetria clínica em radioterapia pois além das propriedades citadas anteriormente suas principais vantagens provém da facilidade e

versatilidade de uso, manipulação e coleta de informações após a irradiação. É adequado para a dosimetria de regiões com alto gradiente de dose, possui uma resolução espacial superior à maioria dos filmes radiológicos e baixa dependência energética (BUTSON, 2003; PODGORSK, 2005; NOLASCO, 2013).

O filme radiocrômico EBT2 da marca GafChromic, fabricado e comercializado pela *International Specialty Products* (ISP) é constituído de uma camada ativa única amarelada de aproximadamente 30 μm de espessura e uma película aplicada sobre um substrato transparente de poliéster de 175 μm . Sobre a película existe um adesivo sensível à pressão e outra camada de poliéster de 50 μm (ISP, 2010), figura13:

Figura 13. Configuração do filme dosimétrico Gafchromic EBT2.



Fonte: Adptada de ISP (2010).

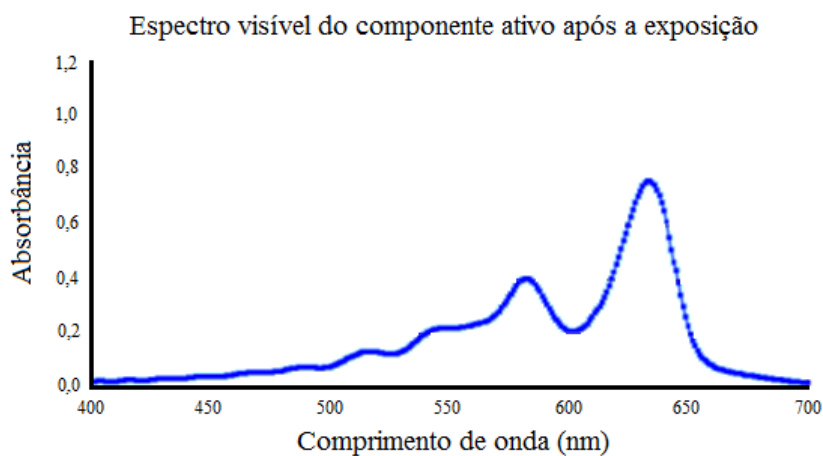
A coloração amarela protege a camada ativa da sensibilização da luz ultravioleta (UV) e visível e as superfícies de poliéster tornam o filme robusto e permitem a submersão aquática (ISP, 2010).

Uma das importantes características do filme radiocrômico é poder ser considerado material tecido equivalente. Para o Gafchromic EBT2 o número atômico efetivo é 6,84, próximo ao $Z_{\text{eff}} = 7,3$ da água. A composição atômica total do filme segundo ISP (2010) é 40,85% de H, 0,10% de Li, 42,37% de C, 16,59% de O, 0,01% de N, K e Br e 0,04% de Cl. Observe que a composição é uma estimativa baseada nos dados

do fabricante e a composição não deve ser usada como especificação já que pode variar sensivelmente para cada lote (ISP, 2010).

Quando o filme radiocrômico é sensibilizado pela radiação o pico de absorção máxima do componente ativo do filme compreende-se na região do comprimento de onda vermelho, precisamente, em 636 nm e com um pico secundário em 585 nm (ISP, 2010). Esses picos de absorção se devem à formação do polímero pela radiólise da componente ativa do filme. Portanto, a sensibilização do filme produzindo os polímeros está relacionada à altura do pico espectral nesse comprimento de onda. Dessa forma, espectrofotômetros, densitômetros, *scanners* associados à *softwares* de imagem poderão usar os registros digitais da intensidade de cor vermelha para estabelecer uma associação com a dose absorvida (NOLASCO, 2013; ALVES, 2014). A figura 14 ilustra a absorbância em função do comprimento de onda para o espectro visível do componente ativo após exposição à radiação:

Figura 14. Espectro de absorção da componente ativa filme EBT2 após a irradiação.



Fonte: Adaptada de ISP (2010).

Recomenda-se o uso de um scanner capaz de transformar o sinal óptico em informações computacionais organizadas no padrão RGB (sigla em inglês de *red*, *green* e *blue*), uma vez que o filme foi projetado com um marcador de coloração amarela. É importante, também, a utilização de um equipamento que produza imagens com resolução igual ou superior a 16-bit em cada canal de cor (ALVES, 2014).

Uma vez que o escaneamento do filme foi obtido no padrão RGB é possível extrair a informação do canal vermelho em que a componente ativa do filme EBT2 produz sua

resposta máxima. O método de análise de apenas um canal de cor (vermelho) é o mais simples para valores inferiores a 10 Gy. Todo o sinal medido no canal pode ser convertido em dose. A desvantagem da técnica é que artefatos independentes da dose que perturbam esse sinal poderão corromper a dosimetria (ISP, 2010).

A prática dosimétrica com filmes geralmente emprega o uso do grau de enegrecimento do filme, medido a partir da densidade óptica (DO), para quantificar a transmitância (T), razão entre a quantidade de luz que consegue ultrapassar o material pela quantidade incidente. Este grau de enegrecimento, medido e avaliado a partir da DO da região, é dado pelo logaritmo na base 10 do inverso do coeficiente de transmissão da luz (DEVIC, 2010), de acordo com a equação 18:

$$DO = \log_{10}(1/T) \quad (18)$$

Logo é possível, através de um processo de calibração do filme relacionar a densidade óptica com a dose absorvida pelo filme.

CAPÍTULO 3 - AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DE EFEITOS DE INOMOGENEIDADE CAUSADOS POR VÉRTEBRAS TORÁCICAS

Resumo

A presença de inhomogeneidades de tecido produz alterações na distribuição da dose absorvida, cuja magnitude depende das propriedades físicas desses tecidos e da qualidade da radiação. A avaliação incorreta da distribuição de dose pode afetar o controle local do tumor ou aumentar as probabilidades de complicações dos tecidos normais. O trabalho teve como objetivo investigar a influência dos efeitos de inhomogeneidade de vértebras torácicas sobre a dose absorvida pelo tecido mole circundante. Os valores preditos pelo sistema de planejamento de tratamento (TPS) foram comparados às medidas experimentais com filmes radiocrômicos EBT-2 posicionados em um objeto simulador constituído somente de água e inseridos axialmente em um *phantom* simplificado de coluna vertebral e água. Observou-se significativa alteração do padrão de distribuição de dose, aumento da dose absorvida na interface osso-tecido mole e doses pontuais altas adjacentes ao osso em comparação com os resultados obtidos para os filmes em meio homogêneo e TPS. As medidas experimentais na água concordaram com o TPS em 1,0% no que se refere à dose modal enquanto que a maior diferença encontrada para o meio contendo as vértebras foi de 4,6%, no entanto, ambos os valores se encontram dentro da incerteza experimental.

Palavras-chave: radioterapia; efeitos de inhomogeneidade; vértebras; filmes radiocrômicos.

Abstract

The presence of tissue inhomogeneities alters the absorbed dose distribution, which magnitude depends on the physical properties of these tissues and the quality of the radiation. Incorrect assessment of dose distribution may affect local tumor control or increase the normal tissue complication probabilities. The aim of this study was to investigate the influence of the thoracic vertebrae inhomogeneous effects on the dose absorbed by the surrounding soft tissue. The values predicted by the treatment planning system (TPS) were compared to the experimental measurements with EBT-2

radiochromic films positioned on a simulator consisting of only water and inserted axially into a thoracic phantom made of synthetic bone and water. There was a significant change in the dose distribution pattern, increased absorbed dose at the bone-soft tissue interface and high point doses adjacent to the bone compared to the results obtained for the films in homogeneous medium and TPS. The experimental measurements in the water agreed with the TPS within 1.0% with respect to the modal dose whereas the biggest difference found for the medium containing the vertebrae was of 4.6%, however, both values are within the experimental uncertainty.

Keywords: radiotherapy; inhomogeneity effects; vertebrae; radiochromic films.

3.1 INTRODUÇÃO

O processo de transferência de energia dos fótons ao meio é influenciado pelas diferentes características físicas dos tecidos humanos. Inhomogeneidades de tecidos como pulmão, estruturas ósseas, cavidades de ar ou próteses metálicas perturbam o transporte dos fótons primários e de elétrons secundários produzidos nas interações. Dependendo das dimensões, densidades físicas, densidades eletrônicas, composição atômica, posição relativa dos tecidos, características do feixe e de campos de tratamento, o modo de interação da radiação eletromagnética e, conseqüentemente, a dose absorvida são afetadas em diferentes magnitudes (AAPM TG 85, 2004; LEVITT et al., 2006). Encontra-se na literatura inúmeros trabalhos abordando a influência de tecidos de baixos números atômicos na dose absorvida. Estudos envolvendo inhomogeneidades de alto número atômico também são bastantes avaliados. Dentro dessa última classe, entretanto, existe um número, surpreendentemente, restrito de trabalhos investigando a influência de tecidos ósseos na distribuição espacial de dose (AAPM TG 85, 2004). A literatura encontrada é pouco recente e a grande maioria dos trabalhos baseiam-se, principalmente, em medidas com dosímetros termoluminescentes (TLD) ou filmes radiológicos para mensurar a absorção, atenuação da dose e efeitos de interface tecido mole e osso (DAS, 1988; SPIERS, 1949; SPIERS, 1951; SAXENA, HIGGINGS, 2010). Quando o alvo de irradiação está localizado perto de um órgão de risco, como ocorre frequentemente com a medula espinhal na irradiação de tumores do sistema nervoso central, a dose é distribuída de forma não homogênea através desse órgão devido à presença das vértebras. A distribuição espacial de dose na presença de osso envolve tanto a atenuação como os efeitos de interface tecido-osso, caracterizado pelo retroespalhamento de elétrons que

transferem energia ao tecido mole vizinho. Estes efeitos no espectro de energia de megavoltagem causam um aumento da dose no tecido em posições adjacentes ao osso, influenciado pela espessura relativa do osso ao tecido mole, densidade óssea e energia do feixe (KHAN, 2003; BIJL et al., 2005). Embora a presença de grandes heterogeneidades, particularmente na anatomia óssea, seja comum na prática clínica, a distribuição inhomogênea de dose pode não ser considerada precisamente por sistemas de planejamento de tratamento de radioterapia que não consideram o transporte completo de uma partícula (SAXENA, HIGGINGS, 2010; WANG et al., 2001). Essas imprecisões podem afetar o controle local do tumor ou aumentar a probabilidade de complicações de tecido normal no cenário clínico atual (WYATT, MILLER, 2001; GERSHKEVITSH et al., 2009; VENSELAAR et al., 2001). É essencial, portanto, que a dose absorvida administrada a todos os tecidos irradiados na presença de tais inhomogeneidades seja predita com precisão de modo a maximizar o benefício terapêutico da radioterapia. A investigação deste efeito utilizando ferramentas de dosimetria experimental, como filmes radiocrômicos e *phantoms* antropomórficos pode trazer benefícios na compreensão deste fenômeno (BUTSON, 2013).

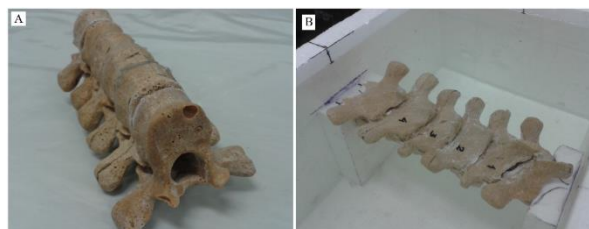
O objetivo deste trabalho é investigar o efeito da inhomogeneidade de osso através de intercomparações dosimétricas experimentais ou simulações, utilizando sistemas de planejamento e medidas físicas na irradiação de vértebras utilizando um simulador antropomórfico simplificado de vertebrae torácicas.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1. Construção do *phantom* de vértebras

Um *phantom* físico simplificado foi desenvolvido para avaliar a dose absorvida nos tecidos adjacentes, figura 15A e 15B. O *phantom* consistiu em uma caixa de água e um conjunto de vértebras torácicas constituído de material equivalente ao tecido ósseo, a fim de, respectivamente, simular o tecido mole humano e coluna vertebral. O tecido ósseo foi baseado nas recomendações de (ICRU nº46, 1991) e sua composição atômica foi: H (0,050000%), C (0,212000%), N (0,040000%), O (0,435000%), Na (0,001000%), Mg (0,002000%), P (0,081000%), S (0,003000%), Ca (0,176000%). A Tabela 5 apresenta as características dos tecidos humanos e dos materiais do *phantom*.

