



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

ELSA BIFANO PIMENTA

Dosimetria Experimental de Modalidades de Radioterapia de Mama 3D-CRT, sIMRT e
IMAT em Fantoma de Tórax

Belo Horizonte

2019

ELSA BIFANO PIMENTA

**DOSIMETRIA EXPERIMENTAL DE MODALIDADES DE
RADIOTERAPIA DE MAMA 3D-CRT, sIMRT E IMAT EM
FANTOMA DE TÓRAX**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares, em 2 de Abril de 2019 como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências e Técnicas Nucleares.

Área de concentração: Ciências das Radiações

Orientador: Tarcísio Passos Ribeiro de Campos
Co-orientadora: Luciana Batista Nogueira

BELO HORIZONTE

2019

P644d

Pimenta, Elsa Bifano.

Dosimetria experimental de modalidades de radioterapia de mama 3D-CRT, sIMRT e IMAT em fantoma de tórax [recurso eletrônico] / Elsa Bifano Pimenta. - 2019.

1 recurso online (112 f. : il., color.) : pdf.

Orientador: Tarcísio Passos Ribeiro de Campos.

Coorientadora: Luciana Batista Nogueira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Anexos: f.102 - 112.

Bibliografia: f. 88 -101.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Engenharia nuclear- Teses. 2. Radiação -- Dosimetria - Teses.
3. Mamas--Câncer - Teses. I. Campos, Tarcísio Passos Ribeiro. II.
Nogueira, Luciana Batista. III. Universidade Federal de Minas Gerais.
Escola de Engenharia. IV. Título.

CDU: 621.039(043)




FOLHA DE APROVAÇÃO

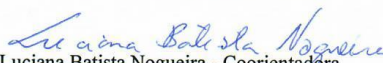
DOSIMETRIA EXPERIMENTAL DE MODALIDADES DE RADIOTERAPIA DE MAMA 3D-CRT, sIMRT E IMAT EM FANTOMA DE TÓRAX

ELSA BIFANO PIMENTA


Dissertação 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 Mestre em CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES, área de concentração CIÊNCIAS DAS RADIAÇÕES.


Aprovada em 02 de abril de 2019, pela banca constituída pelos membros:



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


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


Dr. Bruno Melo Mendes
CDTN/CNEN


Dr. André Lima de Souza Castro
Hospital Felício Rocho


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


Profa. Sônia Segér Pereira Mercedes
Departamento de Engenharia Nuclear - UFMG

Belo Horizonte, 2 de abril de 2019.

AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grata,

Ao Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos, meu orientador, pelo incentivo constante e conhecimento compartilhado na área de Física aplicado a Medicina que foi fundamental para este trabalho.

Ao departamento de engenharia nuclear da UFMG pela utilização das instalações, a Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN pelo suporte e concessão de bolsa de estudo, a MEVIS Medical Company, pela cessão do código de planejamento radioterápico CAT3D ao grupo de pesquisa NRI.

A Prof. Dra. Luciana Batista Nogueira, pelas instruções no preparo dos experimentos e prontidão em ajudar.

Ao físico médico Dr. André Lima pela colaboração e disponibilidade na execução dos experimentos e planejamentos radioterápicos.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa do NRI/UFMG: Patrícia, Viviane, Carlos, Leonardo, Celso e Matheus pela amizade e apoio.

Ao meu marido Sávio França Rosa pelo companheirismo e compreensão.

A minha família, pelo encorajamento e apoio incondicional que me inspiram a ser uma pessoa melhor.

E finalmente a Deus, porque Nele temos vitória.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi investigar de forma quantitativa e qualitativa a dose absorvida em órgãos internos aplicada na radioterapia de mama. Propusemos uma comparação entre a dose experimental e a dose estimada pelo *Treatment Planning System* (TPS) em um fantoma de tórax feminino antropomórfico e antropométrico. O fantoma de tórax foi construído e validado pelo grupo de pesquisa Núcleo de Radiações Ionizantes (NRI) da Universidade Federal Minas Gerais (UFMG). A montagem deste fantoma foi feita por meio de materiais tecido-equivalente com propriedades de atenuação análogas aos tecidos biológicos humanos. Materiais como elastano, óleo vegetal e pó de osso de animal foram utilizados para mimetizar a pele, tecido adiposo, costelas e coluna vertebral. A reprodutibilidade dos fenômenos de interação da radiação com paciente foi o propósito deste simulador elaborado pelo grupo NRI/UFMG. O plano de tratamento radioterápico da mama foi realizado com base em imagens adquiridas por tomografia computadorizada (TC). Diferentes técnicas radioterápicas foram empregadas: *three-dimensional conformational RT* (3DCRT), *static intensity modulated radiotherapy* (sIMRT) e *intensity modulated arc therapy* (IMAT). A complexidade do planejamento terapêutico e capacidade de entrega de dose aumentam de 3DCRT para IMAT. A disponibilidade de tais tecnologias varia entre os serviços de radioterapia. No processo de planejamento, considerou-se a mama esquerda como *planning target volume* (PTV) e os pulmões, coração e mama contralateral como *organs at risk* (OARs). A definição das curvas de calibração foi fundamental para correlacionar a dose absorvida com a intensidade da componente vermelha nos filmes radiocrômicos digitalizados. Foi possível obter com os filmes radiocrômicos as distribuições bidimensionais de dose absoluta em cada caso. Mediante os mapas de dose bidimensional, foi possível identificar as regiões de alta dose (*hot spots*) e baixa dose (*cold spots*) com relação à dose prescrita. Os fenômenos do transporte interno de radiação que contribuem na entrega adicional da dose foram registrados nos filmes radiocrômicos. Estes resultados revelam a importância dos filmes radiocrômicos e sugerem a relevância de um fantoma antropomórfico e antropométrico no controle de qualidade de rotina nos serviços de radioterapia. Evidencia-se, portanto, a necessidade de dar prosseguimento a esta pesquisa.

Palavras-chave: Filme radiocrômico, câncer de mama, fantoma de tórax, dosimetria experimental, 3DCRT, IMRT, IMAT.

ABSTRACT

This study aims to investigate quantitatively and qualitatively the internal absorbed dose in radiotherapy breast cancer comparing a measured dose by radiochromic film with calculated dose by Treatment Planning System (TPS) at an anthropometric and anthropomorphic female thorax phantom. The thorax phantom was constructed and validated by the Núcleo de Radiações Ionizantes (NRI) UFMG research group. The phantom was elaborated by means of equivalent tissue materials with attenuation properties similar to human biological tissues. Materials such as elastin, vegetable oil and animal bone were used to mimic a skin, adipose tissue ribs and spine. The reproducibility of the radiation interaction phenomena with patient was the purpose of the NRI group simulator. The breast radiotherapy treatment plan was performed according to images acquired at computed tomography (TC). Different techniques of radiotherapy were used, like follows: three-dimensional conformal RT (3DCRT), static intensity modulated radiotherapy (sIMRT) and intensity modulated arc therapy (IMAT) for this research. The treatment planning complexity and dose delivery capacity increases from 3DCRT to IMAT. The availability of such technologies vary between radiotherapy services. In the treatment planning process, the left breast was considered as planning target volume (PTV) and the lungs, heart and contralateral breast as organs at risk (OARs). The parameters for the calculation of the dose were not the same for all experiments due to the different modalities involved. The dosimetry was performed with the radiochromic films EBT2 and EBT3. The definition of the calibration curves was fundamental to correlate the absorbed dose with the intensity of the red component in the scanned films. Two-dimensional absolute dose distributions were obtained with the radiochromic films in each case. Through the two-dimensional dose maps, it was possible to identify high-dose regions (hot spots) and low dose (cold spots) in relation to the prescribed dose. Radiation internal transport phenomena contributing to the additional dose delivery were recorded in the radiochromic films. These results demonstrate the indispensability of radiochromic films and suggest the relevance of an anthropomorphic and anthropometric phantom in routine quality assurance (QA) in radiotherapy services. Therefore, it is clear the need to continue this research.

Key words: Radiochromic film, Breast cancer, Thorax phantom, Experimental dosimetry 3DCRT, IMRT, IMAT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Anatomia e histologia mamária.	21
Figura 2.2 - Componentes de um linac.	29
Figura 2.3 - Configuração do Magnetron	30
Figura 2.4 - Configuração do Klystron.	31
Figura 2.5 - Estrutura aceleradora de onda viajante.	33
Figura 2.6 - Estrutura de onda estacionária.	33
Figura 2.7 - Distribuição espacial de raios X em torno de um alvo fino.	34
Figura 2.8 - Sistemas de bobinas de direção.	36
Figura 2.9 - Feixe de linac sem (a) e com (b) filtro achatador.	37
Figura 2.10 - O espectro de emissão de raios X para FFF e filtro achatador.	37
Figura 2.11 - Componentes do cabeçote na produção de raios X (a) e produção de elétrons (b).	38
Figura 2.12 - Posicionamento do MLC (a) Elekta (b) Varian.	41
Figura 2.13 - Distribuição de dose e os arranjos dos campos das técnicas de tratamento para o caso de câncer de mama: 3DCRT (a), sIMRT (b) e IMAT (c).	45
Figura 2.14 - Configuração Tipo 1, Tipo 2 e Tipo3 de filmes radiocrômico.	55
Figure 3.1 - Position of radiochromic films on the skin of the thorax phantom.	62
Figure 3.2 - Position of radiochromic films into the breast of NRI thorax phantom.	62
Figure 3.3 - (a) Reconstruction of the 3D phantom planning and (b) PTV and coverage of the organs at risk in TPS Xio 5.10.	64
Figure 3.4 - The four 6MV coplanar fields: EXT1, INT1, EXT2 and INT2 respectively.	65
Figure 3.5 - Figure 3.5 - Dose in function of the Net optical density.	65
Figure 3.6 - Spatial dose maps generated in the internal left-breast for hypo fractioned 4-filed IMRT protocol, XY-scales in mm.	66
Figure 4.1 - The films BS1, BS2, BS3 and BS4 placed in each quadrant on ipsilateral breast skin (a). The OAR films were inserted in the two lungs and in the heart myocardium (b). The PTV films (M1, M2, M3 and M4) were inserted into the ipsilateral breast (c) along axial axis (d).	73

Figure 4.2 - The 3D-CRT plan performed in CAT3D, superposed to the axial CT images, and a sagittal reconstruction. 75

Figure 4.3 - Spatial dose maps generated within M1 (A), M2 (B), M3 (C) and M4 (D), dosimeters placed in the left-breast exposed with 3D-CRT, in which XY-scales was in mm and dose scale in Gy. 76

Figure 5.1 - VMAT treatment planning showing the isodose curves at left breast with Monaco TPS. 82

Figure 5.2 - The normalized internal dose distribution maps plotted of M1, M2, M3 and M4 inside the left sided: (A) EBT3 films in the axial plane, (B) EBT3 films in the sagittal plane, (C) EBT2 films in the axial plane and (D) EBT2 films in the sagittal. 84

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Modelos de filme radiocrômico com respectivos intervalos de dose e composições químicos na camada ativa	56
Table 3.1 - Radiotherapy Planning Protocol for NRI Thorax Phantom.....	60
Table 3.2 - Radiotherapy Planning Protocol for Thorax Phantom (Continued).....	61
Table 3.3 - Mean dose and standard deviation at PTV and OARs	67
Table 3.4 - Mean dose and standard deviation of the ipsilateral breast skin dose.....	67
Table 4.1 - Radiotherapy Protocol of 3DCRT.....	72
Table 4.2 - Comparison of Measured and TPS Doses.....	77
Table 5.1 - The Dose Comparison of EBT3 Measurements and Monaco TPS.....	85

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

2D	Bidimensional
3DCRT	Three-Dimensional Conformal Radiotherapy
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRCA1	Breast cancer antigen 1
BRCA2	Breast cancer antigen 2
BS	Breast Skin
CAT3D	Sistema para planejamento de radioterapia tridimensional
CCD	Charged Coupled Device
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CTV	Clinical Target Volume
dIMRT	Dynamic IMRT ou Sliding Window
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
HDV	Histograma dose-volume
EA	Estadiamento Anatômico
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group
EGS3	Electron Gamma Shower version 3
EPC	Estadiamento Prognostico Clínico
EPP	Estadiamento Prognostico Patológico
RE	Receptor de estrogênio
FDA	Food and Drug Administration
FFF	Flattening Filter Free
G	Grau tumoral
Gy	Gray
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor-type 2
IAEA	International Atomic Energy Agency
ICRU	International Commission of Radiation Unit and Measurements
IHQ	Imuno-histoquímica

IMAT	Intensity Modulated Arc Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
KERMA	Kinetic Energy Released per Unit Mass
LED	Lateral Electron Disequilibrium
LET	Linear Energy Transfer
LINAC	Linear Accelerator
MLC	Multileaf Collimator
RMN	Ressonância magnética
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MU	Monitor Units
NRI	Núcleo de Radiações Ionizantes
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
OAR	Organ at risk
OD	Optical Density
PET	Positron Emission Tomography
RFP	Rede de formação de pulsos
POI	Point of Interest
RP	Receptor de Progesterona
FRP	Frequência de repetição de pulso
PTV	Planning target volume
QA	Quality assurance
RF	Radiofrequencia
RGB	Red-green-blue
ROI	Region of Interest
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAD	Source to axis distance
sIMRT	static IMRT ou Step-in-Shoot
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
SSD	Source surface distance
TC	Tomografia Computadorizada

TCP	Tumor Control Probability
TNM	Classificação tumor-nódulo-metástase
TPS	Treatment planning system