Figura 15. A) Phantom de vértebras torácicas. B) Objeto simulador de tecido mole e vértebras torácicas.



Fonte: Acervo do autor

Tabela 5. Características físicas e eletrônicas de tecidos humanos e de materiais constituintes do *phantom*.

Material	Densidade (g/cm ³)	Número de elétrons por massa (elétrons/g)	Densidade eletrônica (elétrons/cm ³)
Ar	129E-5	3,01E+23	3,89E+20
Gordura	916E-3	3,48E+23	3,19E+23
Musculo	1,00	3,36E+23	3,36E+23
Água	1,00	3,34E+23	3,34E+23
Osso (Cortical)	1,85	3,00E+23	5,55E+23
Osso (<i>Phantom</i>)	1,49	3,15E+23	4,69E+23

Fonte: Adaptado de [12]

3.2.2 Calibração do filme EBT-2

O processo de calibração de filmes radiocrômicos utilizando placas de água sólida é descrito em (NOLASCO, 2013). Foram usados 11 filmes radiocrômicos com dimensão de 3cm x 3cm submetidos a uma condição rígida de irradiação resumida na tabela 6, a fim de obter como resultado doses absorvidas variando de 0 cGy a 250 cGy em intervalos igualmente espaçados. Foi adicionada uma placa de água sólida entre a mesa do acelerador linear e o filme radiocrômico para contabilizar corretamente o espalhamento da dose absorvida.

Tabela 6. Condições de referência da calibração de filmes GAFCHROMIC EBT2 com placas de água sólida.

Fator de influência	Valor de referência ou características de referência
Acelerador linear	Varian CLINAC 2100c
Energia nominal do feixe de fótons	6 MV
Material	Gammex 457
Detector	GAFCHROMIC EBT2
Ponto de referência no detector	No eixo central e Z_{ref}
Profundidade de medida Z_{ref}	4 cm
Distância fonte superfície	100 cm
Tamanho do campo a 100 cm	10 cm x 10 cm

Os filmes de calibração foram digitalizados em um scanner de transmissão HP Scanjet G4050 com 48 bits e os dados divididos em canais RGB usando o software ImageJ. Uma vez que os espectros de absorvância do componente ativo do GAFCHROMIC EBT-2 atingem picos a 636 nm, a sensibilidade é maximizada na medição realizada com canal vermelho (ISP, 2010). Portanto a intensidade média de cada filme irradiado foi medida nesse canal e a densidade óptica foi associada à dose absorvida para se obter uma curva de calibração. A densidade óptica (DO) foi definida pela equação 18 já referida no texto da tese, a saber:

$$DO = \log_{10}(I_0/I) \quad (18)$$

em que I_0 é a intensidade da luz incidente e I é a intensidade da luz transmitida através do filme. O desvio padrão foi obtido conforme descrito em [14] e a incerteza do ajuste da curva de calibração em (CHIU-TSAO, CHAN, 2009) dados respectivamente pelas equações 19 e 20.

$$\sigma(DO) = \frac{1}{\ln_{10}} \sqrt{\frac{\sigma(RGB_{ni})^2 + \sigma(RGB_{rv})^2}{DO(RGB_{ni})^2 - DO(RGB_{rv})^2} + \frac{\sigma(RGB_i)^2 + \sigma(RGB_r)^2}{DO(RGB_i)^2 - DO(RGB_r)^2}} \quad (19)$$

Em que σ e DO de RGB_{ni} , RGB_{rv} e RGB_i são respectivamente o desvio padrão e a densidade óptica do filme não irradiado, do filme velado e do filme irradiado no componente vermelho (DEVIC, 2004; DEVIC, 2005; THOMPSON, 2013). Após a

avaliação da dose e da densidade ótica dos filmes de calibração foi construída a curva de calibração de acordo com [18]. A seguinte função matemática foi aplicada:

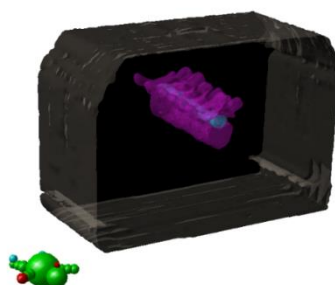
$$D_{fit} = a + bDO + cDO^n \quad (20)$$

onde a , b e c são os coeficientes da curva, DO é a densidade ótica e n é o índice da equação.

3.2.3. Planejamento tridimensional de irradiação do *phantom*

A tomografia computadorizada do *phantom* foi realizada por um scanner GE Health Care Hi Speed CT / e S / N 26794HM7. Foram adquiridos 73 cortes axiais com intervalo e espessura de 0,5 mm. O Sistema de Planejamento de Tratamento (TPS) utilizado foi o SomaVision e CadPlan da Varian Medical Systems desabilitando a correção de inhomogeneidade. A dose prescrita nas vértebras foi de 180 cGy, a técnica empregada foi isocêntrica, estática, com feixes paralelos e opostos com campo medindo 9 cm x 16 cm.

Figura 16. Reconstrução do objeto simulador a partir de imagens tomográficas pelo TPS.



Fonte: Acervo do autor.

3.2.4. Dosimetria do filme EBT2

Para fins experimentais foram irradiados dois conjuntos de filmes. Quatro filmes EBT-2 (filmes 1-4) colocados no objeto simulador de água sem o *phantom* de vértebras, e outros quatro filmes EBT-2 (filmes 5-8) inseridos, axialmente, no *phantom* de vértebras. O mesmo protocolo planejado pelo TPS foi aplicado em ambas as situações. Os filmes irradiados foram submetidos igualmente ao processo de tratamento e à conversão em

escala de cinza dos filmes de calibração. O *software Origin 8.0* foi utilizado para obter uma imagem de matriz numérica dos filmes irradiados.

3.2.5. Análise da inhomogeneidade de dose

A distribuição espacial da dose e a dose absorvida foram avaliadas pelas curvas de isodose e histograma dose volume gerado pelo TPS, dados estatísticos dos filmes irradiados fornecidos pelo *software Origin 8.0* e através de análise matemática teórica obtida pela razão de dose para um elemento de tecido mole dentro do osso e a dose em meio homogêneo de tecido mole, fator g , para a mesma fluência de energia, dada pela equação 17 descrita no item 2.5:

$$g = (\bar{\mu}_{\text{en}}/\rho)_{\text{tecido mole}}^{\text{osso}} \cdot (\bar{S}/\rho)_{\text{osso}}^{\text{tecido mole}} \quad (17)$$

Em que $(\bar{\mu}_{\text{en}}/\rho)_{\text{tecido mole}}^{\text{osso}}$ é a razão entre os coeficientes médios de absorção em massa do osso e tecido mole e $(\bar{S}/\rho)_{\text{osso}}^{\text{tecido mole}}$ a razão dos *stopping powers* médios de colisão em massa do tecido mole e osso.

3.2.6. Análise estatística

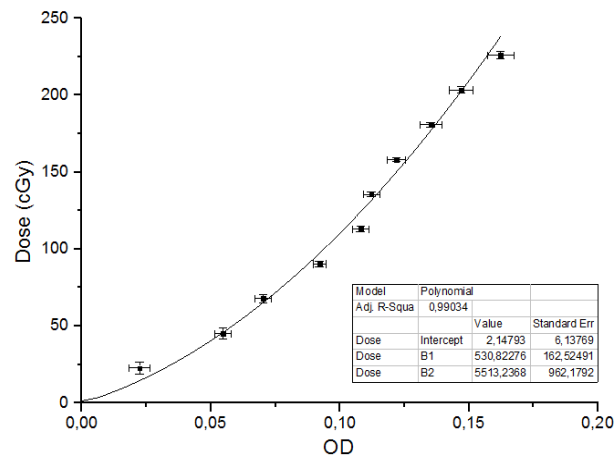
Para avaliar a incerteza cumulativa do experimento, foi considerada como fonte de incerteza a dose absorvida em um ponto do *phantom*. Isto é intrínseco à calibração da câmara de ionização, ao processo clínico de calibração do acelerador linear, ao posicionamento e aos parâmetros de irradiação, conforme descrito em (KHAN, 2003). Outra fonte de incerteza relacionou-se com as medidas de dose absorvida do filme. Esta fonte inclui o processo de calibração do filme radiocrômico, ajuste da curva de calibração, procedimento de digitalização e processamento de imagem e dados. Finalmente, a incerteza de repetibilidade das medidas também foi contabilizada.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Dose absorvida e correlação de densidade óptica

A curva de calibração foi ajustada matematicamente por um polinômio de segundo grau e o coeficiente de correlação obtido foi 0,9903.

Figura 17. Curva de calibração da dose absorvida (cGy) em função da densidade óptica.

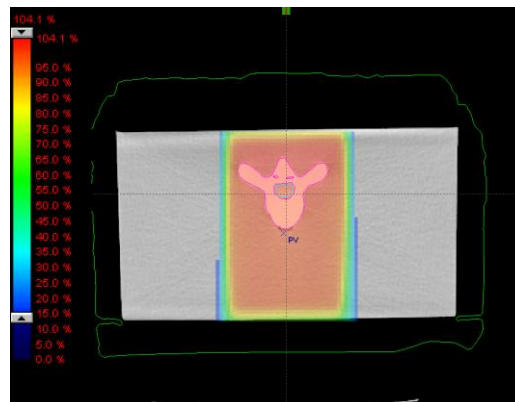


Fonte: Acervo do autor

3.3.2 Resultados distribuição espacial de dose e dose absorvida

A figura 18 retrata as curvas de isodoses em um plano axial do *phantom* de acordo com o planejamento de radioterapia. Informações dosimétricas sobre o planejamento são exibidas na tabela 3.

Figura 18. Distribuição de dose em plano axial do *Phantom*.



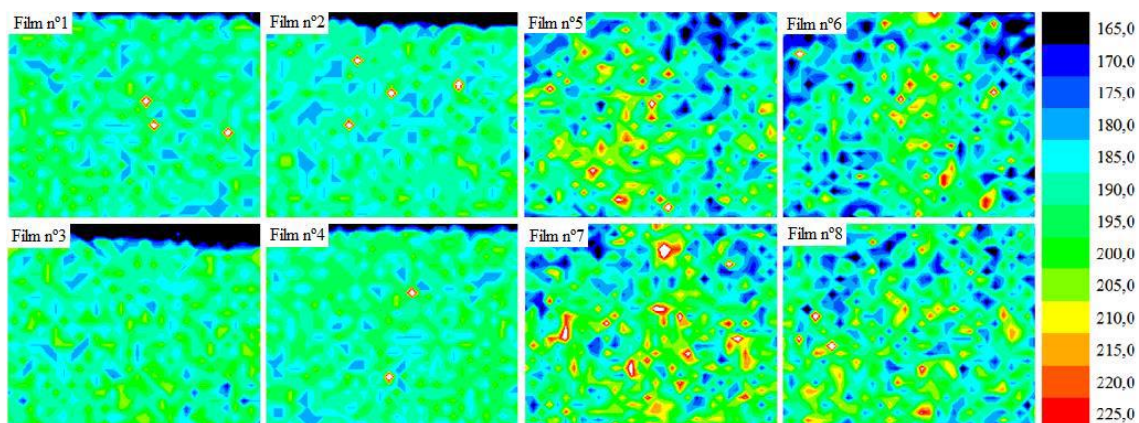
Fonte: Acervo do autor

Tabela 7. Dados dosimétricos estatísticos do TPS em cGy.

Estrutura	Dose média	Dose modal	Dose mediana	Dose mínima	Dose máxima
Vértebra	180,0	181,6	181,2	143,2	184,1
Medula	180,3	183,4	180,5	152,6	185,9

A Figura 19 apresenta a distribuição espacial de dose nos filmes radiocrômicos gerada pelos dados experimentais. A Tabela 8 mostra os dados estatísticos relevantes para a análise de inhomogeneidade dos filmes irradiados.

Figura 19. Distribuição dosimétrica espacial, em cGy, dos filmes EBT2 irradiados.



Fonte:Acervo do autor.

Tabela 8. Dados dosimétricos estatísticos dos filmes irradiados em cGy.