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Apresentação do Tema	17
1.2	Justificativa.....	18
1.3	Objetivos	19
1.3.1	Objetivo Geral.....	19
1.3.2	Objetivos Específicos	19
1.4	Organização da Dissertação	19
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	Anatomia e Histologia da Mama	21
2.2	Fisiologia da Mama	22
2.3	Câncer de Mama	23
2.4	Estadiamento do Câncer de Mama	24
2.5	Modalidade Terapêutica.....	25
2.5.1	Tratamento Sistêmico.....	25
2.5.1.1	Tratamento Sistêmico Neoadjuvante	25
2.5.1.2	Tratamento Sistêmico Adjuvante	26
2.5.2	Tratamento Local	27
2.5.2.1	Cirurgia Conservadora.....	27
2.5.2.2	Cirurgia não Conservadora	27
2.5.2.3	Radioterapia.....	28
2.6	Teleterapia	28
2.6.1	Sistema de Gerador de Radiofrequência	29
2.6.1.1	Modulador de Pulsos	29
2.6.2	Sistema de Injeção	31
2.6.3	Estrutura Aceleradora	32
2.6.4	Sistema Auxiliar	34
2.6.5	Bobinas de Direção.....	35
2.6.6	Cabeçote.....	36
2.6.6.1	Modo de Operação e Planura do Feixe	36
2.6.6.2	Sistema de Colimação	38
2.6.6.3	Sistema de Monitoração.....	41
2.7	Técnicas de Tratamento e Planejamento	42

2.7.1 3DCRT	42
2.7.2 IMRT	43
2.8 Algoritmos de Cálculo de Dose	45
2.8.1 Algoritmos Baseados em Modelos	46
2.8.1.1 Método de Convolução – Superposição.....	46
2.8.1.2 Método Monte Carlo	48
2.9 Interação da Radiação no Tecido Biológico	49
2.9.1 Processos Químicos e Biológicos	49
2.9.2 Processos Físicos	49
2.10 Filmes Radiocrômicos.....	54
3 EXPERIMENTAL HYPOFRACTIONATED IMRT BREAST DOSIMETRY IN A THORAX PHANTOM.....	57
3.1 Introduction.....	57
3.2 Methods.....	58
3.2.1 Calibration Protocol.....	58
3.2.2 Phantom, Tomography and Treatment <i>Planning</i>	58
3.2.3 Dosimetry.....	62
3.2.4 Statistical Analysis of Experimental Dosimetry	64
3.3 Results	64
3.4 Discussion	68
3.5 Conclusions.....	69
4 ABSORBED ENERGY MEASUREMENTS IN A THORAX PHANTOM AT 3DCRT BREAST RADIATION THERAPY	70
4.1 Introduction.....	70
4.2 Materials and Methods.....	71
4.2.1 The 3D-CRT Therapy Plan.....	71
4.2.2 Phantom and Dosimeter Positioning.....	72
4.2.3 Irradiation on LINAC	73
4.2.4 Dose Versus Optical Density Correlation.....	73
4.2.5 Dose Analysis and Intercomparison	74
4.2.6 Statistical Analysis.....	74
4.3 Results	74
4.3.1 The Therapy Plan.....	74

4.3.2 Dose Versus Optical Density Response.....	75
4.3.3 Internal Phantom Dosimetry Compared to TPS	75
4.4 Discussion.....	77
4.5 Conclusion.....	79
5 VMAT DOSIMETRIC EFFECTS AT LEFT BREAST OF A THORAX PHANTOM	80
5.1 Introduction.....	80
5.2 Materials and Methods.....	81
5.2.1 Treatment Planning.....	81
5.2.2 Calibration Procedure	82
5.2.3 Dosimetry Method	82
5.3 Results and Discussion.....	83
5.4 Conclusion.....	85
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
REFERENCIAS	88
ANEXO A.....	102
ANEXO B.....	103

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do Tema

Câncer é um sério problema de saúde mundial. Foi estimado que haveria 18,1 milhões de novos casos de câncer (17 milhões excluindo o câncer de pele não-melanoma) e 9,6 milhões de mortes por câncer (9,5 milhões excluindo câncer de pele não-melanoma) em 2018. Entre as mulheres, foi estimado próximo de dois milhões novos casos de câncer de mama em 2018. Este é o segundo câncer mais comumente diagnosticado (11,6%) no mundo (BRAY, 2018). Para o Brasil, estimam-se 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018 e 2019, com risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, 2017).

A cura efetiva do câncer continua sendo uma incógnita, mas o avanço no entendimento dos processos biológicos moleculares do câncer e o desenvolvimento de técnicas e tecnologias para aplicação e uso clínico possibilitou o controle de vários tipos de células neoplásicas. O controle da neoplasia mamária é alcançado de forma local pela cirurgia conservadora ou radical e pela radioterapia (RT); e, de forma sistêmica pela quimioterapia e hormonioterapia (BRASIL, 2018).

A vantagem da RT em termos de controle local tem sido consistentemente demonstrada em numerosos ensaios clínicos (FISHER, 2002). Estudos também revelaram um benefício na sobrevida global para os pacientes que foram irradiados (EBCTCG, 2011). Mas a radioterapia para câncer de mama está associada a um excesso de risco de câncer secundário não mamário, em geral em órgãos adjacentes aos campos de tratamento anteriores (GRANTZAU; OVERGAARD, 2016).

Atualmente, o Brasil possui 223 centros de radioterapia instalados no país. Mais da metade 54,71% está na Região Sudeste, 18,83% no Sul, 13,45% no Nordeste, 8,52% no Centro-Oeste e 4,48% no Norte. Nos Estados do Acre, Roraima e Amapá não há um centro de radioterapia de acordo com os dados da CNEN (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2019). Os dados refletem as desigualdades regionais específicas do Brasil, que vão desde as diferenças na expectativa de vida até as diferenças de condições socioeconômicas, acesso a serviços de saúde para diagnóstico oportuno e disponibilidade de tratamento adequado (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, 2017).

A garantia de qualidade em radioterapia inclui procedimentos que visam prover ao paciente a totalidade da dose prescrita no volume alvo, com uma dose tolerável nos tecidos adjacentes. O controle de qualidade parte da análise da instrumentação empregada e deveria finalizar com a garantia da dose prescrita interna nos pacientes. Entretanto, ainda não há protocolos robustos que possam estabelecer a qualidade da dose interna nos pacientes. Tais procedimentos são necessários devido à importância da acurácia da dose preconizada no tratamento, na qual variações podem causar acréscimos ou decréscimos da probabilidade de efeitos agudos e tardios, bem como do controle tumoral. Uma variação de 5% de dose pode resultar em um desvio de 10% a 20% na curva probabilidade de controle tumoral (TCP) e de 20% a 30% na curva probabilidade de complicação de tecido normal (NTCP), com a maior variação próxima do ponto de 50% de sobrevivência (SVENSSON, 1994).

A aplicação da TC, imagens cintilográficas por tomografia por emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET/TC), acoplados aos processos de planejamento radioterápico trouxeram benefícios para a acurácia do planejamento radioterápico. Entretanto, falta a validação da dose interna aplicada, através do controle de qualidade da dose preconizada por meio de fantomas virtuais e físicos. Tais ferramentas trarão vantagens em processos de calibração e validação de protocolos. O grupo de pesquisa Núcleo de Radiações Ionizantes (NRI), UFMG, construiu vários objetos simuladores para radioterapia, atualmente, possui dois fantomas de tórax feminino, antropomórfico e antropométrico, para avaliação de dose interna em RT-mama. Ambos os fantomas tem órgãos internos distintos, estrutura óssea, pele, mama com tecido adiposo e glandular, bem definidos (UFMG, 2012). A mama do fantoma foi projetada para inserção de filmes radiocrômicos. A medição da dose absorvida interna foi realizada com os filmes radiocrômicos, que apresentam uma série de características vantajosas sobre a maioria dos outros sistemas de medição de radiação. Tais ferramentas são indispensáveis para avaliação experimental da dose interna em protocolos de radioterapia.

1.2 Justificativa

O objetivo da RT é prever e aplicar a dose absorvida com precisão, de tal forma que produza o máximo de mortes de células tumorais e acarrete minimamente danos nas células saudáveis. Mas, considerando o excessivo número de pacientes submetidos a RT, e, conseqüentemente, milhares de protocolos de tratamento e distintas complexidades tecnológicas, cabe-nos, averiguar, validar, intercomparar os processos e técnicas de

irradiação. O plano de tratamento radioterápico de câncer de mama envolve uma anatomia complexa, vários tecidos de densidades muito diferentes e interfaces heterogêneas, incluindo tecido mole, pulmão e osso e ar. O fantoma antropomórfico e antropométrico desenvolvido pelo grupo de pesquisa NRI pode reproduzir melhor os efeitos das interações da radiação que ocorrem no corpo humano se comparado com os fantasmas de acrílico comumente utilizados. O dosímetro escolhido para essa finalidade foi o filme radiocrômico. O filme radiocrômico é um dosímetro adequado para registrar a distribuição de dose em 2D, além de dispor equivalência de tecido, alta resolução espacial, baixa dependência energética e sem necessidade de passar pelo processamento químico. A perspectiva do trabalho é a aplicação do conjunto fantoma de tórax e filmes radiocrômicos no uso clínico como ferramenta alternativa para a dosimetria, com a finalidade de ajudar atingir os objetivos da RT.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

Investigar e comparar a dosimetria dos sistemas de planejamento em radioterapia (TPS) com as doses absorvidas mensuradas internamente em fantoma de tórax feminino.

1.3.2 Objetivos Específicos

- i. Elaboração da dosimetria interna na mama sintética esquerda de um fantoma de tórax, seguindo o protocolo de radioterapia no tratamento de câncer de mama.
- ii. Elaboração de intercomparações dosimétricas de dados calculados pelo TPS e dados experimentais medidos nos filmes radiocrômicos em um fantoma de tórax feminino antropomórfico e antropométrico.
- iii. Investigação das doses experimentais no PTV e em OARs em três centros de radioterapia de Belo Horizonte com reprodução dosimétrica em TPS realizando comparações entre os planejamentos em TPS empregados no hospital e os dados coletados na dosimetria experimental.

1.4 Organização da Dissertação

A dissertação está dividida em seis capítulos. O capítulo 2 apresenta uma revisão da literatura com informações básicas sobre os conceitos principais envolvidos neste trabalho. Os três capítulos subsequentes contêm os conteúdos dos artigos submetidos às revistas *Brazilian*

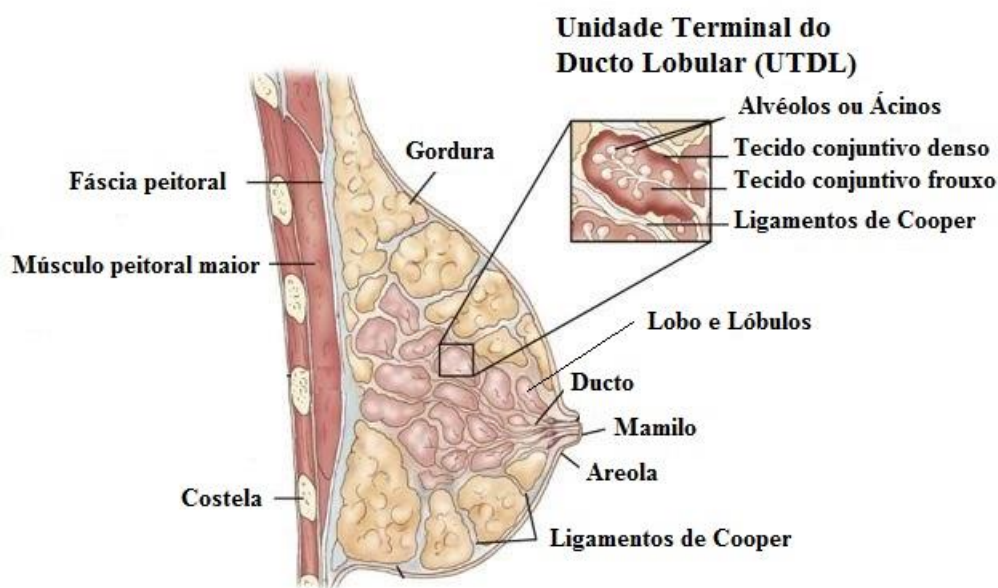
Journal of Radiation Sciences, Physics in Medicine and Biology e *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, respectivamente. O capítulo 3 é sobre *Experimental Hypofractionated IMRT Breast Dosimetry in a Thorax Phantoms* publicado na revista *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. O capítulo 4 é sobre *Dose Measurements in a Thorax Phantom at 3DCRT Breast Radiation Therapy* submetido para a revista *Physics in Medicine and Biology*. O capítulo 5 é sobre *Study of Dosimetric Effects at a Breast of a Thorax Phantom* submetido para o periódico *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*. O capítulo 6 aborda a análise e as conclusões desta pesquisa. Em seguida, apresentam-se os anexos A e B, contendo os artigos no formato original publicado na revista *Brazilian Journal of Radiation Sciences* e apresentado na *International Nuclear Atlantic Conference (INAC 2017)*, respectivamente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e Histologia da Mama

A posição das mamas se estende da segunda à sétima costela e localizam-se na fáscia peitoral, cobrindo o músculo peitoral maior e menor medialmente e os músculos serrátil anterior e externo oblíquo lateralmente. O tecido mamário normal é composto por parênquima mamário, estroma e tecido adiposo. O parênquima mamário é denominado de parênquima mamário (HALIM, 2009). O parênquima mamário está na forma de cerca de 20 a 20 lobos dispostos radialmente imersos no tecido adiposo. Cada lobo é constituído por 20 a 40 subunidades de lóbulos formados por 10 a 100 alvéolos ou ácinos. O sistema de ductos tem o formato alveolar tubulosa composta, pois se desenvolve a partir de um ducto lactífero de um lobo que se ramifica em ductos menores dos lóbulos correspondentes e os mesmos finalizam nos ductos terminais dos alvéolos (ROSEN, 2009). Um ducto terminal e seu lóbulo são chamados coletivamente de unidade terminal do ducto lobular (UTDL) (Figura 2.1). Os alvéolos são compostos por dois tipos de células: uma camada interna de células epiteliais colunares ou cúbicas simples e uma camada externa de células mioepiteliais de formato alongado ou estrelado.