Filme	Dose média	Dose modal	Dose mediana	Dose mínima	Dose máxima
Filme 1	176	185	185	80	620
Filme 2	173	183	185	76	889
Filme 3	172	183	185	67	209
Filme 4	174	183	185	71	747
Filme 5	193	197	193	129	505
Filme 6	184	181	184	125	490
Filme 7	191	194	191	131	660
Filme 8	188	188	188	131	506

A Tabela 9 apresenta os dados do coeficiente médio de absorção em massa e *Stopping power* médio de colisão em massa para energia efetiva de 2,4 MeV para os materiais do objeto simulador. Aplicando esses valores na equação 17, é encontrado que $DSTB = 1.034DST$.

Tabela 9. Coeficiente médio de absorção em massa e *stopping power* médio de colisão em massa para os materiais do objeto simulador, osso e água, em uma energia efetiva de 2,4MeV.

Material	Coeficiente médio de absorção em massa ($\bar{\mu}_{en}/\rho$)	<i>Stopping power</i> médio de colisão em massa (\bar{S}/ρ)
Osso	2,283E-2	1,656E0
Água	2,444E-2	1,834E0

Adaptado de NIST(A) e NIST(B) (2014).

3.3.3 Avaliação de incertezas totais do experimento

A avaliação da incerteza dos filmes irradiados é apresentada na Tabela 10, que explicita as fontes, tipo, distribuição e valor de correspondência da incerteza, além do cumulativo.

Tabela 10. Incerteza total da dose absorvida no filme radiocrômico.

Fonte de incerteza	Tipo de incerteza	Distribuição	Incerteza padrão (%)
Dose entregue em um ponto	B	Retangular	5,2
Medidas da dose absorvida no filme	B	Retangular	4,2
Repetitividade dosimétrica	A	Normal	0,8
Cumulativa $U_c^a = 6,7\%$		^a 95% intervalo de confiança	

3.4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos pelo sistema de planejamento, Figura 18, exibiram uma distribuição de dose uniforme na região que incorpora o simulador de vértebras uma vez que não foi utilizado algoritmos com correção de inhomogeneidades e todo o conjunto foi considerado ter a mesma densidade eletrônica no TPS. A dose modal para a medula e vértebra foram 183,4 cGy e 181,6 cGy e concordam com a dose planejada. As doses máximas absorvidas na vértebra e medula espinhal foram, respectivamente, 103,3% e 102,3% da dose prescrita. A figura 19 mostra curvas de isodose nos filmes irradiados. Os filmes de 1 a 4 apresentam, também, uma distribuição de dose homogênea. Isto era

esperado uma vez que o planejamento de radioterapia foi realizado para gerar uma dose uniforme através do *phantom* e um meio homogêneo como a água não perturba a distribuição da dose absorvida. A região superior dos filmes contém uma área predominantemente caracterizada por baixas doses devido à região de desequilíbrio eletrônico. Observa-se também pontos isolados de doses elevadas em uma distribuição dosimétrica homogênea. O grau de flutuação das uniformidades microscópicas pode ser causado por muitos fatores, incluindo a estrutura óptica da camada ativa do filme, o tamanho de grãos do filme, defeitos em sua estrutura, ou fatores externos como arranhões, partículas de pó, impressões digitais e outros (AAPM TG 63, 1998; DAS, KHAN, 1989). As variações de uniformidade microscópicas causadas por esses fatores são muitas vezes uma função da resolução espacial do leitor. Uma experiência realizada por (BUTSON, 2003) mostrou que quanto maior a resolução da varredura mais significativa é o grau de não-uniformidade microscópica. Por conseguinte, estas regiões de doses elevadas são provavelmente devidas a defeitos na estrutura do filme e à maior resolução espacial do leitor de 300 dpi. Esses achados também foram relatados em (THOMPSON, 2013). No que se refere ao *setup* experimental do *phantom* de vértebras, os filmes numerados de 5 a 8, mostraram uma distribuição espacial de dose inhomogênea. Foi observado um aumento importante da dose na região contendo as vértebras. Na faixa de energia de megavoltagem, esse aumento da dose absorvida no tecido mole adjacente ao osso é principalmente devido retroespalhamento de elétrons produzidos nas interações (ATTIX, 1986). No entanto, devido ao alcance curto dos elétrons, esse efeito é limitado a alguns milímetros da região de inhomogeneidade. Os filmes 5 a 8 na figura 19 apresentam pontos significativos de altas doses superiores a 210 cGy na vizinhança imediata do osso e pontos randômicos com doses superiores a 225 cGy. Embora o efeito de retroespalhamento ocorra, não é possível atribuir pontos de dose muito elevadas à este fenômeno, uma vez que defeitos na estrutura do filme podem causar também um aumento de dose pontual. Outro efeito que pode contribuir com o aumento da dose, especificamente, nesse experimento é o fato de o filme estar inserido no interior da vértebra. Uma vez que a espessura do filme é pequena em comparação com o alcance dos elétrons produzidos no osso que a atravessam, ela pode ser considerada como uma cavidade de Bragg-Gray, contendo tecido de baixa densidade inserida em um meio de densidade elevada. Nestas condições, as interações de fótons na cavidade podem ser ignoradas e a ionização na cavidade é considerada inteiramente devido a elétrons provenientes do material circundante (KHAN, 2003; JHONS, CUNNINGHAM, 1980). Entretanto a distinção e a

contabilização desse efeito só é possível através de avaliações utilizando métodos computacionais estocásticos. Na análise teórica de inhomogeneidade, o valor de $(\bar{\mu}_{en}/\rho)$ para o simulador de osso na faixa de energia efetiva Compton de 2,4 MeV é ligeiramente menor do que para os tecidos moles, no entanto, valores de (\bar{S}/ρ) são maiores para os tecidos moles e a água, seu substituto experimental, em todas as energias porque contém maior número de elétrons por unidade de massa do que o osso (KHAN, 2003). Usando a equação 17, os efeitos combinados acima dão origem a uma dose absorvida 3,4% superior para o tecido mole inserido no *phantom* de vértebras que em um meio uniforme. Esse valor é pouco inferior ao aumento médio de 3,5% e 4,6% indicado pela dose modal dos filmes 5 a 8, respectivamente, na medula e vértebra em relação aos valores calculados pelo TPS. A avaliação das incertezas das medidas experimentais não é elementar devido ao grande número de variáveis envolvidas algumas das quais ainda necessitam serem submetidas a processos de normalização ou padronização (NOGUEIRA et al., 2014). Apesar da incerteza global de 6,7%, cada conjunto de filmes analisados, 1-4 e 5-8, apresentaram padrões semelhantes. A constância das características dosimétricas é representada pelo baixo desvio padrão da repetibilidade.

3.5 CONCLUSÃO

O trabalho abordou uma condição de irradiação apropriada para verificar a influência da inhomogeneidade do tecido ósseo. A dose absorvida pelo tecido mole adjacente ao osso, na radioterapia de megavoltagem, depende fortemente da fluência de elétrons secundários. Este último está relacionado com a qualidade da radiação, o coeficiente de absorção de energia média, em massa e o poder de freamento médio de colisão, em massa. Os resultados obtidos experimentalmente concordam com os resultados fornecidos pelo sistema de planejamento do tratamento no que se refere ao cálculo da dose absorvida para meios com densidade eletrônica uniforme. A diferença percentual entre a dose modal predita pelo TPS e a medida no filme foi de 1,0%. A análise dosimétrica dos filmes contendo a inhomogeneidade de tecido ósseo indicou um aumento médio da dose modal de 4,6% e 3,5% em relação ao previsto pelo TPS e obtido experimentalmente para irradiação em meio homogêneo. Apesar da diferença encontrada, esses resultados estão em concordância considerando a incerteza experimental total. Entretanto, foi evidente a perturbação do padrão de distribuição espacial da dose provocado pela presença da vértebra. Além disso doses pontuais superiores a 210 cGy

adjacentes ao osso foram frequentes nesses filmes e não foram relatados pelo TPS e pelos filmes inseridos na água. É necessário, porém, realizar a experiência com um maior número de interações de fótons com o filme, a fim de gerar dados estatísticos suficientes para caracterizar o comportamento e a distribuição da dose absorvida. As simulações experimentais utilizando phantoms antropomórficos desempenham um papel importante para acessar adequadamente as doses absorvidas em tecidos e compreender o efeito clínico desta distribuição de dose não homogênea.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, especialmente ao físico Hugo Leonardo Lemos; À Dra. Suely Epsztein Grynberg do Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN) que, gentilmente, disponibilizou as placas de água sólida; À Dra. Janine Toledo e Ms. Ireda Duarte pela confecção do *phantom* de vértebras. Esse trabalho teve auxílio do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) (REBRAT-SUS) e Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal (CAPES), Brasil.

CAPÍTULO 4 - TÉCNICA *FIELD-IN-FIELD* EM PLANEJAMENTOS BIDIMENSIONAIS PARA IRRADIAÇÃO DE CÉREBRO TOTAL

Resumo

A radioterapia constitui a modalidade clínica mais utilizada para tratar metástases cerebrais, tipo mais comum dos tumores secundários provenientes de mama, pulmão e melanomas como origem primária. Os protocolos frequentemente utilizam doses diárias elevadas e, dependendo da técnica de irradiação empregada há elevada probabilidade de complicações em tecidos saudáveis. Com o propósito de minimizar os efeitos adversos, é importante a interpretação dosimétrica do planejamento radioterápico tridimensional por meio de imagens tomográficas ou, no caso de simulações 2D, pelo emprego de técnicas que otimizam a distribuição de dose aumentando a homogeneidade. O estudo objetivou comparar o planejamento 2D e o conformacional 3D para a irradiação total de cérebro em uma condição individual equivalente e avaliar a evolução desses planejamentos através da técnica *field in field*. A metodologia consistiu em simular o planejamento bidimensional, reproduzi-lo em um conjunto de imagens tomográficas e compará-lo com o plano conformacional, tanto para técnica de dois campos quanto para a de quatro campos *field in field*. Os resultados mostraram que não há diferenças significativas entre planejamentos 2D e 3D para irradiação de cérebro total, e que a técnica *field in field* melhorou sensivelmente a distribuição de dose no volume cerebral comparada à técnica de dois campos para a situação proposta. Concluiu-se que um plano bidimensional de quatro campos *field in field* foi viável na irradiação de cérebro total no tratamento de metástases cerebrais da situação proposta.

Palavras-chave: radioterapia; cérebro total; *field-in-field*.

Abstract

Radiotherapy is the most used clinical method used for brain metastases treatment, the most frequent secondary tumors provided by breast, lung and melanomas as primary origin. The protocols often use high daily doses and, depending on the irradiation technique there is high probability of complications often use high daily doses and, depending on the irradiation technique there is high probability of complications in health tissues. In order to minimize adverse effects, it is important the dosimetric analysis of

three-dimensional radiotherapy planning through tomographic images or, concerning to the 2D simulations, by the application of techniques that optimize dose distribution by increasing the homogeneity. The study aimed to compare the 2D and 3D conformal planning for total brain irradiation in a individual equivalent situation and evaluate the progress of these plannings applying the field in field technique. The methodology consisted of simulating a two-dimensional planning, reproduce it on a set of tomographic images and compare it with the conformal plan for two fields and four fields (field in field). The results showed no significant difference between 2D and 3D planning for whole brain irradiation, and the field in field technique significantly improved the dose distribution in brain volume compared with two fields for the proposal situation. As conclusion, the two-dimensional plane for the four fields described was viable for whole brain irradiation in the treatment of brain metastases at the proposal situation.

Keywords: radiotherapy; whole brain; field-in-field.

4.1 INTRODUÇÃO

Metástases cerebrais são as lesões cancerosas malignas mais frequentes do sistema nervoso central. Os cânceres primários mais comuns associados a essas metástases são os de pulmão, mama e melanomas com incidência respectiva variando de 40% a 50%, 15% a 25% e 5% a 20%, respectivamente (RAJAN, ABREY, 2009; GAZIT et al., 2014; KHAN, 2007). As metástases cerebrais ocorrem, predominantemente, por circulação sanguínea arterial ou venosa e se distribuem proporcionalmente ao fluxo hematogênico no cérebro observando maior incidência nos lobos parietal e frontal (DELATTRE et al., 1988). Cerca de 80% das lesões ocorrem nos hemisférios cerebrais, 15% no cerebelo e 5% no tronco cerebral (SANTOS et al., 2001). As metástases podem ser solitárias ou se manifestar em múltiplos focos. Series clínicas de diagnóstico por imagem mostraram que 60% a 70% de pacientes com metástases cerebrais possuem múltiplas lesões (LEVITT et al., 2006) sendo que o melanoma é o tipo de tumor primário mais propenso a originar múltiplas metástases. Os sintomas característicos desses tumores são dores de cabeça, confusão mental e paresia focal, acometendo, aproximadamente, 33% a 50% dos pacientes. Os doentes podem apresentar, também, convulsões e ataxia de marcha (POSNER, CHERNIK, 1978).

As modalidades clínicas, disponíveis atualmente para o tratamento de metástases cerebrais, incluem neurocirurgia, radioterapia e, em alguns casos, quimioterapia. A aplicação de múltiplas modalidades em distintas combinações também constitui uma abordagem comum (SADZIKOWSKA et al., 2015). Observa-se que a radioterapia permanece como a modalidade clínica preferencial para tratar uma ou múltiplas lesões neoplásicas cerebrais podendo ser usada de forma terapêutica, profilática ou, usualmente, paliativa (KHAN, 2007). Nesse último caso a radioterapia tem sido considerada importante na melhora da qualidade de vida e estabilização das funções neurocognitivas (KHAN, 2007; LEVITT et al., 2006). Devido ao fato da maioria dos pacientes com metástases cerebrais possuírem múltiplas lesões, a radioterapia de cérebro total utilizando técnicas bidimensionais (2D) ou tridimensionais (3D) representam as modalidades de tratamento mais aplicadas (LEVITT et al., 2006). Ambas as técnicas podem ser conformacionais, ou seja, diversas geometria de campos, arranjos de feixe e proteções podem ser aplicadas para considerar a posição do volume alvo em relação aos órgãos sadios adjacentes. Essencialmente, a radioterapia 2D tem como principal característica a delimitação do local de tratamento por meio de imagens de raios x ortogonais baseado na localização anatômica de estruturas ósseas. Os algoritmos de cálculo presentes nos sistemas de planejamento de tratamento (TPS) para radioterapia 2D utilizam formalismo e dados triviais considerando o corpo humano homogêneo e constituído de água. Incluem-se correções de contorno, obliquidade de campo, modificadores de feixe e, em alguns casos, correções simples de inhomogeneidade de tecidos em que um fator é aplicado para considerar diferenças nas densidades comparativamente à água (LEVITT et al., 2006; KHAN, 2003).

Avanços tecnológicos no campo de diagnóstico por imagens permitiram o desenvolvimento de sistemas de planejamento de tratamento que passaram a utilizar imagens de tomografia computadorizada (TC) para representar, volumetricamente, o local de tratamento e a distribuição da dose absorvida. Também foi possível obter informações da densidade eletrônica dos tecidos associadas a números de TC e incorporá-las em algoritmos de cálculo que consideravam de forma mais correta os processos físicos de transferência de energia para o meio (HALPERIN et al., 2007). Em adição, a radioterapia 3D possibilitou a avaliação quantitativa do planejamento através da geração de histogramas dose versus volume (DVH) que permitem inferir a porcentagem do volume do tumor, que recebe a isodose de prescrição mínima, e avaliar as probabilidades de complicação do tecido normal dos órgãos de risco, segundo *constraints* adotados.

Outras técnicas de irradiação modernas também são aplicadas no tratamento de metástases cerebrais. A radiocirurgia estereotóxica tridimensional possibilita a deposição precisa de altas doses com elevado gradiente protegendo o tecido saudável circundante. Essa abordagem é utilizada para controlar tumores inacessíveis cirurgicamente devido à profundidade ou proximidade a órgãos de risco, e também recidivas após a irradiação total do cérebro. Entretanto, a técnica é limitada pelo número e tamanho da lesão, sendo que alguns protocolos mantêm limites de tamanho até 3 cm de diâmetro e não mais do que três focos de metástases (KHAN, 2007; CAIRNCROSS et al., 1980). Uma infinidade de protocolos de tratamento foram avaliados em ensaios clínicos prospectivos randomizados de fase III, em pacientes com múltiplas lesões cerebrais submetidos à irradiação de cérebro total (CBR, 2016). Dos diversos esquemas de fracionamento, 30 Gy liberados em 10 frações é o protocolo usual (KURTZ et al., 1981). Doses acima de 30 Gy não aumentam a sobrevida ou controle local de pacientes com múltiplas metástases e frações diárias superiores a 3 Gy podem aumentar o risco de toxicidade (RADES et al., 2007). Profilaticamente, a irradiação de cérebro total é utilizada para diminuir a incidência de metástases em indivíduos precocemente diagnosticados com câncer de pulmão de pequenas células ou leucemia linfoblástica aguda. Na literatura, encontram-se avaliações de níveis distintos de doses totais de radioterapia na profilaxia das metástases cerebrais (MAGALHÃES, 2010). Há consenso que, na radioterapia cerebral profilática, doses elevadas associam-se a uma menor probabilidade de incidência de metástases cerebrais; no entanto, este benefício pouco influenciou no aumento da sobrevida, mas induziu um aumento de toxicidade tardia (AUPÉRIN et al., 1999). A maioria dos protocolos de radioterapia profilática adotam doses que variam de 30 a 40Gy, com fracionamento menor ou igual a 2Gy/dia (CARVALHO, 2002).

Os mecanismos de dano cerebral provocados pela radioterapia são complexos e multifatoriais, porém, altamente dependentes da dose total, do fracionamento utilizado e da técnica de tratamento. Classicamente são descritos como devidos à lesão na microvasculatura e a diminuição da população de células gliais (LEITE et al., 2015). A irradiação cerebral altera o microambiente de células do sistema nervoso central e causa neuro-inflamação, que afeta substancialmente a neurogênese e provocam lesões específicas em células-tronco (KHAN, 2007; AUPÉRIN et al., 1999). Para frações de altas doses (≥ 3 Gy), utilizadas terapeuticamente, ocorre encefalopatia aguda em mais de 50% dos indivíduos (MAGALHÃES, 2010). Os pacientes apresentam especialmente

declínio da memória anterógrada e perda da coordenação de movimentos finos, além de inflamações cutâneas e perda de cabelo (LEITE et al., 2015).

Para minimizar a probabilidade de ocorrência de complicações em tecidos saudáveis, justifica-se o emprego do planejamento conformacional 3D através da reconstituição tridimensional da anatomia do paciente para avaliar e melhorar a distribuição espacial da dose absorvida; ou, em planejamentos 2D, o emprego de técnicas de diminuição de heterogeneidade de dose que reduzem os efeitos adversos da radioterapia. A tabela de procedimentos atual do SUS não prevê o pagamento de radioterapia conformacional 3D para irradiação de cérebro total em metástases cerebrais. Limita-se apenas ao pagamento de planejamento com simulador, ou de acordo com a nova descrição, planejamentos complexos (BRASIL, 2008).

Em planejamentos 2D simulados, utilizam-se, tipicamente dois campos laterais paralelos e opostos para a irradiação de cérebro total. Um *setup* clínico padrão usa campos retangulares com o colimador angulado de forma que a borda inferior do campo situe abaixo de uma linha desenhada da glabella do osso frontal ao processo mastoide do osso temporal. As demais arestas do campo devem ultrapassar os limites do crânio (LEVITT et al., 2006). Devido à curvatura do crânio, haverá regiões de altas doses nas extremidades dos ossos frontal, occipital e superior do parietal e essa heterogeneidade é aumentada para fótons de baixa energia podendo gerar efeitos adversos. O uso de campos *field-in-field* é uma técnica alternativa aos campos paralelos e opostos convencionais e consiste na adição de outros campos com menor tamanho e peso, a fim de modular de forma simples, a intensidade da radiação e homogeneizar a distribuição de dose. Dessa forma a probabilidade de complicações é reduzida e um tratamento de qualidade superior pode ser conseguido.

Nesse contexto, o trabalho propõe: i) avaliar, para *setups* padrões, a diferença dosimétrica das modalidades de planejamento 2D e conformacional 3D; ii) comparar os planejamentos 2D *field-in-field* e conformacional 3D *field-in-field* por meio da distribuição espacial de isodoses, do DVH e de índices de conformidade; e, iii) avaliar a influência de correção de inhomogeneidades de tecidos no cálculo da dose absorvida entre planejamento bidimensionais e tridimensionais.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Planejamentos de irradiação de cérebro total com o emprego de dois campos

O planejamento bidimensional iniciou-se com a aquisição do contorno do crânio de um paciente em um plano axial contendo referências fiduciais utilizando uma régua flexível. As medidas antropométricas foram registradas e o desenho do contorno digitalizado para ser usado no cálculo da distribuição de dose pelo sistema de planejamento CAT3D da Mevis informática médica (MEVIS, 2016). Foram definidos, segundo protocolo padrão, dois campos laterais paralelos e opostos, sem blocos de proteção e técnica isocêntrica. A dimensão do campo 17,0 cm x 14,5 cm e angulação do colimador de 50° foram obtidas através de visualização anatômica de radiografia lateral do crânio realizado no acelerador Varian Clinac CL-4 (número de série 287) de energia 4 MV, utilizado também como simulador. O cálculo da dose absorvida foi realizado com o algoritmo *collapsed cones convolution* sem correção de inhomogeneidade.

O mesmo paciente foi submetido a uma TC de crânio com 76 cortes axiais separados por 3 mm de distância, mantendo as mesmas referências fiduciais demarcadas na simulação 2D. As imagens tomográficas foram inseridas no sistema de planejamento CAT3D e parametrizações idênticas às descritas acima, incluindo o algoritmo de cálculo, foram aplicadas, com o intuito de visualizar tridimensionalmente o que foi proposto no planejamento 2D. Logo o chamado “planejamento 3D” nesse trabalho representou simplesmente a reprodução tridimensional de um planejamento com conceitos bidimensionais.

Já o planejamento conformacional 3D (C3D) foi elaborado utilizando o mesmo isocentro dos anteriores, porem com dimensões de campo e quadrado equivalente diferentes devido à adição de blocos de colimação. Os blocos foram conformados utilizando o recurso *auto shield* do CAT3D com expansão isotrópica em relação ao PTV de 0,5 cm. Nesse plano utilizou-se o algoritmo *collapsed cones convolution* com correção de inhomogeneidade para avaliar de fato a influência das densidades físicas e eletrônicas presentes nos tecidos humanos.

A tabela 11 exhibe o resumo dos protocolos dos planejamentos descritos nessa metodologia para o Planejamento 2D, sua reprodução tridimensional, ou seja, o Planejamento 3D e o Planejamento conformacional 3D. Na tabela, QE é a sigla para quadrado equivalente; SSD é a abreviação de *source skin distance* ou do português distância fonte pele e UM é unidade monitora.

Tabela 11. Protocolos dos planejamentos de 2 campos

Parâmetros	Planejamento 2D		Planejamento 3D		Planejamento conformacional 3D	
	LD1	LE1	LD1	LE1	LD1	LE1
X (cm)	17,0	17,0	17,0	17,0	19,4	19,4
Y (cm)	14,5	14,5	14,5	14,5	16,6	16,6
QE (cm²)	15,7	15,7	15,7	15,7	15,0	15,0
Gantry	270°	90°	270°	90°	270°	90°
Colimador	50°	310°	50°	310°	50°	310°
Mesa	0°	0°	0°	0°	0°	0°
Filtro	-	-	-	-	-	-
Peso	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Proteção	-	-	-	-	Sim	Sim
SSD (cm)	72,1	72,1	71,9	72,0	71,9	72,0
UM	172	172	173	173	181	181

4.2.2 Planejamento otimizado de irradiação de cérebro total usando 4 campos: técnica *field-in-field*.

O mesmo contorno axial adquirido na simulação bidimensional do item 4.2.1 foi utilizado para realizar o Planejamento 2D *field-in-field*. Entretanto, ao invés de, executar o plano somente com dois campos paralelos e opostos de 17,0 cm x 14,5 cm, foram adicionados outros dois campos laterais, também, paralelos e opostos, com dimensão reduzida 4,0 cm x 6,0 cm, e pesos de 10%. As escolhas das dimensões e pesos dos subcampos foram feitas conforme análise de curvas de isodose que minimizavam pontos superiores a 107% mantendo ainda 100% da dose prescrita no isocentro do plano. A dimensão “X” do campo foi feita a partir da interpretação dessas curvas no plano axial da imagem bidimensional. Devido à impossibilidade de avaliar a dose no volume, a escolha do tamanho “Y” do campo foi estimada considerando o raio x lateral do planejamento de forma que a dimensão do campo fosse tal que situasse distante das bordas do crânio evitando, assim, possíveis doses elevadas nessas extremidades.