Figura 2.1 - Anatomia e histologia mamária.



Fonte: Modificado de DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2009.

A membrana basal circunda as células epiteliais e as células mioepiteliais que envolvem o alvéolo, separando as mesmas do estroma. As células epiteliais colunares dos ductos tornam-se estratificado escamoso perto da abertura do mamilo. O parênquima mamário é incorporado no estroma. O estroma é um ambiente que permite a proteção, sustentação e o desenvolvimento do parênquima mamário. O estroma é formado por tecidos conjuntivo, adiposo, vasos sanguíneos, linfáticos, nódulos linfáticos e nervos (HALIM, 2009). Os principais tipos de tecido conjuntivo constituintes do estroma: tecido conjuntivo frouxo (intralobular) e tecido conjuntivo denso (interlobular). O tecido conjuntivo frouxo envolve os ductos e alvéolos da glândula mamária e é menos densamente colagenizado responde aos hormônios. O estroma intralobular contém mais capilar e é menos densamente colagenizado que o estroma interlobular. O tecido conjuntivo denso que circundam UTDL e é mais densamente colagenizado (OVALLE; NAHIRNEY; NETTER, 2014). Os ligamentos de Cooper ou ligamentos suspensores são projeções da fáscia superficial compostos de tecido conjuntivo que percorrem o tecido mamário e se conectam aos tecidos subcutâneos e à derme da pele. O parênquima e o estroma são envolvidos pelo tecido adiposo. No entanto, o tamanho, formato e estrutura histológica variam entre as mulheres, com algumas tendo mamas mais gordurosas e outras com tecido glandular e fibroso extremamente mais denso ao longo da vida (BUTLER, 2007).

2.2 Fisiologia da Mama

A mama é uma glândula exócrina e apócrina de origem ectodérmica que se desenvolve a partir da crista mamária no embrião. Sua função é secretar o leite que contém componentes essenciais para uma nutrição adequada para o desenvolvimento do recém-nascido. As mamas femininas estão sujeitas às mudanças dos hormônios ovarianos e hipotalâmicos (MORRIS; LIBERMAN, 2005). Durante a gravidez, a quantidade de estrogênio e progesterona placentários aumenta e estimulam o depósito adicional de estroma e gordura, além disso, promovem a proliferação e a ramificação dos ductos, de tal forma que o sistema de ductos assume uma configuração alveolar tubulosa composta (HALIM, 2009). Outros hormônios estão relacionados com o desenvolvimento dos ductos como, por exemplo, o hormônio do crescimento, os glicocorticoides adrenais e a insulina. No final da gravidez, o hormônio prolactina é produzido pela adenohipófise (hipófise anterior) e estimula os alvéolos a produzirem leite provocando a distensão dos mesmos. O leite consiste em água (87%), lipídios (4%) e proteínas (2%), as quais são principalmente a caseína, lactalbumina e a IgA

(ROSEN, 2009). As células epiteliais mamárias em fase de lactação secretam a caseína por exocitose que consiste na fusão das vesículas secretoras da rede de Golgi trans com o domínio apical da membrana plasmática da célula epitelial. As gotículas de lipídeos, principalmente triglicerídeos do leite são liberadas por brotamento, envoltos pela membrana plasmática (OVALLE; NAHIRNEY; NETTER, 2014). O contato da mãe com o filho gera impulsos sensoriais desencadeando sinais neurais à neurohipófise (hipófise posterior), sendo que a mesma libera a ocitocina para estimular as células mioepiteliais dos alvéolos a se contraírem, a fim de secretar o leite para o lúmen dos ductos. A lactação cessa quando a prolactina é inibida por fatores hipotalâmicos (OPENSTAX, 2016). Conforme a idade da mulher aumenta, o tecido mamário glandular é substituído por tecido adiposo. Após a menopausa, a estrutura histológica da mama apresenta mais tecido adiposo e a densidade depende da fase menopausal. A reposição hormonal preserva o tecido mamário glandular por um período mais longo (KOPANS, 2007).

2.3 Câncer de Mama

Uma neoplasia é uma espécie de novo crescimento anormal de tecido, um nódulo ou inchaço, que pode ser benigno ou maligno. A transformação de uma célula neoplásica para uma célula tumoral ocorre através do acúmulo de mutações nos proto – oncogenes (genes precursores de neoplasia) e os genes supressores de tumor (genes de sinalização, genes de morte celular, genes de bloqueio). As mutações que criam condições propícias para o câncer são aquelas que transmutam os proto-oncogenes em oncogenes e desativam os genes supressores de tumor, conseqüentemente, podem ocorrer alterações nas quantidades ou atividades das proteínas codificadas pelos mesmos (WEINBERG, 1996).

Estudos mostraram que as mutações nos genes supressores de tumor dos antígenos BRCA1 e BRCA2 aumentam a suscetibilidade de surgimento de câncer de mama. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 podem apresentar alterações na quantidade de receptores hormonais (estrogênio ou progesterona) (ER + / PR-) e receptores do fator de crescimento (HER2) , chamado como tirosina kinase. Cada subtipo de câncer de mama é caracterizado pela superexpressão (indicado por +) ou ausência (-) dos três receptores. Existem quatro principais subtipos moleculares: luminal A, luminal B, triplo negativo e o subtipo HER2. Os dois subtipos luminal superexpressam os receptores de estrogênio (luminal A mais que luminal B) e progesterona e não expressam o receptor HER2. Os canceres de subtipo luminal B estão associados a pior sobrevida do que os cânceres de subtipo luminal A. O subtipo triplo

negativo não expressa nenhum dos três receptores. E por último, o subtipo HER2 superexpressa o receptor HER2 e não expressa na quantidade normal os receptores hormonais (URRY *et al.*, 2017).

2.4 Estadiamento do Câncer de Mama

As membranas basais representam uma barreira crítica durante a progressão do câncer de mama. A membrana basal separa o epitélio mamário normal do estroma, que contém vasos sanguíneos e linfáticos (ROSEN, 2009). Uma membrana basal intacta que envolve as células cancerígenas, impedindo assim a invasão linfovascular, é observada no carcinoma ductal *in situ*. Existem dois tipos principais de carcinoma *in situ*: carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Por outro lado, a ruptura da membrana basal permite que as células cancerosas invadam o estroma e entrem em contato com o sistema linfovascular, que define o carcinoma invasivo (DIXON; BARBER, 2018). O estadiamento do câncer de mama foi formulado com objetivo de padronizar a nomenclatura para o prognóstico de pacientes com carcinoma invasivo ou CDIS, com ou sem microinvasão. CLIS, sarcoma de mama, tumor filóide e linfoma de mama não se enquadram neste sistema (AMIN *et al.*, 2017).

O estadiamento do câncer de mama é baseado na classificação tumor-nódulo-metástase (TNM) proposta pela União Internacional Contra o Câncer UICC. Mas no ano 2018, de acordo com as novas regras da American Joint Committee on Cancer (AJCC), entraram em vigor fatores biológicos ao sistema de estadiamento do câncer de mama. Os fatores biológicos incluídos foram: grau tumoral (G), receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). O estadiamento TNM para câncer de mama consiste de três grupos de estadiamento: Estadiamento Anatômico (EA), Estadiamento Prognóstico Clínico (EPC) e Patológico (EPP). O EA é baseado em informações obtidas antes do tratamento oncológico de acordo com os dados da história clínica, exame físico, exames de imagem e biópsias. O EPC é fundamentado nos dados do EA e biópsias associadas aos fatores biológicos. O EPP se aplica apenas aos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica como tratamento inicial do câncer. Baseia-se nas informações clínicas e dados anatomopatológicos provenientes da peça cirúrgica associados aos fatores prognósticos (AMIN *et al.*, 2017). O grau tumoral é determinado através da avaliação de características morfológicas (formação de túbulos, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica calibrada). As técnicas moleculares de imuno-histoquímica descrevem e quantificam a positividade de RE, RP e HER2 (RAKHA *et al.*, 2010).

O EA é definido pelas categorias T, N e M de forma simplificada, T representa o tamanho do tumor e até que ponto se espalhou dentro da mama e para tecidos adjacentes, N é a extensão da propagação para os gânglios linfáticos próximos e M indica a presença ou ausência de metástases à distância. Assim sendo, T pode variar de 0 a 4, o N pode variar de 0 a 3 e o M varia de 0 a 1. Uma vez determinados os T, N e M, é atribuído um estágio de 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC ou IV, com estágio 0 sendo *in situ* (células anormais não penetraram nos ductos ou glândulas de onde se originaram), estágio I sendo câncer invasivo em estágio inicial, e estágio IV sendo a doença mais avançada (ACS). O EPC consiste na combinação dos seguintes dados: cT, cN, com pM, grau do tumor, HER2, RE e RP. O EPP, consiste na combinação dos seguintes dados: pT, pN, com pM, grau tumoral, HER2, RE e RP. O grau tumoral pode variar de 1 a 3 (STOLNICU; CABRERO, 2018).

2.5 Modalidade Terapêutica

A decisão terapêutica é fundamentada no diagnóstico por imagem e a biópsia. Uma vez estabelecido o diagnóstico, avalia-se o estadiamento pela classificação TNM e o estadiamento de risco do paciente. As opções necessárias para otimizar o tratamento de câncer de mama incluem cirurgia e radioterapia para tratamento local e a quimioterapia e hormonioterapia para tratamento sistêmico (WASHINGTON; LEAVER, 2010).

2.5.1 Tratamento Sistêmico

Terapias sistêmicas circulam pela corrente sanguínea e podem atuar nas células cancerosas onde quer que estejam no corpo. Isso permite o tratamento de cânceres que se espalharam para partes do corpo distantes do tumor da mama (SMITH, 2006). O tratamento sistêmico pode ser neoadjuvante (antes da cirurgia) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). O tratamento sistêmico neoadjuvante é apenas quimioterapia. Os tratamentos sistêmicos adjuvantes são a quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (terapia alvo) (RICE, 2006).

2.5.1.1 Tratamento Sistêmico Neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante pode reduzir o volume tumoral possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical (CALIFORNIA, 2010), e diminuir a necessidade de dissecação de linfonodos axilares (PILEWSKIE; MORROW, 2017). Em pacientes de alto risco, a quimioterapia sistêmica é geralmente

recomendada. Os protocolos baseados em antraciclina (doxorubicina e epirrubicina) e taxanos (paclitaxel e docetaxel) tornaram-se o esquema padrão de quimioterapia adjuvante e neoadjuvante para a maioria das pacientes, em vista da maior eficácia clínica, reduzindo o risco de recorrência (JACQUIN *et al.*, 2012).

2.5.1.2 Tratamento Sistêmico Adjuvante

Pacientes com qualquer grau de positividade no resultado do exame de imunohistoquímica (IHQ) para receptores hormonais devem, a não ser que haja contraindicação absoluta, receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa. Quando maior o escore de positividade na IHQ maior é o benefício da hormonioterapia (BRASIL, 2018). O objetivo da terapia hormonal é bloquear os efeitos do hormônio feminino estrogênio. O estrogênio circula pela corrente sanguínea e se liga a certas proteínas celulares chamadas receptoras. As drogas anti-estrogênicas funcionam ligando-se aos receptores de estrogênio nas células cancerígenas receptoras de estrogênio e impedindo-as de se ligarem ao estrogênio. A droga anti-estrogênica usada no tratamento do câncer de mama é o tamoxifeno

A quimioterapia adjuvante é frequentemente usada para o câncer de mama com envolvimento de linfonodos axilares, onde taxas de sobrevida de 5 e 10 anos foram melhoradas em 5-15% (QUICK *et al.*, 2013). A quimioterapia funciona principalmente através da inibição da divisão celular. Além das células cancerosas, outras células que se dividem rapidamente (por exemplo, cabelo, epitélio gastrointestinal, medula óssea) são afetadas por estes fármacos. Na terapia alvo molecular, os fármacos inibem uma particular transdução de sinal interagindo com moléculas específicas necessárias para o desenvolvimento e crescimento do tumor (PIRTOLI; GRAVINA, GIORDANO, 2016).

Pacientes com câncer de mama HER2-positivo recebem terapia alvo com HER2 como alvo em combinação com a quimioterapia. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado contra o domínio extracelular do receptor HER2. O trastuzumabe é iniciado com os regimes de quimioterapia adjuvante e as combinações de taxano-antraciclina são geralmente recomendadas, com a administração do taxano após a conclusão do componente de antraciclina (VERONESI *et al.*, 2017). Além dos agentes que visam seletivamente a via do receptor de estrogênio, as terapias antiestrogênicas aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o câncer de mama incluem inibidores de aromatase. Cânceres de mama sem expressão de ambos os receptores hormonais e HER2 não são elegíveis para

terapia alvo, tornando a quimioterapia a única terapia adjuvante disponível (BURSTEIN, 2011).