As mesmas parametrizações citadas foram inseridas nas imagens tomográficas do Planejamento 3D *field-in-field* e acabaram mostrando-se adequadas. Novamente, a intenção foi reproduzir o planejamento bidimensional em imagens 3D afim de permitir a avaliação quantitativa do plano. O cálculo realizado não considerou a correção de inhomogeneidades de tecidos.

O planejamento conformacional 3D *field-in-field* utilizou nos campos de maior dimensão os mesmos blocos de colimação obtidos pela função *auto shield* descritos no item 4.2.1. A conformação dos subcampos foi realizada com a função *draw shield* em que os blocos de colimação foram desenhados manualmente protegendo as regiões contendo curvas de isodoses com altos valores. Devido à possibilidade de avaliação da dose em todo o volume do crânio, o peso de 10% atribuídos aos subcampos e conformações particulares e irregulares minimizaram pontos de dose elevada e mantiveram 100% da dose prescrita no isocentro. O mesmo número de campos foi mantido para fins de comparação com os demais planejamentos. As distribuições de isodoses e os cálculos das unidades monitoras foram gerados pelo *collapsed cones* do CAT3D com correção de inhomogeneidades.

Tabela 12. Protocolos dos planejamentos de 4 campos *field-in-field*.

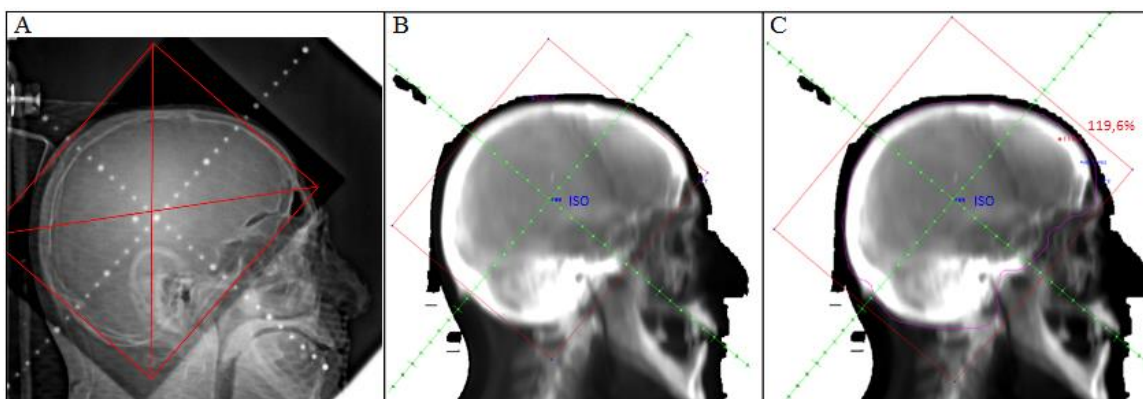
Parâmetros	Planeiamento 2D				Planejamento 3D				Planejamento conformacional 3D			
	LD1	LD2	LE1	LE2	LD1	LD2	LE1	LE2	LD1	LD2	LE1	LE2
X (cm)	17,0	4,0	17,0	4,0	17,0	4,0	17,0	4,0	19,4	15,4	19,4	15,4
Y (cm)	14,5	6,0	14,5	6,0	14,5	6,0	14,5	6,0	16,6	14,4	16,6	14,4
Q.E.(cm²)	15,7	4,8	15,7	4,8	15,7	4,8	15,7	4,8	15,0	4,9	15,0	4,9
Gantry	270°	270°	90°	90°	270°	270°	90°	90°	270°	270°	90°	90°
Colimador	50°	50°	310°	310°	50°	50°	310°	310°	50°	50°	310°	310°
Mesa	0°	0°	0°	0°	0°	0°	0°	0°	0°	0°	0°	0°
Filtro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peso	0.45	0.05	0.45	0.05	0.45	0.05	0.45	0.05	0.45	0.05	0.45	0.05
Proteção	-	-	-	-	-	-	-	-	Sim	Sim	Sim	Sim
SSD (cm)	72,1	72,1	72,1	72,1	71,9	71,9	72,0	72,0	71,9	71,9	72,0	72,0
UM	155	21	155	21	156	21	156	21	164	21	163	21

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1 Planejamento de irradiação de cérebro total com o emprego de dois campos.

A tabela 11 resumizou os dados dos planejamentos utilizando dois campos. O planejamento 2D foi devidamente reproduzido em 3D, evidenciado pela similaridade dos dados, diferindo minimamente apenas no SSD em $-0,2$ cm (LD1) e $+0,1$ cm (LE1) e no cálculo da unidade monitora que foi $0,6\%$ superior. Se comparado ao planejamento conformacional 3D verifica-se, obviamente, diferenças no tamanho de campo e no campo quadrado equivalente e, aliado à aplicação de correções de inhomogeneidade de tecidos, foi gerado diferenças de $4,5\%$ no cálculo da unidade monitora. A figura 20 apresenta o *beam's eye view* do campo Lateral Direito 1 (LD1) para o planejamento 2D, planejamento 3D e conformacional 3D.

Figura 20: *Beam's eye view* dos campos LD1 do planejamento 2D (A), planejamento 3D (B) e conformacional 3D (C) onde estão indicados HOT POI-ponto quente e ISO-ponto do isocentro.



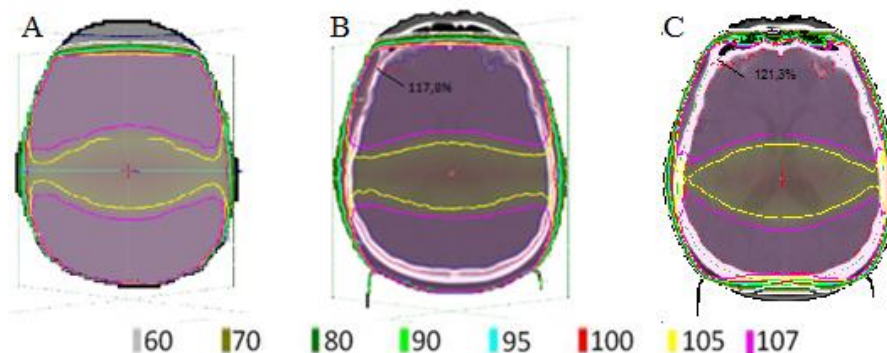
Fonte: Acervo do autor.

A distribuição espacial das isodoses no plano axial que contém o isocentro (ISO), geradas no planejamento 2D, apresentou isocurvas com topologia equivalente às exibidas no planejamento 3D, conforme esperado, e às exibidas no conformacional 3D, figura 21. Graficamente observou-se regiões de doses superiores a 107% da dose prescrita em um grande volume do cérebro e doses pontuais muito elevadas nas extremidades dos ossos. Dados quantitativos do histograma dose x volume do planejamento 2D (reproduzido pelo planejamento 3D) e do conformacional 3D mostraram doses pontuais máximas no volume alvo planejado (PTV) de 120% e 122% , respectivamente, enquanto que as doses mínimas encontradas no PTV foram, na mesma ordem, 61% e 87% . A dose mais provável

no PTV para os dois planejamentos foi de 112% da dose prescrita, tabela 13. Apesar da grande inomogeneidade, os histogramas dose volume, figuras 22A e 22B, indicaram cobertura adequada do volume alvo planejado excedendo o parâmetro mínimo $V95\% \geq 95\%$ (ICRU 62, 1999), ou seja, 95% ou mais do volume do órgão está recebendo 95% da dose. A qualidade do plano também pode ser avaliada pelo índice de conformidade (IC) que representa a relação entre um volume coberto por uma isodose de referência, adotado nesse trabalho como a isodose de 95%, e o volume alvo. O planejamento 3D de 2 campos apresentou um $IC = 1,43$ e o conformacional 3D teve um $IC = 1,31$. Quanto mais próximo esse valor é da unidade mais perfeitamente a isodose de referência conforma o volume alvo. Era esperado, portanto, que um planejamento conformacional apresentasse um melhor índice de conformidade.

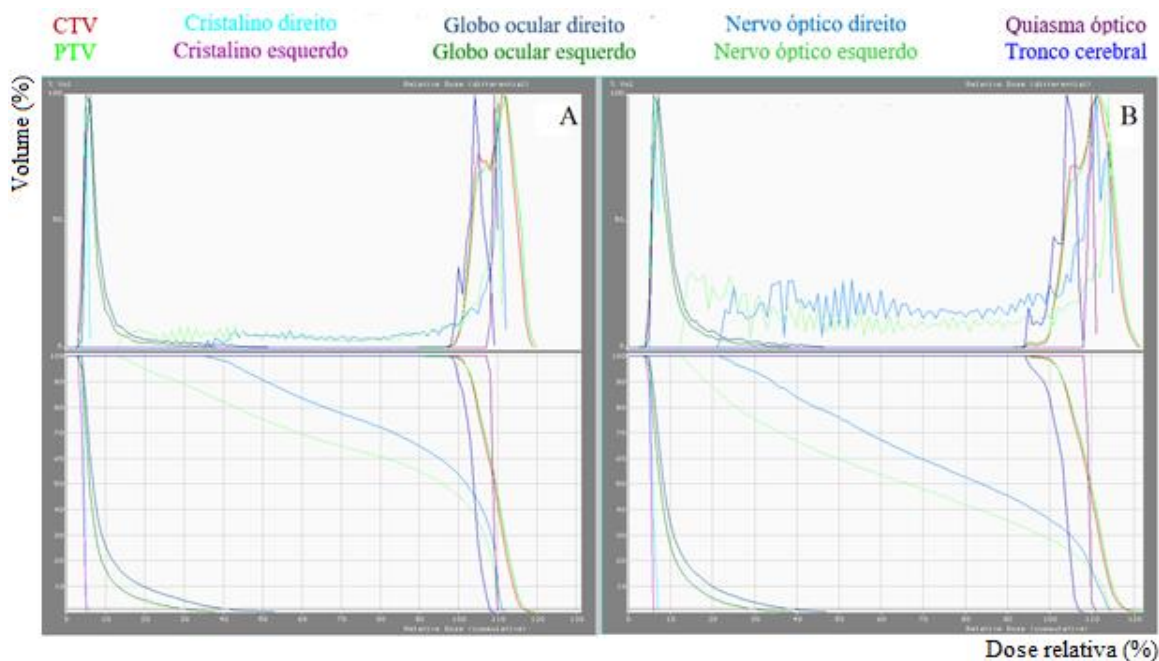
As doses avaliadas para órgãos de risco foram os valores pontuais máximos por se tratarem de órgãos em série. Os valores obtidos foram similares, diferindo em maior magnitude apenas na dose máxima absorvida pelo globo ocular, que foi menor no planejamento conformacional 3D. Para valores típicos de irradiação de cérebro total (30 Gy) o cristalino é o ROI de maior preocupação. Os cristalinos direito e esquerdo receberam doses máximas de 1,8 Gy e 1,5 Gy, em ambos os planos, valores abaixo dos limites de restrição.

Figura 21: Curvas de isodose no plano axial contendo o isocentro dos planejamento 2D (A), planejamento 3D (B) e conformacional 3D (C) de 2 campos.



Fonte: Acervo do autor.

Figura 22: Histograma dose volume dos planejamento. 3D (A) e conformacional 3D (B) de 2 campos.



Fonte: Acervo do autor

Tabela 13: Relação de volumes em mm³ e valor de porcentagem da dose mínima, máxima, modal e média dos volumes alvo e OARs para planejamento com dois campos.