2.5.2 Tratamento Local

Terapia local refere-se aos tratamentos que controlam a doença na área específica do tumor. Na maioria dos casos, a remoção da massa mamária por cirurgia estará entre os primeiros métodos de tratamento. A extensão da cirurgia depende das características de um tumor particular. Cirurgia e radioterapia são terapias locais (SMITH, 2006).

2.5.2.1 Cirurgia Conservadora

A cirurgia conservadora implica na remoção do parênquima mamário e na preservação do revestimento externo da glândula mamária (gordura subcutânea, pele e mamilo), deixando o paciente com uma aparência normal da mama (VERONESI *et al.*, 2017). Os tumores com diâmetro inferior a 2 cm e margens cirúrgicas livres de comprometimento podem ser tratados pela ressecção segmentar seguida da radioterapia complementar (BRENELLI, 2008). São pré-requisitos para se indicar cirurgia conservadora: mamografia prévia, diâmetro inferior a 3 cm, ausência de comprometimento de pele, tumor único, avaliação das margens cirúrgicas (BARROS *et al.*, 2013). Até 85% das recidivas locais após o tratamento conservador se desenvolvem na área da cicatriz, o que justifica a radioterapia intraoperatória (VERONESI *et al.*, 2017). Radioterapia intraoperatória em câncer de mama fornece uma dose concentrada de radioterapia para um leito de tumor durante a cirurgia (AKAN; SIMSEK, 2014).

2.5.2.2 Cirurgia não Conservadora

Existem várias técnicas cirúrgicas não conservadoras: adenomastectomia subcutânea ou mastectomia subcutânea (retirada da glândula mamária, preservando-se pele e complexo aréolo-papilar); mastectomia simples ou total (retirada da mama com pele e complexo aréolo-papilar); mastectomia com preservação de um ou dois músculos peitorais com linfadenectomia axilar (radical modificada) e mastectomia com retirada do(s) músculo(s) peitoral(is) com linfadenectomia axilar (radical). Indicam-se cirurgias não conservadoras da mama, seguida ou não de reconstrução mamária, para tumores maiores do que 2 cm, ou com impossibilidade de se assegurar a obtenção de margens livres em função da extensão ou multicentricidade tumoral (PINOTTI *et al.*, 2011). A linfadenectomia axilar seletiva é baseada na retirada do linfonodo sentinela, que é o primeiro linfonodo a drenar as micrometástases do

tumor primário. A mastectomia com linfadenectomia deve ser indicada para tumores maiores que 3 cm (BARROS, 2013).

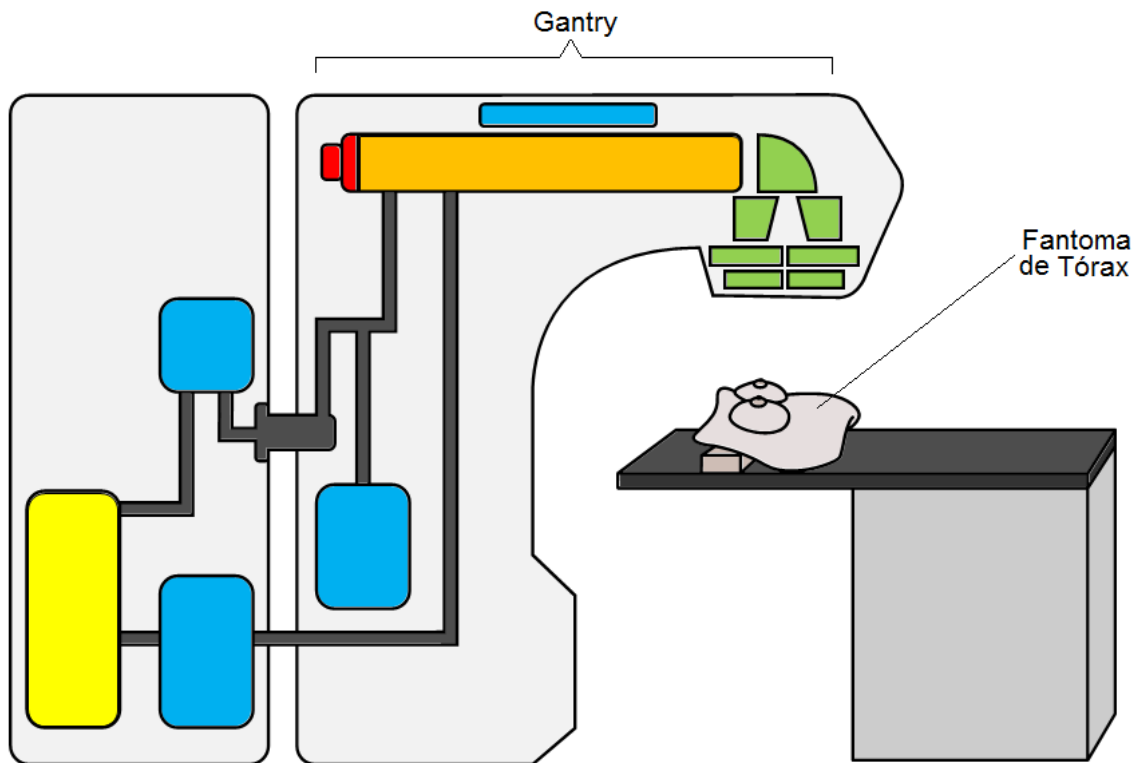
2.5.2.3 Radioterapia

A radioterapia é utilizada para tratamento adjuvante, após a cirurgia, e está indicada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações: quatro ou mais linfonodos positivos; segmentectomia (cirurgia conservadora de mama); margem positiva, quando não for possível nova intervenção cirúrgica; e tumores maiores ou iguais a 5 cm. Em casos de pacientes com um a três linfonodos positivos, deve-se analisar o custo-benefício da radioterapia. De acordo com o esquema atual de referência (50 Gy em 25 frações), esta consiste em 25 sessões de radioterapia durante 5 semanas mais uma dose adicional sobre o leito tumoral (BRASIL, 2018). A radioterapia é uma das terapias mais utilizadas para o tratamento do câncer. Consiste em usar a radiação em suas diferentes formas (raios X, raios gama, partículas) para danificar e destruir tumores, isoladamente ou em combinação com cirurgia ou quimioterapia. A radioterapia pode ser administrada de duas formas diferentes, dependendo da localização da fonte de radiação. Se a fonte de radiação for externa a uma distância do corpo do paciente, denomina-se teleterapia. Se a fonte de radiação se encontrar localizada dentro do tumor ou nas vizinhanças, nomeia-se braquiterapia (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2018).

2.6 Teleterapia

É o tipo mais comum de radioterapia usado no tratamento do câncer e geralmente é administrado por uma unidade Cobalto, que fornece raios gama de alta energia, ou um acelerador linear (linac, do inglês linear accelerator), que pode fornecer raios X de alta energia ou elétrons (IAEA, 2018). Os linacs atuais são o resultado de um processo de design complexo por diferentes fabricantes. A Figura 2.2 mostra de forma simplificada os componentes de um linac. Nos tópicos seguintes, serão abordados a função de cada componente de um linac.

Figura 2.2 - Componentes de um linac.



Legenda

- Gerador de radiofrequência
- Sistema auxiliar
- Sistema de injeção
- Estrutura aceleradora
- Sistema de colimação

Fonte: Autora (2019).

2.6.1 Sistema de Gerador de Radiofrequência

2.6.1.1 Modulador de Pulsos

O modulador é um circuito que fornece pulsos de corrente contínua de alta voltagem para fonte de energia de RF (*magnetron* ou *klystron*) e o canhão de elétrons (MAYLES, NAHUM, ROSENWALD, 2007). O retificador trifásico de onda completa fornece cerca de 10 kV para a rede de formação de pulsos (RFP). RFP armazena a energia necessária para produzir o pulso, e subsequentemente descarrega esta energia no transformador de pulso (BRADY, YAEGER, 2013). A *thyatron* é um componente do modulador, que controla a liberação da energia de pulso do PFN e inicia o carregamento do próximo ciclo subsequente.

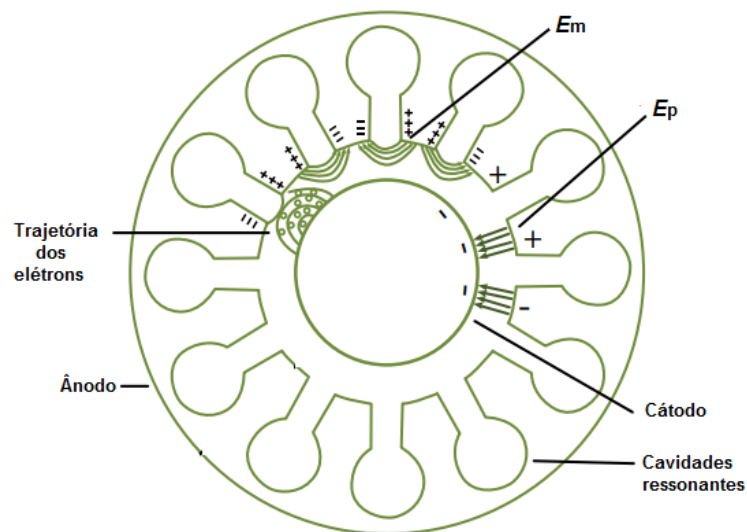
Quando *thyatron* é ativado, libera a energia de pulso para transformador de pulso. A alta tensão do transformador de pulso é conectada ao cátodo do gerador de radiofrequência. A frequência de ligar e desligar de *thyatron* é controlada pelo gerador de frequência de repetição de pulso (FRP).

Os geradores de radiofrequência usados em um acelerador podem ser de dois tipos, um magnetron, que produz energia de microondas de alta potência, ou um klystron que é um amplificador de potência do RF gerado por um oscilador de baixa potência (KHANDPUR, 2014).

2.6.1.2 Magnetron

A *magnetron* consiste em um cátodo situado no meio de uma câmara circular que, quando aquecido, libera elétrons por emissão termiônica. Cada lado do *magnetron* é um magneto permanente que produz um campo magnético axial. Na câmara circular estão as cavidades ressonantes cilíndricas espaçadas ao redor do cátodo. O campo magnético é perpendicular ao movimento radial inicial do elétron, o que faz com que os elétrons realizem o movimento helicoidal. Os elétrons da nuvem eletrônica que passam pelas aberturas das cavidades fazem com que os elétrons livres no metal oscilem devido à repulsão eletrostática. Esta oscilação induz um campo de rádio ressonante de alta frequência na cavidade. Uma antena então extrai essa onda de RF (CHERRY; DUXBURY, 2009). A Figura 2.3 abaixo apresenta a configuração do *magnetron*.

Figura 2.3 - Configuração do Magnetron

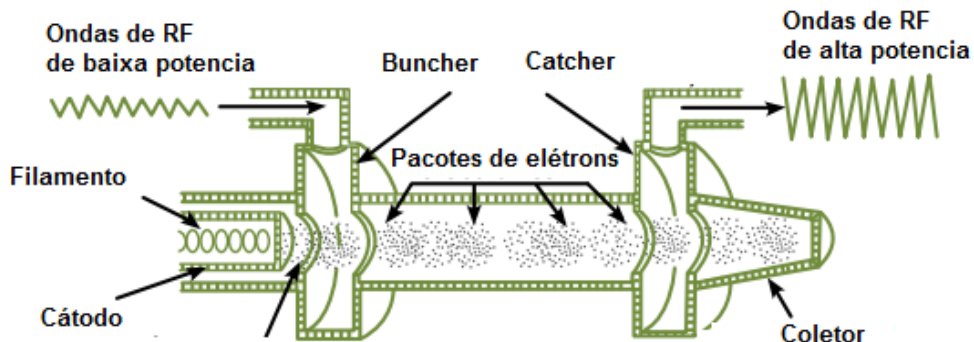


Fonte: Modificado de KHAN, 2003.

2.6.1.3 Klystron

O *klystron* é um dispositivo que consiste de um cátodo, cavidades ressonantes e um coletor. O filamento do cátodo do *klystron* produz elétrons na cavidade de entrada denominada *buncher* enquanto o oscilador transmite ondas de RF de baixa potência na mesma cavidade. À medida que o feixe de elétrons entra no *buncher*, os elétrons são acelerados ou desacelerados pelo campo elétrico axial de RF da cavidade de entrada, dependendo da fase do campo. Os elétrons de um ciclo de RF tendem alcançar os elétrons desacelerados do ciclo anterior. Isso resulta na formação de pacotes de elétrons por meio do mecanismo chamado modulação de velocidade (KHAN, 2003). Na cavidade de saída chamada de *catcher*, conforme a Figura 2.4, as ondas de RF de alta potência propagam para a guia de onda, os elétrons residuais são absorvidos pelo coletor e a energia cinética dissipada (na forma de calor) é removida pelo sistema de refrigeração (CHERRY; DUXBURY, 2009).

Figura 2.4 - Configuração do Klystron.



Fonte: Modificado de KHAN, 2003.

2.6.2 Sistema de Injeção

No acelerador linear a fonte de elétrons é o canhão de elétrons, no inglês *electron gun*. Como em um tubo convencional de raios X, no canhão de elétrons, os elétrons são gerados a partir de um cátodo aquecido pelo processo de emissão termiônica. A capa focalizadora focaliza os elétrons em uma pequena área do ânodo. O ânodo, ao contrário do que ocorre nas unidades de quilovoltagem, contém um orifício onde os elétrons estão focalizados, de modo que, em vez de atingir o ânodo, eles passam pelo orifício e entram na estrutura aceleradora (MAYLES; NAHUM; ROSENWALD, 2007).

Existem dois tipos de *electron gun*: diodo e triodo. O canhão de elétrons do tipo diodo

têm apenas dois eletrodos: cátodo e o ânodo. No tipo diodo a tensão aplicada ao cátodo é pulsada, produzindo assim agrupamento de elétrons. O cátodo e a capa focalizadora eletrodo são ajustados para uma voltagem negativa e o ânodo, é aterrado. O canhão de elétrons do tipo triodo, uma grade é adicionada logo acima da superfície do cátodo. A grade é mantida em um terceiro potencial. A grade pode, portanto, controlar a frequência de pulsos de elétrons que são injetados na estrutura aceleradora. No entanto, por estar próximo ao cátodo, isso pode criar fortes variações no campo elétrico na superfície do cátodo e, portanto, na corrente emitida. A capa focalizadora é mantida com o mesmo potencial elétrico que a grade nesta configuração (WHELAN *et al.*, 2016).

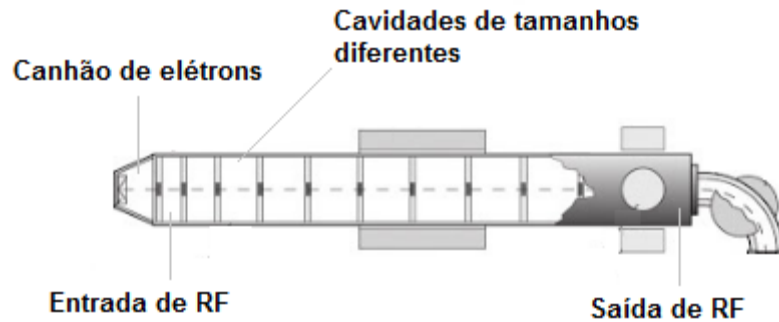
Enquanto, os canhões de diodo são adequados para uso em máquinas simples de baixa energia, a maioria dos fabricantes de linacs utiliza um canhão de elétrons do tipo triodo (KAMINO *et al.*, 2007). Isso ocorre porque a configuração do tipo triodo permite muito mais flexibilidade do que um canhão de elétrons do tipo diodo pode alcançar. Para dada uma energia de feixe, qualquer corrente de feixe pode ser alcançada e, para uma dada corrente, qualquer energia de feixe pode ser alcançada num canhão de elétrons do tipo triodo (dentro das limitações físicas) (BIGOLAS *et al.*, 2001).

2.6.3 Estrutura Aceleradora

A estrutura aceleradora está no braço do *gantry* e consiste em uma série de cavidades metálicas cilíndricas de cobre com um furo axial através do qual passam os elétrons acelerados. O cobre é usado devido a sua alta condutividade elétrica, que reduz a perda de potência. O campo elétrico do feixe pode ser tanto uma onda viajante quanto uma onda estacionária. A diferença entre os aceleradores de onda viajante e de onda estacionária está no design da estrutura do acelerador (CHERRY, DUXBURY, 2009).

A estrutura aceleradora de onda viajante tem um espaçamento variável nas primeiras cavidades (ver Figura 2.5). Nestas primeiras cavidades, o feixe é agrupado e acelerado para velocidades relativísticas. No restante das cavidades os quais apresentam um espaçamento constante, a energia é convertida em grande parte no aumento da massa relativística de elétrons. Nesse tipo de estrutura, as microondas são introduzidas na área próxima ao canhão de elétrons e, na extremidade oposta, a energia residual é extraída para que não ocorra reflexão das micro-ondas (WASHINGTON; LEAVER, 2010).

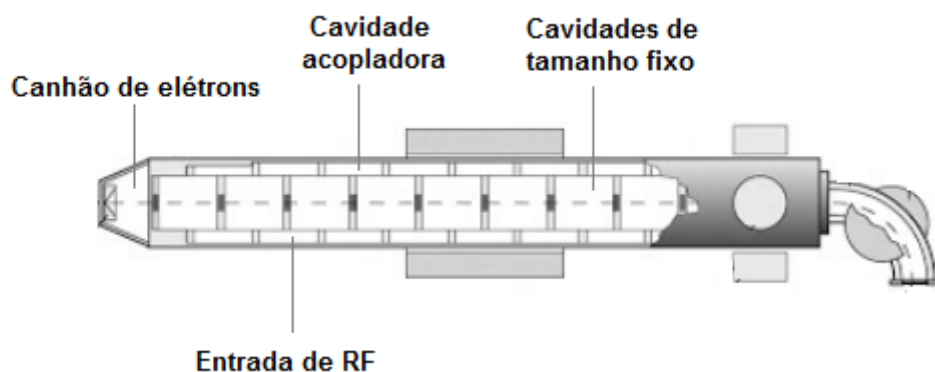
Figura 2.5 - Estrutura aceleradora de onda viajante.



Fonte: Modificado de WASHINGTON; LEAVER, 2010.

A estrutura aceleradora de onda estacionária apresenta entre as cavidades centrais acoplamentos laterais (ver Figura 2.6) para fornecer campo elétrico de aceleração constante, enquanto varia a magnitude e o sinal do campo de aceleração ao longo da estrutura aceleradora. A geometria modificada da estrutura aceleradora permite produzir linacs com estruturas aceleradoras menores em comparação com os linacs de onda viajante. No entanto, uma intensidade maior de microondas é necessário para um *magnetron* ou *klystron* de maior potência. A estrutura de ondas estacionárias fornece reflexão máxima das ondas em ambas às extremidades da estrutura, de modo que a superposição de ondas possibilite originar ondas estacionárias. Em contraste com o que acontece em um linac de onda viajante, as microondas são introduzidas na estrutura através de cavidades de acoplamento lateral e a energia residual não é absorvida, mas refletida (HALPERIN, 2008). *Siemens* e *Varian* adotaram o design de cavidades acopladas (MAYLES, NAHUM, ROSENWALD, 2007).

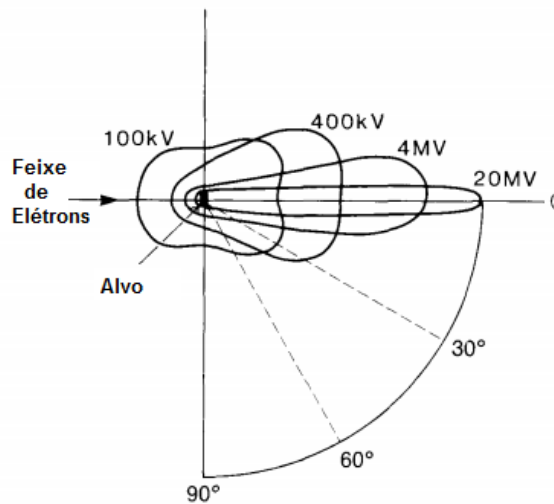
Figura 2.6 - Estrutura de onda estacionária.



Fonte: Modificado de WASHINGTON; LEAVER, 2010.

Independente do design da estrutura aceleradora, quando a velocidade do feixe de elétrons se aproxima da velocidade da luz, as linhas do campo elétrico sofrem contração de Lorentz-Fitzgerald de tal forma que a distribuição de radiação espacial de linhas de campo começa com um formato esférico, logo para um “*doughnut*”, e finalmente em um lóbulo estreito na direção paralela ao feixe de elétrons. A potência emitida por esse campo de radiação em função da distribuição angular pode ser descrita pela formula de Larmor de 1897 (HEALD; MARION, 1995). A Figura 2.7 mostra a variação da distribuição espacial de raios X em torno de um alvo fino em função da energia do feixe de elétrons.

Figura 2.7 - Distribuição espacial de raios X em torno de um alvo fino.



Fonte: Modificado de KHAN, 2003

Em linacs de baixa energia (até 6 MV) com tubos aceleradores relativamente curtos, os elétrons podem seguir em frente e atingir um alvo para a produção de raios X, como por exemplo ocorre no Varian Clinac 4/80. Nos linacs de maior energia, no entanto, a estrutura do acelerador é muito longa e, portanto, é colocada horizontalmente ou em um ângulo em relação à horizontal (KHAN, 2003). Aceleradores lineares com estruturas de aceleração montadas horizontalmente exigem que a direção na qual os elétrons estejam viajando seja alterada antes que eles atinjam o alvo.

2.6.4 Sistema Auxiliar

Linac requer os seguintes dispositivos auxiliares, ou seja, sistema de refrigeração, bombas de vácuo, bobinas focalizadoras e bobinas de direção.

O guia de ondas acelerado deve manter-se a uma temperatura estável, caso contrário à

sua eficiência será afetada. O sistema de refrigeração não só mantém a temperatura do guia de ondas, mas também do gerador de RF e do alvo (KUPPUSAMY, 2017). Consiste em uma bomba de água que circula a água para as estruturas, com a ajuda do trocador de calor (CHERRY, DUXBURY, 2009).

A bomba de vácuo ou bomba de íons evita que a energia do elétron seja desperdiçada por colisão com moléculas de gás (KUPPUSAMY, 2017). A bomba de íons é mantida dentro de um campo magnético, de modo que os íons têm trajetórias espirais nos eletrodos, em vez de um caminho de linha reta. Sistema de bombeamento a vácuo produz uma pressão de vácuo de aproximadamente 10^{-6} torr para a estrutura aceleradora e o gerador de RF (PODGORSAK, 2010).

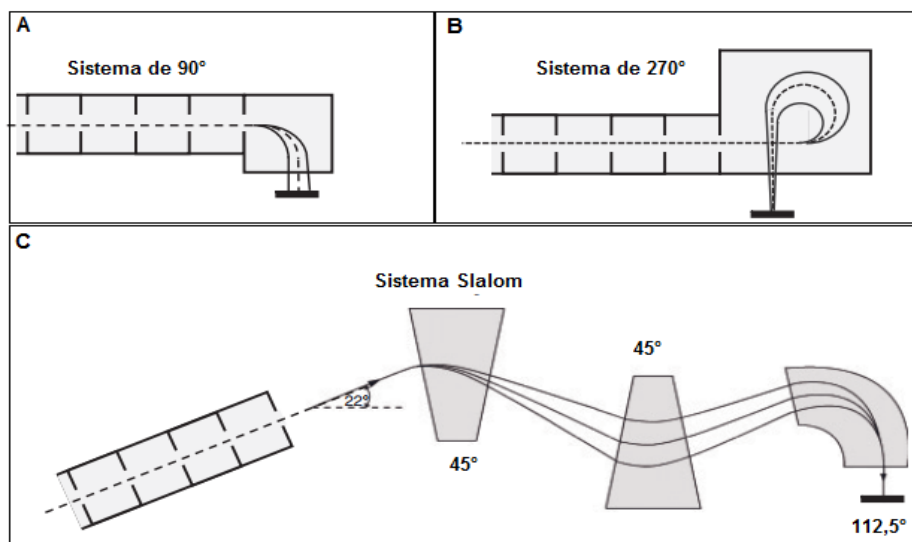
As bobinas focalizadoras impedem a divergência dos elétrons, produzindo um campo magnético (KUPPUSAMY, 2017). As bobinas focalizadoras normalmente são pares de bobinas de Helmholtz montadas em pontos críticos ao longo do guia para dirigir o feixe radialmente (ou seja, ao longo do leito de tratamento) ou transversalmente (isto é, através do leito). A direção do feixe é afetada pela compensação magnética da Terra em função do ângulo do *gantry* (tutorial). As bobinas focalizadoras estão localizadas nas extremidades da estrutura aceleradora (MAYLES, NAHUM, ROSENWALD, 2007).

2.6.5 Bobinas de Direção

As bobinas de direcionamento são usadas para alterar a direção do deslocamento dos elétrons. Três sistemas de bobinas são de uso comum: os sistemas de 90° , sistema 270° e sistema *slalom*. O sistema de dobra mais simples, o sistema de 90° , produz um ponto focal maior no alvo do que os outros dois sistemas, consequentemente, os elétrons saem do guia de ondas com energias ligeiramente diferentes. O sistema 270° foi projetado para compensar as energias ligeiramente diferentes dos elétrons do sistema de 90° . No sistema 270° , os elétrons de menor energia percorrem um arco de raio menor do que aqueles com energia mais alta, mas devido à forma do magneto, todos eles serão focalizados juntos no ponto alvo desejado. Esse sistema magnético converte o feixe acromaticamente, uma vez que reúne todos os elétrons, independentemente de pequenas mudanças no espectro de energia do elétron de entrada. Os modelos de linacs da Varian utilizam o sistema 270° . No entanto, o sistema 270° requer um gantry maior para acomodar o dispositivo. Como alternativa para este problema, a empresa Elekta introduziu o sistema *slalom*. O sistema de 270° e o sistema *slalom* produzem um ponto focal menor comparado com o sistema de 90° . As bobinas de direcionamento têm a

finalidade de direcionar o feixe para o alvo ou para a folha espalhadora dependendo do modo de operação (CHERRY, DUXBURY, 2009). A Figura 2.8 mostra os três tipos de sistema de bobinas de direção. Figura 2.8A, Figura 2.8B e Figura 2.8C correspondem ao sistema de 90°, 270 e slalom, respectivamente.

Figura 2.8 - Sistemas de bobinas de direção.



Fonte: Modificado de CHERRY; DUXBURY, 2009.