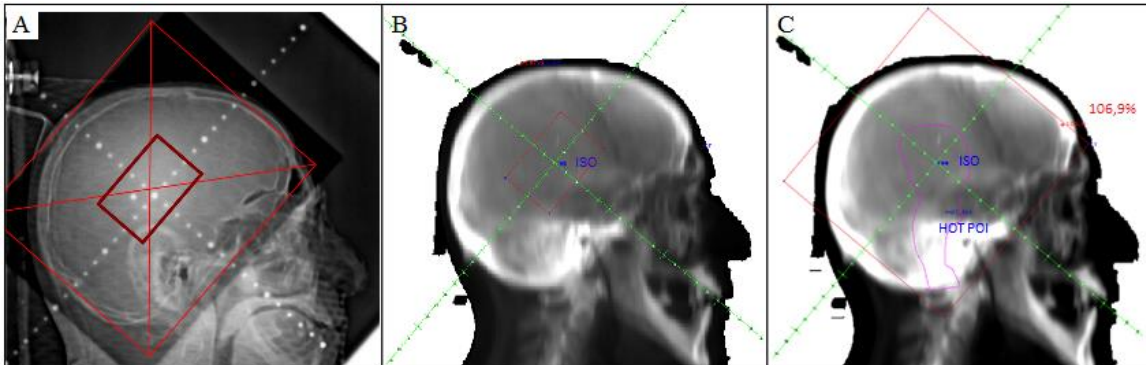
Nome	Volume	Dose mínima		Dose máxima		Dose modal		Dose média	
		3D	C3D	3D	C3D	3D	C3D	3D	C3D
Técnica		3D	C3D	3D	C3D	3D	C3D	3D	C3D
CTV	1359,0	92	93	119	121	111	111	109,2	109,5
PTV	1702,2	61	87	120	122	112	112	109,6	109,9
Cristalino direito	0,2	4	6	6	7	5	6	5,1	6,3
Cristalino esquerdo	0,2	4	5	5	6	5	6	4,7	5,9
Globo ocular direito	7,7	3	5	52	47	6	7	10,2	11,4
Globo ocular esquerdo	8,7	4	2	38	39	5	6	8,1	9,7
Nervo óptico direito	0,6	35	22	112	115	110	111	90,9	78,4
Nervo óptico esquerdo	0,6	14	13	111	115	110	114	80,8	66,6
Quiasma óptico	1,7	108	109	110	111	109	110	109	109,8
Tronco cerebral	25,5	98	95	109	108	104	104	104	103,2
Isodose de 95% - 3D	2429,7								
Isodose de 95% - C3D	2225,7								

4.3.2 Planejamento otimizado de irradiação de cérebro total usando 4 campos: técnica *field-in-field*.

A fim de homogeneizar a distribuição de dose no plano axial do planejamento 2D e no volume alvo do planejamento 3D e conformacional 3D foram adicionados subcampos com dimensões e pesos menores, segundo descrito na tabela 12. A reprodução tridimensional do planejamento 2D foi satisfatória apresentando apenas diferenças no SSD e no cálculo da unidade monitora, variações na ordem de 0,6% e, somente para o campo de maior dimensão. Diferentemente do planejamento 2D e sua reprodução 3D, em que o crânio foi considerado homogêneo e com densidade igual à da água, a correção de inhomogeneidade aplicada no plano conformacional 3D considera as diferenças de densidade eletrônica e física dos tecidos constituintes, logo o processo de deposição de dose é alterado influenciando a distribuição espacial de dose e cálculo da unidade monitora. Relativo ao planejamento conformacional 3D, o campo de dimensão maior produziu diferenças no cálculo de aproximadamente 5% em relação aos demais planejamentos, que pode ser atribuído à aplicação de correção para inhomogeneidades e, em uma menor parcela à diferença no campo quadrado equivalente. Já os subcampos assumiram formas irregulares e personalizadas, reproduzindo um campo Q.E. quase idêntico aos demais planejamentos. No entanto, devido ao baixo peso do campo, isso não resultou em uma diferença no cálculo da UM mesmo aplicando a correção de inhomogeneidade.

A disposição dos pesos entre os campos maiores e os subcampos é dependente da energia do acelerador, número de campos, dimensão, orientação e geometria dos campos, além da anatomia da região irradiada (KHAN, 2003). No caso estudado em que todas as variáveis foram mantidas fixas para fins de comparação, em um acelerador de 4MV a distribuição ótima das isodoses foi conseguida atribuindo 10% de peso para os campos internos. A figura 23 mostra o *beam's eye view* desses campos, nomeados Lateral Direito 2 (LD2), nos planejamentos 2D, 3D e C3D.

Figura 23: Beam's eye view dos campos LD2 do planejamento 2D (A), planejamento 3D (B) e conformacional 3D (C) onde estão indicados HOT POI-ponto quente e ISO-ponto do isocentro.

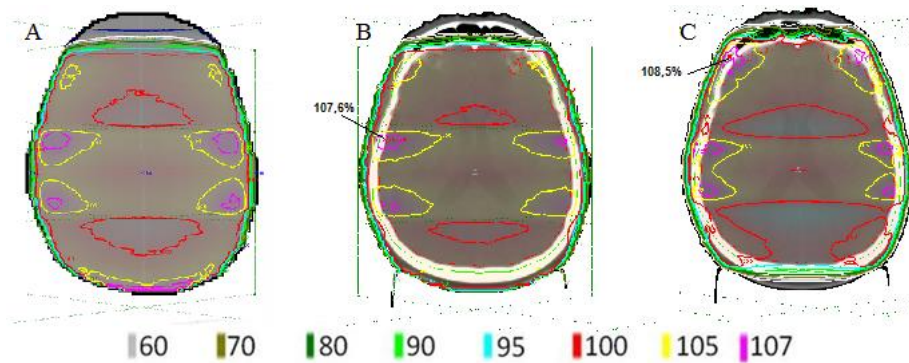


Fonte: Acervo do autor.

A análise da distribuição das isodoses na imagem axial contendo o isocentro no raio central do campo mostrou semelhanças na topologia das isocurvas referentes aos planos 2D e sua reprodução 3D com 4 campos. O último, por sua vez, apresentou um número menor de ilhas de isodoses de 107% comparados ao conformacional 3D (figuras 24A e 24B), no entanto isso não foi observado em todo o volume. Em outros planos axiais que aqui não estão representados observou-se isodoses de valores superiores e uma região importante de subdosagem (90%) na região da fossa craniana no planejamento 3D comparado ao C3D.

Segundo o histograma dose volume da reprodução 3D da simulação bidimensional, a dose mais provável no PTV foi de 102% e, 95% da dose foi absorvida em 95% do volume, adequando-se ao limite mínimo considerado aceitável no planejamento, embora a dose pontual mínima encontrada tenha sido de 55%. O índice de conformidade para a isodose de referência de 95% foi 1,28. O planejamento conformacional de 4 campos foi mais homogêneo com variação de 112% a 81% da dose prescrita. 95% da dose foi absorvida por 99% do volume e a dose modal foi de 102% no PTV. O IC desse planejamento foi igual a 1,2, ou seja, indicou que a isodose de interesse conformou mais adequadamente o volume alvo. Em ambos os planos as doses máximas absorvidas pelos órgãos de risco foram similares, com diferenças sutis nos globos oculares direito e esquerdo. A relação dose volume ou dose máxima em todos os órgãos de risco mantiveram-se abaixo do limite de tolerância, figuras 25A e 25B.

Figura 24: Curvas de isodose no plano axial contendo o isocentro dos planejamento 2D (A), planejamento 3D (B) e conformacional 3D (C) de 4 campos *field-in-field*.



Fonte: Acervo do autor.

Figura 25: Histograma dose volume dos planejamento 3D(A) e conformacional 3D (B) de 4 campos *field-in-field*.

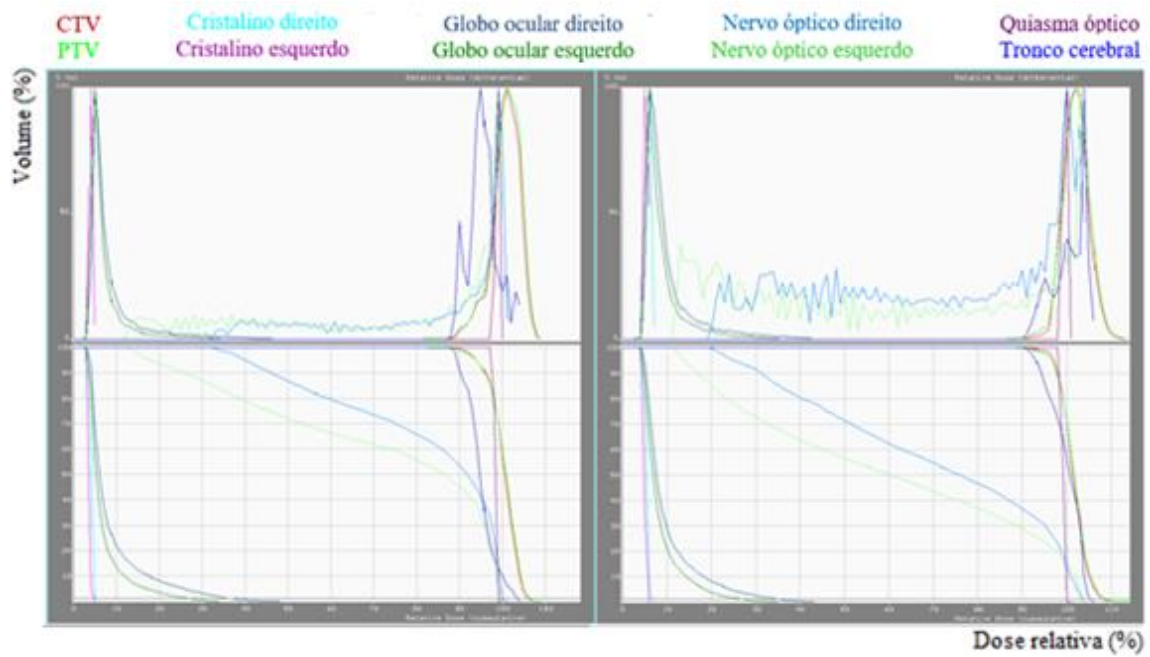


Tabela 14: Relação de volumes em mm³ e valor de porcentagem da dose mínima, máxima, modal e média dos volumes alvo e OARs para planejamento com quatro campos *field-in-field*.

Nome	Volume	Dose mínima		Dose máxima		Dose modal		Dose média	
		3D	C3D	3D	C3D	3D	C3D	3D	C3D
Técnica									
CTV	1359,0	83	85	109	113	101	102	100,8	102
PTV	1702,2	55	79	109	114	101	102	100,8	102,1
Cristalino direito	0,2	4	5	5	7	5	6	4,6	5,8
Cristalino esquerdo	0,2	4	5	5	6	4	5	4,1	5,3
Globo ocular direito	7,7	4	4	48	43	5	6	9,2	10,4
Globo ocular esquerdo	8,7	2	2	34	35	5	6	7,3	8,8
Nervo óptico direito	0,6	32	20	101	104	99	100	82,1	71
Nervo óptico esquerdo	0,6	12	12	100	104	99	103	72,3	60,4
Quiasma óptico	1,7	98	99	100	101	99	100	98,8	99,6
Tronco cerebral	25,5	88	90	104	106	95	104	95,5	100,5
Isodose de 95% - 3D	2172,2								
Isodose de 95% - C3D	2042,7								

Na irradiação de cérebro total a interpretação do histograma dose volume e a interpretação gráfica da distribuição espacial de dose indicaram superioridade, mas sem exibir vantagem significativa, do planejamento conformacional 3D sobre o planejamento 2D, independente de se utilizar a técnica de dois campos ou quatro campos *field-in-field*. A relação dose-volume no PTV, em todos os planos alcançaram a restrição mínima de $V_{95\%} \geq 95\%$ considerada aceitável para o tratamento em radioterapia. Além disso, as curvas de isodose, assim como as doses absorvidas pelos órgãos de risco foram similares nessas intercomparações. Deve-se ressaltar, porém, que no planejamento bidimensional, reproduzido em 3D, o valor do índice de conformidade foi superior à unidade e superior ao do C3D, significando que um maior volume do crânio além do volume alvo, foi irradiado.

Em relação às técnicas de irradiação de cérebro total de dois campos e de quatro campos *field-in-field*, percebe-se que, embora a técnica de quatro campos não tenha reduzido substancialmente a heterogeneidade da dose, avaliada pela diferença da dose máxima e mínima, ela otimizou a distribuição dosimétrica, reduzindo o volume que recebe isodoses elevadas, acima de 107%, figuras 21B e 24B. Salienta-se, contudo, que na técnica *field-in-field* o subcampo deve estar localizado na parte central do cérebro e as

bordas desse campo devem estar distantes das extremidades ósseas do crânio, como mostra a figura 23A, para que não haja soma das contribuições dos 4 campos e anule o efeito de modulação da intensidade do feixe.