2.6.6 Cabeçote

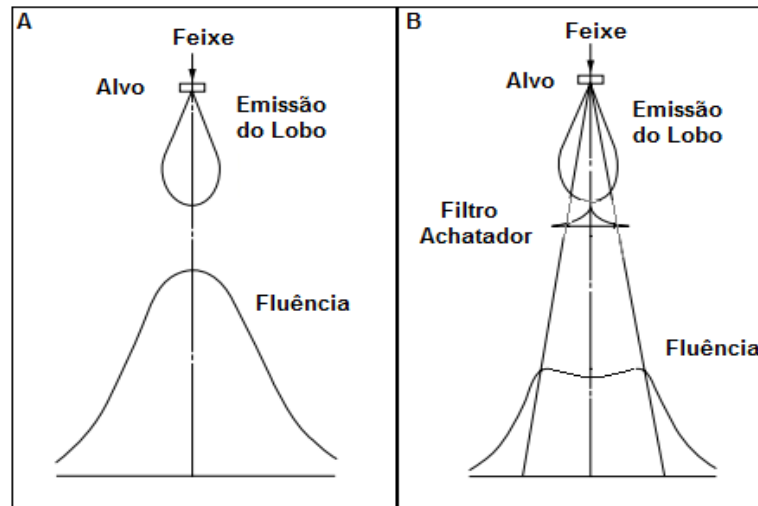
O cabeçote é a parte do linac onde recebe os elétrons acelerados a partir da estrutura aceleradora e pode conter vários dispositivos de modelagem de feixe, monitores de radiação e possivelmente uma bobina de direcionamento se a estrutura aceleradora for horizontal (KHAN, 2003).

2.6.6.1 Modo de Operação e Planura do Feixe

No modo de produção de raios X, os elétrons incidem no alvo espesso de alto número atômico como o tungstênio, a energia deles é convertida em radiação *Bremsstrahlung*. O processo *Bremsstrahlung* ocorre quando elétrons de alta energia são desacelerados pela distribuição de carga na eletrosfera do ânodo. Alvos de alto número atômico têm maior probabilidade de gerar fótons nesse processo. A uniformidade da fluência de fótons é produzida com o filtro achatador ou também chamado de filtro de planura. O filtro achatador é um absorvedor de metal cônico que absorve mais fótons do eixo central e menos da periferia do feixe (PODGORSAK, 2010). Mas o design do filtro achatador compromete a planura da fluência, permitindo um gradual aumento de intensidade nas periferias do feixe a partir do

eixo central. (SHENDE *et al.*, 2016). A Figura 2.9 ilustra a fluência resultante de um linac sem (a) e com (b) filtro achatador.

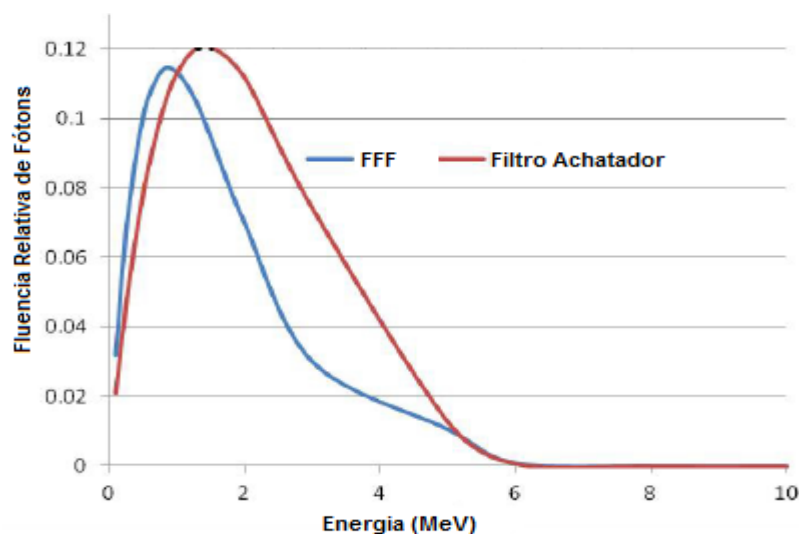
Figura 2.9 - Feixe de linac sem (a) e com (b) filtro achatador.



Fonte: Modificado de MAYLES, NAHUM, ROSENWALD, 2007.

Os acelerados da Varian TrueBeam e Elekta Versa HD apresentam o modo *flattening filter free* (FFF), ou seja, neste modo remove o filtro achatador para a produção de raios X. A Figura 2.10. mostra o espectro de emissão de um feixe de raios X sem filtro achatador e de um com filtro achatador para um feixe de fótons de 6 MV. Com o filtro achatador, o deslocamento do espectro de emissão de raios X para o lado de energias altas, indica o efeito do endurecimento do feixe (remoção de fótons de baixa energia) e o aumento da fluência relativa de fótons, indica o aumento de fótons espalhados provenientes do filtro.

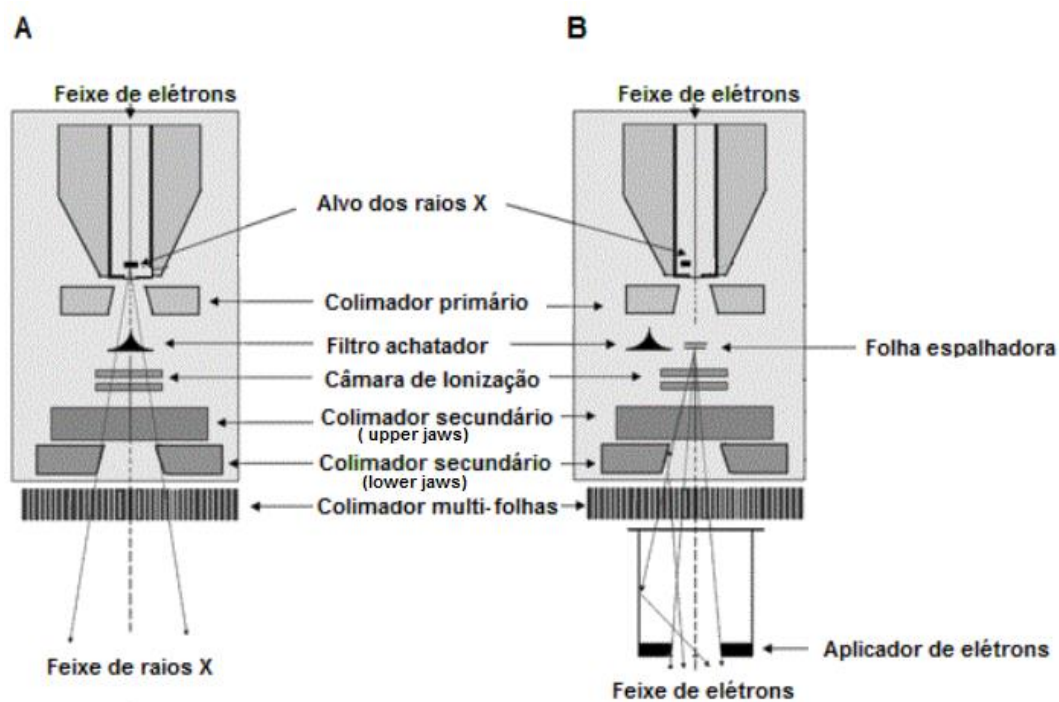
Figura 2.10 - O espectro de emissão de raios X para FFF e filtro achatador.



Fonte: Modificado de FOSTER; SPEISER; SOLBERG, 2014.

No modo de produção de elétrons, os feixes, ao invés de incidirem no alvo, incidem na folha espalhadora que tem a finalidade de uniformizar a fluência de elétrons. A folha espalhadora também consiste de alto número atômico metálico (por exemplo, chumbo, tântalo), mas de espessura menor comparado com o alvo de raios X. A espessura da folha espalhadora é fabricada de forma que os elétrons incidentes sejam espalhados em vez de sofrerem *bremsstrahlung*. No entanto, uma pequena fração da energia total é convertida em radiação *bremsstrahlung* que pode afetar a dose final por meio da contaminação por raios X. A maioria dos linacs empregam uma segunda folha espalhadora com uma espessura variável com número atômico baixo para minimizar a radiação *bremsstrahlung* adicional (KHAN, 2003). A Figura 2.11 ilustra os componentes do cabeçote de um linac usados nos dois modos de operação: produção de raios X (A) e produção de elétrons (B).

Figura 2.11 - Componentes do cabeçote na produção de raios X (a) e produção de elétrons (b).



Fonte: Modificado de PODGORSK, 2014.

2.6.6.2 Sistema de Colimação

A colimação do feixe é obtida com dois ou três dispositivos colimadores: colimador primário, colimador secundário e colimadores multi-folhas (HALPERIN *et al.*, 2008).

2.6.6.2.1 Colimador Primário

O colimador primário apresenta um design com uma abertura cônica em um bloco de blindagem de tungstênio. O colimador primário limita o tamanho máximo do campo. No modo de produção de elétrons, o colimador primário é posicionado após o feixe de elétrons ter passado pelas bobinas de direcionamento. Ademais, um aplicador de elétrons é anexado abaixo dos colimadores secundários, são feitos de materiais atômicos baixos (alumínio e plástico) para minimizar a contaminação por raios X e normalmente se estendem dentro de alguns centímetros da superfície do paciente para fornecer a colimação final do campo. No modo de produção de fótons, o colimador primário é colocado após o feixe ter passado pelo alvo de raios X (VAN DYK, 1999).

2.6.6.2.2 Colimador Secundário

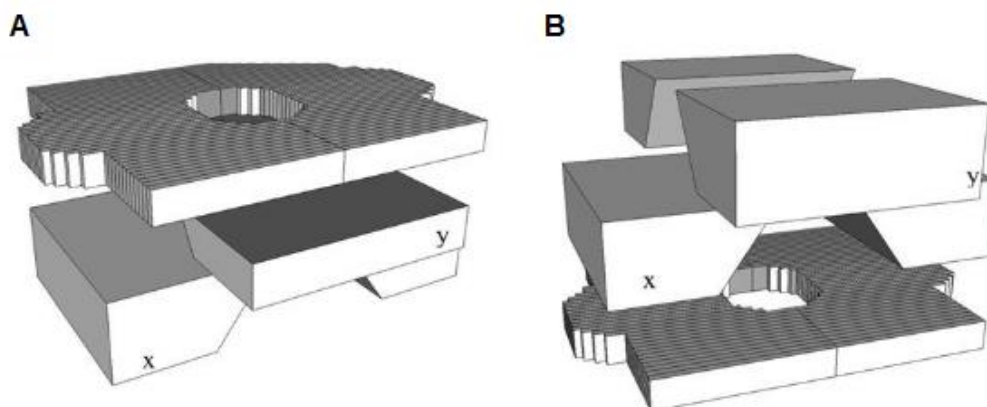
Na terapia com raios X, o colimador secundário é posicionado depois do filtro achatador. Na terapia com elétrons, o colimador secundário é posicionado depois da folha espalhadora. Os colimadores secundários também chamados de *jaws* consistem em quatro blocos, dois na parte superior *upper jaws* e dois na parte inferior *lower jaws* que se movem em distintas direções. O colimador secundário é fabricado, geralmente, de chumbo ou de urânio empobrecido. Os maiores vendedores de linacs apresentam diferentes configurações para o sistema de colimação. No design do acelerador da Varian, *lower jaws* são colimadores mais afastados do alvo de raios X e são rotulados como X1 e X2. Já os colimadores *upper jaws* estão mais próximos do alvo de raios X e são rotulados como Y1 e Y2. No design do acelerador da Elekta, o diafragma de *back-up* é um tipo de *upper jaw* com espessura fina de 3 cm que aumenta a atenuação da radiação de fuga das lâminas individuais (BOYER *et al.*, 2001).

Os colimadores têm dois modos de operação: modo simétrico e o modo assimétrico. Os colimadores simétricos se movem dependentemente do outro. Enquanto, os colimadores assimétricos se movem independentemente do outro. As unidades de cobaltoterapia apresentavam colimadores simétricos. Os linacs modernos incorporaram colimadores assimétricos que podem fornecer campos assimétricos, mais comumente com meio ou três quartos de campos bloqueados onde uma ou duas bordas de feixes, respectivamente, coincidem com o eixo central do feixe (CHERRY, DUXBURY, 2009).

2.6.6.2.3 Colimador Multi-folhas

Nos aceleradores anteriores a meados da década de 90 a colimação do feixe era feita à custa de blocos fabricados numa liga metálica de alta densidade e baixo ponto de fusão, o *cerrobend*, permitindo a proteção das estruturas que não se pretendiam irradiar. Atualmente, o próprio colimador permite a conformação geométrica. São os chamados colimadores multi-folhas, no inglês *multileaf collimator* (MLC). As lâminas do sistema MLC movem se independentemente uns dos outros, sendo comandados por motores individuais (LOPES, 2007). Geralmente feitas de tungstênio, essas lâminas de metal deslizam para formar o campo planejado pelo físico. O sistema de MLCs permite reduzir a dose nos OARs evitando a confecção de blocos específicos para cada paciente. Existem vários sistemas de MLC que apresentam aproximadamente 52 a 160 folhas que podem projetar larguras de 0,25 cm a 1 cm por lâmina, conforme medido no isocentro (WASHINGTON; LEAVER, 2010). Atualmente, existem dois modelos de MLC da Elekta: o *MLCi2* e *Agility*. O modelo *MLCi2* tem 80 lâminas, cada um com uma largura projetada de 1 cm no isocentro. O modelo mais novo de MLC, *Agility* tem 160 lâminas com largura projetada de 0,5 cm no isocentro. O MLC pode ser instalado acima do conjunto *upper jaws* do colimador secundário ou abaixo do conjunto *lower jaws* do colimador secundário como um colimador terciário. No linac da Elekta, o MLC fica acima dos *upper jaws* (Figura 2.12a) (BEDFORD; THOMAS; SMYTH, 2013). A posição do sistema MLC da Elekta é justificada pela câmera de vídeo CCD que permite a visualização das lâminas e dos colimadores com auxílio de um sistema óptico (MAYLES, NAHUM, ROSENWALD, 2007). Em contraste, no linac da Varian, o MLC é um colimador terciário localizado abaixo dos colimadores secundários X e Y (Figura 2.12b) (HOPPE; PHILLIPS; ROACH, 2010). Além disso, foi introduzido pela Varian o design *tongue-and-groove* que foi aplicado nas MLCs com objetivo de reduzir o efeito *interleaf leakage* entre as lâminas do MLC (HARIRI; SHAHRIARI, 2010).

Figura 2.12 - Posicionamento do MLC (a) Elekta (b) Varian.



Fonte: Modificado de LONSKI *et al.*, 2012.

2.6.6.2.4 Modificadores de Feixe

Filtros em cunha ou *wedge* (em inglês) são peças em forma de cunha de latão, alumínio ou chumbo usado para modificar a distribuição de isodose. No tratamento de câncer de mama, o filtro em cunha compensa o "tecido perdido" em direção ao ápice da mama. Existem três tipos de filtros em cunha: físico, motorizado e dinâmico (MAYLES, NAHUM, ROSENWALD, 2007). Um filtro físico, também chamado de filtro fixo, é colocado manualmente no feixe. Elekta introduziu o filtro motorizado. Um filtro motorizado é um filtro físico, mas que é instalada permanentemente no cabeçote da máquina e controlada remotamente. Nas máquinas da Elekta, o filtro motorizado fica localizado abaixo da câmara de ionização e acima do colimador secundário. O filtro motorizado aumenta a distância entre a fonte e a saída do cabeçote, então Varian resolveu o problema com o desenvolvimento do filtro dinâmico. Ao contrário de filtro físico, um filtro dinâmico, também chamado de filtro virtual, produz um perfil inclinado movendo gradualmente um dos colimadores *jaws* durante a entrega da dose. O grau de inclinação da isodose depende da inclinação do filtro físico. Os ângulos utilizados pelo filtro físico variam entre 15° e 60°. Para cunhas dinâmicas, a inclinação depende da velocidade dos colimadores *jaws* e da taxa de dosagem da máquina. O IMRT aproveita a flexibilidade considerável do MLC, sem necessidade de usar filtros em cunha (MAQBOOL, 2017).

2.6.6.3 Sistema de Monitoração

Os linacs têm câmaras de ionização para monitorar e controlar a quantidade de radiação que está sendo emitida. A câmara de ionização na radioterapia é empregada com

volume pequeno, com material de baixo número atômico. A câmara de ionização é uma câmara de placa paralela dupla, selada e de transmissão. Outros linacs usam câmaras dedais cilíndricos. Como é selada, fornece a taxa de dose constante, independentemente da temperatura e pressão. O sistema de monitoração pode fornecer informações quanto às bobinas focalizadoras e às bobinas de direção em relação à planicidade e simetria do feixe. Também monitora a taxa de dose absorvida e a dose absorvida integrada. A ionização causada por cada pulso produz uma densidade de cargas tão elevada no gás na câmara de ionização que a competição normal entre recombinação de carga e coleta de carga é enviesada em favor da recombinação. A corrente de ionização é conduzida para o painel de controle, onde é convertida em um mostrador digital de unidades monitoras (PODGORSAK, 2010).

2.7 Técnicas de Tratamento e Planejamento

As técnicas de tratamento comumente utilizadas IMRT e filtros em cunha com 3DCRT diferenciam-se na homogeneidade e conformidade da distribuição de dose absorvida. Serão apresentados a seguir alguns tópicos referentes a estas técnicas.

2.7.1 3DCRT

A técnica radioterapia conformacional 3D (3D-CRT, do inglês *3D Conformal Radiation Therapy*) usa tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RMN), tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) ou uma combinação de PET e TC para o TPS reconstruir as estruturas em três dimensões possibilitando os médicos e os dosimetristas delimitarem as margens do *Planning Treatment Volume* (PTV) e dos *Organs at Risk* (OARs). Muitas vezes, o limite da dose de radiação administrada ao tumor é prescrito pela tolerância à radiação dos OARs. A técnica 3D-CRT utiliza o planejamento *forward* (HALPERIN *et al.*, 2008).

O planejamento *forward*, chamado também de *Field-in-Field*, requer do físico todos os parâmetros para o desenvolvimento do plano de tratamento. Os físicos especificam manualmente energia, ângulos (*gantry*, colimador, *mesa*), tamanho do campo, modificadores do feixe, normalização da prescrição, posição do isocentro, e pesos de cada campo de acordo com sua experiência de planejamento e intuição. Depois que o cálculo da distribuição da dose é concluído, o planejador avalia o histograma dose-volume (DVH), que pode ser apresentada de forma diferencial ou cumulativa.

O DVH diferencial representa o volume de uma estrutura que recebe uma dose dentro de um intervalo especificado em função da dose. O DVH acumulado representa o volume de uma estrutura que recebe maior ou igual a uma determinada dose em função da dose. Se o DVH não estiver em conformidade com as restrições de dose, o planejador pode alterar os modificadores ou outros parâmetros para produzir um plano melhor. Este processo é repetido até que um plano aceitável seja alcançado (MAQBOOL, 2017).

O planejamento *forward* funciona bem para tumores com formas simples que não são cercados por numerosas estruturas críticas. Para geometrias complexas de tumores (por exemplo, tumores côncavos e tumores rodeados por OARs), o método de planejamento avançado pode ser limitado pela experiência do físico e pela restrição da variação da intensidade de cada feixe (HALPERIN *et al.*, 2008).

2.7.2 IMRT

A técnica radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiation Therapy*) é uma técnica de radiação em que a intensidade do feixe de radiação é modulado. Além de se conformar ao volume do tumor como 3D-CRT, a intensidade de radiação de cada feixe de IMRT é dividida em pequenos segmentos e modulada durante todo o tratamento pelo sistema de colimação MLC. A técnica IMRT melhora a conformidade do PTV e diminui a irradiação do OAR comparada com a técnica 3D-CRT.

Os planos de IMRT podem ser criados usando o planejamento *forward* ou o planejamento inverso, mas, geralmente, os planos de IMRT são calculados por planejamento inverso. Os planos IMRT usam o planejamento inverso com otimização computacional para determinar a fluência que pode produzir a distribuição de isodose desejável (GOITEIN, 2008).

Os tratamentos com IMRT podem ser fornecidos com o MLC operando em um dos três modos básicos de entrega da dose: modo estático, modo dinâmico e modo arco.

No modo estático, modalidade conhecida como *Step-and-Shoot* (sIMRT), os campos modulados de intensidade são entregues com uma seqüência de segmentos ou subcampos discretos, e a radiação é desligada entre os segmentos. Quando o feixe é ligado, um número definido de MU para um segmento específico é entregue pelo linac. Em seguida, o feixe é desligado enquanto as folhas do MLC se movem para as posições prescritas pelo próximo

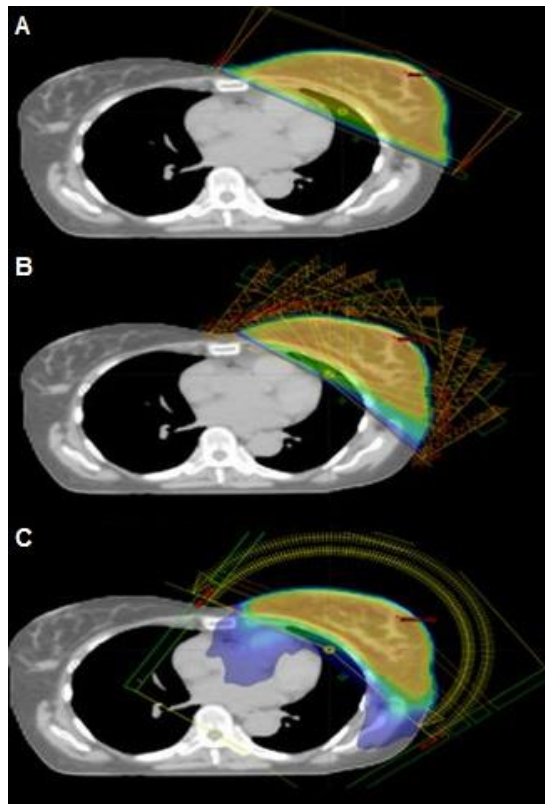
segmento IMRT. Este processo é repetido para todos os segmentos por ângulo de feixe incidente e todas as direções do feixe.

No modo dinâmico, modalidade conhecida como *Sliding Window* (dIMRT), a modulação dos campos é obtida por uma variação individual das velocidades das lâminas do sistema MLC em movimento durante a irradiação do paciente. Para uma posição fixa do *gantry*, a abertura formada por cada par de lâminas MLC opostas é varrida através do volume alvo sob controle do computador com o feixe de radiação ligado para produzir o mapa de fluência desejado (HALPERIN *et al.*, 2008).

No modo arco, conhecido como *Intensity Modulated Arc Therapy* (IMAT) em oposição à modalidade *Step-and-Shoot*, o *gantry* se move continuamente ao redor do paciente, enquanto a radiação está constantemente ligada. Mas de forma similar ao modo *Sliding Window*, a variação de velocidade das lâminas também ocorre no modo arco (PODGORSKAK, 2005).

A complexidade da técnica IMRT aumentou não apenas o tempo de planejamento e a verificação da dose, mas também aumentou o tempo de tratamento (ou seja, aumentou MU) em comparação com a técnica 3D-CRT. Do ponto de vista técnico, *Sliding Window* é mais complexo do que *Step-in-Shoot*, ou melhor, o tempo de planejamento e da verificação da dose é maior no modo dinâmico em comparação com o modo estático. Por outro lado, o tempo de entrega é mais curto, o que faz ser a principal vantagem desta técnica. A técnica foi recentemente introduzida pela Elekta (VMAT) e Varian (RapidArc) que ganhou interesse mundial em pesquisa e implementação clínica devido à sua qualidade superior de planejamento e eficiência de entrega da dose (ZHANG *et al.*, 2016). A Figura 2.13 mostra a distribuição de dose e os arranjos dos campos das técnicas de tratamento para o caso de câncer de mama: 3DCRT (a), sIMRT (b) e IMAT (c).

Figura 2.13 - Distribuição de dose e os arranjos dos campos das técnicas de tratamento para o caso de câncer de mama: 3DCRT (a), sIMRT (b) e IMAT (c).



Fonte: Modificado de HAN *et al.*, 2016.

2.8 Algoritmos de Cálculo de Dose

A função do algoritmo de cálculo de dose é calcular a distribuição de dose absorvida em uma imagem tomográfica do paciente com base em um modelo (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, 2014). Algoritmos de cálculo de dose em TPS podem ser amplamente classificados em algoritmos baseados em correção e algoritmos baseados em modelos (MAQBOOL, 2017).

Algoritmos baseados em correção usam dados de dose de profundidade medidos em fantasmas de água com uma superfície plana e incidência normal em conjunto com vários métodos para corrigir contornos irregulares do paciente e incidência de feixe oblíquo (distância efetiva da fonte à superfície, razão tecido-ar e mudança de isodose). Eles também utilizam métodos que corrigem a falta de heterogeneidade dos tecidos (razão tecido-ar, Batho power law, Batho modificado e equivalente tecido-ar) (PODGORSK, 2005).

Os avanços nas tecnologias de imagem e computação tornaram possível o desenvolvimento de algoritmos baseados em modelos em TPS (HOPPE; PHILLIPS; ROACH, 2010). O algoritmo baseado em modelo é descrito em detalhes no próximo tópico.

2.8.1 Algoritmos Baseados em Modelos

Algoritmos baseados em modelo constituem os algoritmos padrão fornecidos comercialmente pelos TPSs disponíveis atualmente (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSCU, 2006).

Algoritmos baseados em modelo calculam diretamente a dose em um fantoma ou paciente. Com estes algoritmos, os dados de feixe medidos são usados para modelar as descrições físicas dos fótons primários, fótons dispersos e elétrons separadamente. Com base nos parâmetros físicos do feixe e na informação anatômica do paciente ou fantoma, o cálculo da dose pode ser facilmente realizado em qualquer geometria, sem quaisquer correções adicionais (MAQBOOL, 2017).

Atualmente, os algoritmos baseados em modelos podem ser divididos em duas categorias, aqueles que usam métodos de convolução - superposição e aqueles que usam o método de Monte Carlo (HOPPE, 2010).

2.8.1.1 Método de Convolução – Superposição

O cálculo de dose baseia-se no conceito de kernels de deposição de dose (MAQBOOL, 2017). O método de convolução-superposição é baseado em kernel point-spread ou kernel pencil beam.

O kernel point spread é definido como uma distribuição espacial da energia depositada de partículas carregadas na água que se origina do local de uma interação primária de fótons (SMITH, 2013). Kernel pencil beam é obtido através da integração de todos os kernels point spread ao longo de um raio infinito de fótons no meio (SCHLEGEL; BORTFELD; GROSCU, 2006).