O índice de conformidade avaliado para os planejamentos 3D ou C3D foram mais próximos de 1 para a técnica *field-in-field*, indicativo de melhor qualidade do plano. A dose mais frequente absorvida no volume foi reduzida de 109,6% para 100,8% na reprodução do plano 2D, sem comprometimento da relação dose volume no cérebro que se manteve no limite da restrição $V95\% \geq 95\%$, conforme descrito nos histogramas dose volume, figuras 22A e 25A. O ICRU 62 sugere que a variação de dose dentro do PTV deva estar restrita entre 95% e 107% da dose prescrita, porém, reitera que para casos paliativos pode-se aceitar um maior grau de heterogeneidade da dose. Pequenos volumes recebendo isodoses de 107% e doses pontuais de 110% gerados pela técnica de 4 campos não aumentam de forma importante a toxicidade do paciente submetido à irradiação de cérebro total. No entanto, um volume considerável do cérebro recebendo altos valores de dose, encontrados para a técnica de dois campos, pode aumentar a probabilidade de encefalopatia, declínio neuromotor e perda da memória. Isodoses próximas a 120% nas extremidades do crânio podem provocar inflamações na pele e perda de cabelo. Ademais, o histograma dose volume mostrou que a dose absorvida em todos os órgãos de risco foram superiores no planejamento com dois campos, conforme mostram as tabelas 13 e 14.

O sistema único de saúde (BRASIL, 2008) não contempla o pagamento de tomografias computadorizadas para metástases cerebrais e, de acordo com os resultados encontrados, não há justificativa clínica ou da física médica que indique um benefício considerável da técnica conformacional 3D nos casos de irradiação de cérebro total para tratamentos paliativos. No entanto, para casos profiláticos ou curativos, a radioterapia 3D é a modalidade mais adequada uma vez que ela possibilita utilizar correção para inhomogeneidades de tecidos e avaliar mais precisamente a distribuição espacial de dose e cálculo da unidade monitora.

4.4 CONCLUSÃO

A visualização tridimensional da dose absorvida possibilita a inserção de inúmeros subcampos capazes de alcançar um grau de homogeneidade adequadamente elevado. No entanto essa possibilidade não se traduz em planejamentos bidimensionais em que a

distribuição espacial de dose é, essencialmente, avaliada em um plano axial, apenas. Isso torna impossível a interpretação do efeito de várias geometrias e números de campos sob o volume alvo nos planejamentos 2D. Para um planejamento bidimensional utilizando quatro campos *field-in-field* os dados quantitativos do estudo revelaram que o uso dessa técnica reduz a morbidade do tratamento em relação aos planos de apenas dois campos e promove uma distribuição espacial de dose similar às encontradas no planejamento conformacional 3D para o caso especificado. As diferenças no cálculo da dose absorvida e nas curvas de isodose são atribuídas, principalmente, à maior precisão do planejamento C3D uma vez que, algoritmos de cálculo utilizados em planejamentos tridimensionais possibilitam considerar as influências de inhomogeneidades de tecidos. Ademais, o plano bidimensional de quatro campos *field-in-field* parece ser viável em termos de custo efetividade do tratamento e complexidade, trazendo benefícios compatíveis aos planejamentos tridimensionais de irradiação de cérebro total no tratamento de metástases cerebrais.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do *Conselho Nacional de Desenvolvimento da Pesquisa* - CNPq [456719/2013-0 REBRAT-SUS]; do CNPq/PIBIC pela cota de iniciação científica, da *Fundação de Pesquisa do Estado de Minas Gerais* - FAPEMIG - Universal [FAPEMIG - 18565 FAPEMIG] e *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* - CAPES. Os autores agradecem a empresa MEVIS Informática Médica por disponibilizar as ferramentas computacionais ao grupo de pesquisa NRI – Núcleo de Radiações Ionizantes da UFMG e o Instituto de radioterapia São Francisco.

CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO GERAL

A literatura acerca de experimentos com radioterapia é muito rica. Na grande área da Física, predominam trabalhos investigando a eficiência de sistemas de planejamento de tratamento em calcular corretamente a dose absorvida em diferentes tecidos do corpo humano. Percebe-se que a maioria dos trabalhos abordam os casos mais extremos para a avaliação dos TPSs, ou seja, interfaces com o pulmão, ar e implantes metálicos variados. Contudo, é sugerido que a interação da radiação com o tecido ósseo também possa ser responsável por efeitos importantes na distribuição da dose absorvida que, frequentemente, são negligenciados. A importância relativa desses efeitos depende do número atômico, densidade e dimensão da inhomogeneidade, qualidade da radiação, geometria de incidências dos feixes e outros aspectos.

O presente trabalho expôs duas situações clínicas em que a inhomogeneidade do tecido ósseo exerce sua influência de diferentes maneiras. O experimento sobre a irradiação total de crânio, dentre outros aspectos analisados, investigou a influência do efeito da atenuação óssea no cálculo de um planejamento 2D e conformacional 3D. Foi encontrado diferenças de 4,5% e 5% nas unidades monitoras, entretanto, nenhuma variação significativa foi observada na dose média e modal do volume irradiado. Logo, nessa situação específica o efeito da inhomogeneidade tem uma importância secundária. O autor ressalta, porém, que ossos com espessuras superiores podem influenciar mais consideravelmente a dose absorvida. Já o experimento sobre a irradiação de vértebras torácicas investigou os efeitos locais de interface provocados pelo aumento da fluência de elétrons secundários. Os resultados mostraram um aumento de 3,5% da dose modal absorvida na medula e 4,6% na vértebra em relação ao TPS. Embora esses valores estejam dentro da incerteza de tratamento atualmente aceita e da incerteza experimental encontrada, o padrão da distribuição da dose absorvida foi substancialmente deturpado. Além disso pontos significativos com doses elevadas foram encontradas nos filmes. Esse resultado pode sugerir que, na realidade, a medula está absorvendo uma dose maior do que a esperada e, dessa forma, a dose de tolerância ou o volume que a medula recebe determinada dose pode ser maior do que a indicada nos protocolos atuais. É indicado, portanto, novos experimentos com filmes radiocrômicos e *phantoms* antropométricos aliados a simulações por Monte Carlo para melhor a compreensão desses efeitos e confirmação desses achados.

O autor espera que o trabalho desenvolvido desperte possibilidades para execução de novos experimentos envolvendo a investigação de inhomogeneidades ósseas e que resultados relevantes possam contribuir para melhoria da qualidade em tratamentos de radioterapia.

REFERÊNCIAS

- AAPM. AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICS IN MEDICINE. **Dosimetric considerations for patients with HIP prostheses undergoing pelvic irradiation. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 63.** Med. Phys. v. 30, n.6, p. 1163-1182. 2003.
- AAPM. AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICS IN MEDICINE. **Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 85.** 2004. p. 142.
- ALVES, V. G. L. Avaliação dos planejamentos de tratamento de radioterapia usando modelagem computacional e dosimetria absoluta com filmes radiocrômicos. 2014. Tese. Doutorado em Engenharia Nuclear. Programa de Pós-graduação em Engenharia Nuclear, COPPE. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 135p.
- ATTIX, F.H. **Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry.** John Wiley & Sons, Inc. ed. 1, 1986. 633p.
- AUPÉRIN, A.; ARRIAGADA, R.; PIGNON, J. P. **Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.** N Engl J Med. v. 341, p.476-484. 1999.
- BELLEY, M. D.; ASHCRAFT, K.A.; LEE, C-T.; CORNWALL-BRADY, M.R.; CHEN, J-J.; GUNASINGHA, R.; BURKHART, M.; DEWHIRST, M.; YOSHIZUMI, T.T.; DOWN, J. D. **Microdosimetric and Biological Effects of Photon Irradiation at Different Energies in Bone Marrow.** Radiation Research v. 184, n. 4, p. 378-391. 2015.
- BIJL, H. P.; LUIJK, P. V.; COPPES, R.P.; SCHIPPERS, J. M.; KONINGS, A. W. T.; KOGEL, A. J. V. **Regional differences in radiosensitivity across the rat cervical spinal cord.** Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. v. 61, p.543-551. 2005.
- BRASIL. Ministérios da Saúde Secretaria de atenção à saúde . Portaria nº 346, de 23 de junho de 2008.
- BUTSON, M. J.; YU, P.K.N.; CHEUNG, T.; METCALFE, P. **Radiochromic film for medical radiation dosimetry.** Materials Science and Engineering. v.41, p. 61–120. 2003.
- CAIRNCROSS, J. G.; KIM, J. H.; POSNER, J. B. **Radiation therapy for brain metastases.** Ann Neurol. v.7, p.529 –541. 1980.
- CARVALHO, H. A. **Radioterapia no câncer de pulmão.** J Pneumol. Nov; v. 28(6). P. 345-350. 2002.
- CHIU-TSAO, S. T.; CHAN, M. F. **Photon beam dosimetry in the superficial buildu p region using radiochromic EBT film stack.** Med. Phys. v. 36, p.2074–2083. 2009.

COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA. **Metástases cerebrais múltiplas. Critérios de adequação do ACR.**

Disponível em: <<http://www.cbr.org.br/>> Acesso em: 27 de fev de 2016.

DAS. I.J. **Study of Dose Perturbation at Bone-Tissue Interfaces in Megavoltage Photon Beam Therapy.** 1988. Tese. University of Minnesota.

DAS, I. J.; KKAN, F. M. **Backscatter dose perturbation at high atomic number interfaces in megavoltage photon beams.** Med. Phys. v.16, p.367–375. 1989.

De CONTO, C.; GSCHWINDA, R.; MARTINB, E.; MAKOVICKAA, L. **Study of dental prostheses influence in radiation therapy.** Physica Medica, v.30, n.1, p.117–121. 2014.

DELATTRE, J. Y.; KROL, G.; THALER, H. T.; POSNER, J.B. **Distribuiton of Brain Metastases.** Arch Neurol. p.45:741. 1988.

DESROSIERS, C. **Calculation algorithms in radiation therapy treatment planning systems.** AAMD Ragon III anual meeting, Indianapolis. 2013.59 p.

DEVIC, S. S. **Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future.** Physica Medica. v.27, p.122-134. 2010.

DEVIC, S.; SEUNTJENS, J.; HEGYI, G.; PODGORSAK, E. B.; SOARES, C. G.; KIROV, A. S.; ALI, I., WILLIAMSON, J. F.; ELIZONDO, A. **Dosimetric properties of improved GafChromic films for seven different digitizers.** Med. Phys. v.31. p. 2392–2401. 2004.

DEVIC, S.; SEUNTJENS, J.; SHAM, E.; PODGORSAK, E. B.; SCHIMIDTLEIN, C. R.; KIROV, A. S.; SOARES, C. G. **Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner.** Medical physics. 2005.

DYK, J. V. The Modern Technology of Radiation Oncology. Medical Physics Publishing. New York.1.ed. 1999. 1072 p.

EISBERG, R.; RESNICK, R. Física Quântica. Campus, ed. 9. 1988. 928 p.

FAIRBANKS, L.R.; BARBI, G. L.; Barbi, SILVA, W. T.; REIS, E. G. F. ; BORGES, L. F.; BERTUCCI, E. C.; MACIEL, M. F.; AMARAL, L. L. **Validação dos algoritmos de cálculo de dose do sistema de planejamento XiO® considerando as correções para heterogeneidade dos tecidos.** Revista Brasileira de Física Médica. v.4(3), p. 79-82. 2011

FLOSI, A. A. Desenvolvimento de cálculo de unidades monitoras para IMRT. 2011. Dissertação. Mestrado em Ciências na área de tecnologia nuclear - Aplicações) IPEN-CNEN, Universidade de São Paulo, São Paulo. 57p.

FRANKS, K. N.; PURDIE, T. G.; DAWSON, L. A.; BEZJAK, A.; JAFFRAY, D. A.; BISSONNETTE. J-P. **Incorporating Heterogeneity corrections and 4DCT in lung**

stereotactic body radiation therapy (SBRT): The effect on target coverage, organ-at-risk doses, and dose conformity. Medical Dosimetry, v. 35, n. 2, p. 101-107. 2010.

GAZIT, I; HAR-NOF, S.; COHEN, Z. R.; ZIBLY, Z.; NISSIM, U.; SPIELGEMANN, R. **Radiosurgery for brain metastases and cerebral edema.** Journal of Clinical Neuroscience. v.22. p. 535-8. 2015.

GERSHKEVITSH, E.; SCHMIDT, R.; VELEZ, G.; MILLER, D.; KORF, E.; YIPF, F.; WANWILAIRATG, F.; VATNITSKYH, S. **Dosimetric verification of radiotherapy treatment planning systems: Results of IAEA pilot study.** Radiotherapy and Oncology. v.89. p. 338–346. 2009.

GUPTA, V.K. **Brachytherapy – past, present and future.** Journal of Medical Physics, v.20, p.31–38. 1995.

HALL, E. J. **Radiobiology for the Radiologist.** 4. ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994. 478 p.

HALPERIN, E. C.; PEREZ, C. A.; BRADY, L. W. **Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology.** Lippincott Williams & Wilkins. 5 ed. 2007. 2050p.

ICRU. INTERNACIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. **Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy – ICRU REPORT 50.** Maryland: 1993.

ICRU. INTERNACIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. **Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) – ICRU REPORT 62.** Maryland: 1999.

ICRU. INTERNACIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, **Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement - ICRU REPORT 44.** Maryland: 1989.

ICRU. INTERNACIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, **Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues.** - ICRU REPORT 46. Maryland: 1991.

ICRP. INTERNACIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, **Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values.** ICRP PUBLICATION 89. Ann. ICRP 32 (3-4), 2002

ISP. International Speciality Products. **Gafchromic EBT2 - self-developing film for radiotherapy dosimetry.** New Jersey: ISP, 2010.

JOHNS, H.E., CUNNINGHAM, J.R. **The Physics of Radiology.** Charles C Thomas Pub Ltd. ed.4. 1983. 816p.

- KAN, W. K.; WU, P. M.; LEUNG, H. T.; LO, T. C.; CHUNG, C. W.; KWONG, D. L. W.; SHAM, S.T. **The effect of the nasopharyngeal air cavity on x-ray interface doses.** *Phys. Med. Biol*, v.43, p.529-537. 1998.
- KHAN, F. M. **The Physics of Radiation Therapy.** Lippincott Williams & Wilkins, ed. 3 Philadelphia. 2003. 560p.
- KHAN, F. M. **Treatment Planning in Radiation Oncology.** Lippincott Williams & Wilkins, ed. 2 Philadelphia. 2007. 656p.
- KNOLL, G. F. **Radiation detection and measurement.** John Wiley & Sons, Inc. ed. 3. 2000. 816p.
- KURTZ, J. M.; GELBER, R.; BRADY, L. W.; CARELLA, R. J.; COOPER, J. S. **Radiation Therapy Oncology Group. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* v. 7. p.891– 895. 1981.
- KUTCHER, G. J. **Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40.** *Med. Phys.*, v. 21, n. 4, p. 581–618, Dec.1994.
- LEITE, M. T. T.; FONSECA, A. P. F.; CASTRO. A. L. S. **Radioterapia de doenças benignas.** *Radioterapia Mineira.* 2015 Out.
Disponível em: </http://www.radioterapiamineira.org/> Acesso em: 16 de fev de 2016.
- LEVITT, S.H.; PURDY, J.A.; PEREZ, C.A; POORTMAN,P. **Technical Basis of Radiation Therapy:Practical Clinical Applications.** Springer .4 ed. Berlim. 2006. 856 p.
- LI, X. A.; CHU, J. C.; CHENh, W.; ZUSAG, T. **Dose enhancement by a thin foil of high-Z material: a Monte Carlo study.** *Med. Phys.* v.26, p.1245–1251. 1999.
- LINZ, U. **Ion Beam Therapy, Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering.** Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012. 729p.
- MACKIE, T.R. **External beam photon dose calculations.** AAPM meetings. 2011. 61 p.
- MAGALHÃES, M. S. *Radioterapia cerebral profilática no cancro do pulmão de pequenas células extenso [dissertação].* Porto: Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar Universidade do Porto; 2010. 26p.
- MARKS, L.B., YORKE, E.D., JACKSON, A., TEM HAKEN, R.K., CONSTINE, L.S. EISBRUCH, A., BENTZEN, S.M., NAM, J., DEASY, J.O. **Use of normal tissue complication probability models in the clinic.** *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, v. 76, n. 3, Supplement, p. 10–19, 2010
- MARTA, G. N. **Radiobiologia: princípios básicos aplicados à prática clínica.** *Diagn Tratamento*, v.19, n1, p.45-47. 2014.

MEYER, J.L.; PURDY, J.A. **Frontiers of radiation therapy and oncology 3-D conformal radiotherapy: a new era in the irradiation of cancer.** 29th Annual San Francisco Cancer Symposium, San Francisco, Calif., February 1994. 278 p.

MEVIS. **Mevis Informática Médica**

Disponível em: <</http://www.mevis.com.br > Acesso: 20 mar, 2016.

MIAN, T.A.; VAN PUTTEN Jr. M.C.; KRAMER, D.C.; JACOB, R.F.; BOYER, A.L. **Backscatter radiation at bone-titanium interface from high-energy x and gamma rays.** International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, v13, n. 12, p.1943-1947. 1987.

MURALIDHAR, K.R.; MURTHY, N. P.; RAJU, A. K.; SRESTY, N. **Comparative study of convolution, superposition, and fast superposition algorithms in conventional radiotherapy, three-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy techniques for various sites, done on CMS XIO plannings system.** Journal of Medical Physics, v.34, n1, p.12-22. 2009.

NADROWITZ, R.; FEYERABEND, T. **Backscatter dose from metallic materials due to obliquely incident high-energy photon beams.** Med. Phys. v.28, n.6, p.959–965. 2001.

NAKAYAMA, M.; YOSHIDA, K.; NISCHIMURA, H.; MIYAWAKI, D.; UEHARA, K.; OKAMOTO, Y.; OKAYAMA, T.; SASAKI, R. **Effect of heterogeneity correction on dosimetric parameters of radiotherapy planning for thoracic esophageal câncer.** Medical Dosimetry, v.39, p.31-33. 2013.

NATH, R. *et al.* **AAPM code of practice for radiotherapy accelerators.** Med. Phys., v. 21, n. 7, p. 1093–1121, Jul. 1994.

NIST. NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY (A). **X-Ray mass attenuation coefficients.**

Disponível em: <</http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/tab4.html> Acesso: 13 de Jun de 2014.

NIST. NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY (B). **Stopping powers and range tables for electrons.**

Disponível em: <</http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html> Acesso: 13 de Jun de 2014.

NOGUEIRA, L. B.; SILVA, H. L. L.; CAMPOS, T. P. R. **Experimental dosimetry in conformal breast teletherapy compared with the planning system.** Applied Radiation and Isotopes , v. 97, p. 93-100. 2015.

NOLASCO, A.V. **Avaliação do aumento da dose na pele provocado pelo emprego de imobilizadores termoplásticos em Radioterapia de cabeça e pescoço.** 2013. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares. Universidade Federal de Minas Gerais. 228p.

PETKOVSKA, S., TOLEVSKA, C., KRALEVA, S., PETRESKA, E. **Conformity index for brain cancer patients.** Proceedings of the Second Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering. p. 108. Skopje, 5-6 outubro 2010.

PODGORSAK, E. B. **Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students.** International Atomic Energy Agency, 2005. 696 p.

POLI, M. E. R. Definição do volume de planejamento do alvo (PTV) e seu efeito na radioterapia. 2007. Tese. Doutorado em Ciências na área de tecnologia nuclear - Aplicações) IPEN-CNEN, Universidade de São Paulo, São Paulo. 193p.

POSNER, J. B.; CHERNIK, N. L. **Intracranial metastases from systemic cancer.** Adv Neurol. v.19. p.579-592. 1978.

PHOTON TREATMENT PLANNING COLLABORATIVE WORKING GROUP. **Role of inhomogeneity corrections in three-dimensional photon treatment planning.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. v.15, n.21(1), p.59-69. 1991.

RADES, D.; HAATANEN, T.; SCHILD, S. E. **Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases.** Cancer. v.110. p.1345-1350. 2007

RAJAN, T.; ABREY, L. E. **Current management of metastatic brain disease.** The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. v.6. p. 598-603. 2009.

SADZIKOWSKA, J. N.; WALASEK, T.; JAKUBOWICZ, J.; BLECHARZ, P.; REINFUSS, M. **Current treatment options of brain metastases and outcomes in patients with malignant melanoma.** Reports of practical oncology and radiotherapy. p.489-495. 2015.

SANTOS, A. J.; FRANCO, C.M.R.; BORGES, L.R.R.; MALHEIROS, S. M. F.; GABBAI, A. A. **Mestástases cerebrais.** Rev. Neurociências. v.9(1). p. 20-26. 2001.

SAXENA, R., HIGGINGS P. **Measurement and evaluation of inhomogeneity corrections and monitor unit verification for treatment planning.** Medical Dosimetry, v.35, p.19-27. 2010.

SILVA, M. P.; MOTA, H. C.; ALMEIDA, C. E. V. **Verificação do fator de calibração e indicador da qualidade do feixe de aceleradores lineares.** Radiol. Bra., v. 34, n. 5, p.273-279, Jun. 2001.

STEFAN, I.; KOPP, S.; GUNDLACH, K., KONSTANTINOVIC, V.S. **Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of the literature.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v.107, n.1, p.56–65. 2009.

SPIERS, W. **The influence of energy absorption and electron range on dosage in irradiated bone.** Br. J. Radiol. v.22, p.521–533. 1949.

SPIERS, W. **Dosage in irradiated soft tissue and bone.** Br. J. Radiol. v.25, p.365–370. 1951.

SINCLAIR, W. K. **The Relative Biological Effectiveness of 22-Mevp X-Rays, Cobalt-60 Gamma Rays, and 200-Kvcp X-Rays: V. Absorbed Dose to the Bone Marrow in the Rat and the Mouse.** Radiation Research, v.16, n. 3, p. 369-383. 1962.

TAUHATA, L.; SALATI, I. P. A., DI PRINZIO, R.; DI PRINZIO, A. Radioproteção e dosimetria: Fundamentos. IRD/CNEN, Rio de Janeiro, 4ª v. junho/2003. 242p.

TELLES, L. F. K. Simulação Monte Carlo da dosimetria clínica em radioterapia usando aceleradores lineares. 2008. Tese. Doutorado em Ciências em Engenharia Nuclear. Programa de pós-graduação de engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 178p.

THOMPSON, L.; DIAS, H.G.; CAMPOS, T.P.R. **Dosimetry in brain tumor Phantom at 15 MV 3D conformal radiation therapy.** Radiation Oncology. 8:168. 2013

VENSELLAR, J.; WELLEWEERD, H.; MIJNHEER, B. **Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems.** Radiotherapy and Oncology. v.60. p.191-201. 2001.

WANG, L.; YORKE, E.; CHUI, C-S. **Monte Carlo evaluation of tissue inhomogeneity effects in the treatment of head and neck.** Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., v. 50, n. 5, p. 1339–1349. 2001.

WYATT, M.S.; MILLER, L. F. **A comparison of Monte Carlo and model-based dose calculations in radiotherapy using MCNP-TV.** Nuclear Instruments and Methods in Physics Research.v.562, p.1013-1016. 2006

WHITE, P. J.; ZWICKER, R. D.; HAUNG, D. T. **Comparison of dose homogeneity effects due to electron equilibrium loss in lung for 6 MV and 18 MV photons.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. v.34, n.5, p.1141-1146. 1996.

XU, X. G.; ECKERMAN, K. F. Handbook of anatomical models for radiation dosimetry. CRC Press. ed.1. 2009. 760p.

ZARZA-MORENO, M; CARREIRA, P.; MADUREIRA, L.; MIRAS DEL RIO, H.; SALGUEIRO, F. J.; LEAL, A.; TEIXEIRA, N.; JESUS, A.P.; MORA, G. **Dosimetric effect by shallow air cavities in high energy electron beams.** *Physica Medica*, v.30, p.234-241. 2014.