Os kernels são pré-calculados durante a configuração do algoritmo, seja por meio de técnicas de modelagem de Monte Carlo ou pelo traçado de linhas de raio geométricas da fonte de radiação até o ponto de cálculo, com a aplicação de uma correção de heterogeneidade apropriada (CHERRY, DUXBURY, 2009).

Os efeitos das radiações secundárias geradas no paciente são contabilizados usando kernels pré-calculados de espalhamento de energia secundária que são sobrepostos ou convolvidos com energia total liberada por unidade de massa (TERMA, do inglês total energy released per unit mass) para produzir a distribuição de dose total (Schmidt-Ullrich).

Se kernel é espacialmente invariante, a transformada rápida de Fourier pode ser aplicada para a integral da convolução com objetivo de reduzir o cálculo computacional, mas compromete a exatidão na presença de heterogeneidades (BATTISTA, 2019). Como aplicação do escalonamento de densidade não é invariante espacialmente, o caso do meio heterogêneo não pode ser considerado como uma convolução, mas como uma superposição de distribuições (SMITH, 2013).

Algoritmos baseados em modelo podem ser descritos como sendo de dois tipos, Tipo-A, Tipo-B e Tipo-C. Os algoritmos do Tipo-A apresentam correções de heterogeneidade apenas na direção longitudinal de propagação, como pencil beam convolution. Os algoritmos do Tipo-B apresentam correções de heterogeneidade nas direções longitudinal e lateral de propagação, os algoritmos de superposição-convolução, o algoritmo anisotrópico analítico (AAA) e o cone colapsado (CCC). Os algoritmos do Tipo-C fornecem melhor precisão no cálculo da dose em relação aos algoritmos do Tipo-B, mas modelagem de dose mais rápida do que a simulação de Monte Carlo completa (LI, 2012; FRAGOSO, 2010; SHARMA *et al.*, 2010; FOTINA, 2009; BATTISTA, 2019).

Pencil Beam Convolution

No pencil beam convolution a dose depositada num ponto é calculada como uma convolução de Terma com um kernel semelhante a um pencil beam que é derivado dos dados de feixe medidos. O núcleo do feixe de lápis descreve a distribuição da dose de um feixe muito estreito que entra em um espectro de água ao longo do eixo central do feixe. A correção de heterogeneidade é realizada com uma correção de comprimento de caminho equivalente (CCE). O método pode ser usado apenas para determinar a profundidade de densidade unitária equivalente do ponto de interesse, com base na densidade da heterogeneidade e na espessura da heterogeneidade medida ao longo de uma linha a partir da fonte até o ponto de interesse (HENDEE; IBBOTT; HENDEE, 2013). Assim, o espalhamento lateral não é considerado. Consequentemente, pode haver diferenças sistemáticas entre o TPS e a verificação do cálculo das MU em um plano com campos de tratamento, incluindo "tecido faltando" na mama e meio não homogêneo no pulmão (JINNO, 2018).

Anisotropic Analytical Algorithm

O algoritmo analítico anisotrópico (AAA, no inglês Anisotropic Analytic Method) é um dos algoritmos pencil beam generalizados. AAA foi introduzido no TPS como Eclipse (Varian). O AAA usa kernels de convolução espacialmente variantes que são derivados da simulação de Monte Carlo e modelagem separada para fótons primários, fótons dispersos e elétrons contaminantes (BATTISTA, 2019).

O pencil beam do AAA ao longo da direção longitudinal é dimensionado de acordo com o método CCE, como no pencil beam convolution. O AAA é ainda dimensionado de acordo com CCE nas direções laterais (isto é, normal ao pencil beam) (MAQBOOL, 2017).

Collapsed Cone Convolution

A forma do kernel analítico está na forma de múltiplos setores cônicos discretizados chamados cones colapsados (MAQBOOL, 2017). O kernel é discretizado em cerca de 100 direções e permitindo que cada direção represente um cone onde toda a energia é colapsada até o centro do cone (KNÖÖS, 2006).

No método de convolução do cone colapsado, o kernel é representado analiticamente e expresso em coordenadas polares. Há um número finito de ângulos polares em relação ao feixe principal. O local de interação pode ser considerado no ápice de um conjunto de linhas direcionadas radialmente, distribuídas em três dimensões. Cada linha é considerada o eixo de um cone. O kernel ao longo de cada linha é, na verdade, a energia depositada no cone inteiro colapsada na linha (CHEN; XIAO; LI, 2014).

Tornou-se o algoritmo mais amplamente utilizado em TPS, como Pinnacle (Philips), RayStation (Laboratórios RaySearch), Monaco (Elekta CMS), Oncentra (Nucletron) e Mobius3D (Mobius Medical Systems) (BATTISTA, 2019).

2.8.1.2 Método Monte Carlo

O Monte Carlo é um método probabilístico de cálculo de dose, baseado em seções de choque de interação conhecidas para elétrons e fótons em diferentes meios. Calcula as trajetórias e as probabilidades de interação de um grande número (vários milhões) de fótons e elétrons. As simulações de Monte Carlo são parcialmente introduzidas para definir as características físicas dos feixes de fótons e do cabeçote do linac (MAQBOOL, 2017). O método de Monte Carlo é certamente o padrão ouro, mas é muito mais lento do que os

métodos analíticos usados para o planejamento de tratamento de rotina. No entanto, é uma ferramenta valiosa para testar a precisão desses algoritmos mais práticos (KHAN, 2003).

2.9 Interação da Radiação no Tecido Biológico

2.9.1 Processos Químicos e Biológicos

A molécula de ADN de uma célula é o alvo mais sensível à radiação (GUDKOV *et al.*, 2015). A radiação ionizante pode ter efeitos diretos ou indiretos nas moléculas de ADN. Em ação direta, os átomos do alvo podem ser ionizados ou excitados através das interações de Coulomb, levando à cadeia de eventos físicos e químicos que eventualmente produzem o dano biológico. A ação direta é o processo dominante na interação de partículas de alta LET, como nêutrons ou partículas alfas com material biológico. Na ação indireta, a radiação interage com outras moléculas e átomos (principalmente a água, já que cerca de 80% de uma célula é composta de água) dentro da célula para produzir radicais livres, que podem, através da difusão na célula, danificar o alvo crítico dentro da célula (MORI *et al.*, 2018). Os radicais livres são caracterizados por um elétron desemparelhado na estrutura, tais como radicais superóxido ($O^{\cdot-2}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e os precursores dos radicais hidroxila ($\cdot OH$), e portanto, reagem com moléculas de ADN para causar um dano estrutural molecular. A maioria dos danos se apresenta geralmente como quebra simples da cadeia do ADN e quebra da fita dupla, danos na base do ADN, e ADN-ADN ou ADN-cross ligações protéicas. O reparo de danos no ADN de radiações de baixa LET (fótons e elétrons energéticos) é muito eficiente e sensível à taxa de dose. Essas quebras e danos resultam em aberrações cromossômicas e comprometimento da integridade reprodutiva de uma célula (SAHA, 1993).

2.9.2 Processos Físicos

A energia dos raios X emitida pelo cabeçote do *gantry* do acelerador é transmitida aos núcleos atômicos e nuvens eletrônicas do tecido humano em um processo de dois estágios.

2.9.2.1 Primeiro Estágio - Kerma

No primeiro estágio, os fótons, conhecidos como radiações indiretamente ionizantes transferem energia por transmissão, absorção e espalhamento. Os fótons que atravessam o material sem interação são chamados de fluência primária e os fótons que são espalhados são

chamados de fluência secundária. Se o fóton é absorvido ou espalhado, refere-se que o feixe de fótons sofreu atenuação (BUSHBERG, 2012).

A transferência de energia dos fótons para as partículas carregadas pode ocorrer por processos de atenuação: efeito fotoelétrico, espalhamento Compton, espalhamento coerente (espalhamento de Rayleigh), produção de pares e fotodesintegração. A grandeza dosimétrica que descreve essa primeira etapa é denominada de kerma (kinetic energy released per unit mass). A grandeza de interação relacionada à kerma é o coeficiente de atenuação linear. O coeficiente de atenuação descreve a probabilidade de interação do fóton, ou seja, pode prever qual é o efeito dominante do fóton em um meio com determinado número atômico efetivo em função da faixa de energia de interesse (JOHNS; CUNNINGHAM, 1983).

Os tecidos biológicos possuem 70 a 80% de água, cujo número atômico é 7,4 e o coeficiente de atenuação do efeito fotoelétrico é desprezível na faixa terapêutica, pois apresenta dominância no tecido abaixo de 30 keV. O espalhamento de Rayleigh também pode ser desprezado, pois neste processo não tem energia transferida, nem absorvida. A fotodesintegração também é insignificante para linacs que operam abaixo 10 MV. O processo de produção de pares é possível somente em energias de megavoltagem acima do valor limite de 1,022 MeV. O efeito Compton é predominante nos tecidos biológicos para a faixa de energia da aplicação da radioterapia (4– 20 MeV). Efeito Compton é a interação que ocorre entre um fóton e um elétron livre (camada de valência). Nesta interação, o fóton é espalhado com uma energia menor e o elétron adquire energia cinética. O efeito Compton depende tanto da densidade física quanto da densidade eletrônica do meio percorrido, mas independe do número atômico (CHERRY, DUXBURY, 2009).

A cinemática demonstra que, após uma colisão com um elétron livre, o fóton se espalhará em um ângulo quantificável, e o fóton resultante terá um comprimento de onda, energia e momento diferentes do que o fóton incidente. No entanto, essas cinemáticas não quantificam a probabilidade de interação de um fóton ou elétron se espalhar em alguma direção, no entanto a probabilidade de interação das partículas pode ser descrita pela seção de choque (ALENEZI *et al.*, 2018). De acordo com a seção de choque do espalhamento Compton (Klein-Nishina), para energias na faixa de megavoltagem do fóton incidente, os ângulos de espalhamento do fóton são menores, sendo raros os casos de retroespalhamento (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). A probabilidade de espalhamento de Compton aumenta à medida que o número de elétrons aumenta dentro de um material. Portanto, ao contrário da ortovoltagem, o coeficiente de absorção mássico para osso é ligeiramente menor que para

tecido mole na faixa de megavoltagem. De forma geral, para fótons de baixa energia (kilovoltagem), o coeficiente de absorção é próximo do coeficiente de transferência de energia, ou seja, a energia transferida é localmente absorvida. Para fótons de alta energia (megavoltagem), o coeficiente de transferência de energia é maior que o coeficiente de absorção, ou seja, os fótons produzidos por *bremsstrahlung* escapam do volume de interesse (KHAN, 2003).

2.9.2.2 Segundo Estágio – Dose Absorvida

No segundo estágio, os elétrons produzidos pelo primeiro estágio percorrem uma trajetória tortuosa pelo meio como consequência da atração induzida causada pelos núcleos positivos enquanto depositam sua energia cinética por processos colisionais e radioativos (JOHNS; CUNNINGHAM, 1983). As colisões inelásticas com o elétron atômico resultam em excitações atômicas e ionizações. O processo radioativo é a conversão da energia cinética das partículas carregadas para energia do fóton, através de *bremsstrahlung* ou raios X característicos (fluorescência), ou ainda, no caso do pósitron, aniquilação de pares ou aniquilação em voo. Os raios X característicos requerem no mínimo um potencial de pelo menos 69 kVp para um alvo de tungstênio W pois a energia de ligação das primeiras camadas está entre 58 keV e 69 keV. A aniquilação de pares ocorre com o pósitron com baixa energia cinética e aniquilação em voo com pósitron de alta energia cinética. A grandeza dosimétrica que descreve essa segunda etapa é denominada de dose absorvida. A dose absorvida é a energia absorvida por unidade de massa do volume irradiado. A unidade definida para mesma é gray (Gy) (ATTIX, 1986).

A grandeza de interação relacionada à dose absorvida é o *stopping power*. O termo refere-se à perda de energia média por unidade de caminho da partícula diretamente ionizante em um determinado meio. Para os elétrons, o *stopping power* colisional dominam com energias mais baixas, enquanto o *stopping power* radioativo dominam com energias mais altas nos tecidos biológicos. Na faixa radioterápica predomina o *stopping power* colisional. O processo de emissão de *bremsstrahlung* só domina para elétrons com mais de 10 MeV de energia cinética, até para números atômicos elevados (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

2.9.2.3 Interface entre Tecidos Biológicos

As grandezas dosimétricas kerma e dose absorvida envolvidas nos estágios da dissipação da energia podem ser correlacionadas no equilíbrio transiente de partículas

carregadas. Mas antes do equilíbrio ser atingido, a região de *build-up* surge a partir da superfície do paciente. Na região *de build-up*, o kerma tem o valor máximo na superfície e diminui com a profundidade enquanto a dose absorvida cresce gradualmente a partir da superfície. Em razão disso, a região de *build-up* permite a preservação da pele do paciente sendo uma das características mais distintas dos feixes de fótons de megavoltagem, mas na prática clínica o efeito da preservação da pele é comprometido pelo retroespalhamento e contaminação eletrônica (DAS, 2017). A produção máxima de ionizações é onde a dose absorvida assume o valor máximo na profundidade correspondente ao alcance dos elétrons e acaba excedendo o valor do kerma. Essa profundidade de máxima deposição de dose varia conforme a energia, por exemplo, para 4MV e 6 MV são 1,0 cm e 1,5 cm, respectivamente. Esse desequilíbrio eletrônico pode ocorrer também na direção lateral, o qual é a causa principal da penumbra física. Na região de equilíbrio transiente, a dose excede o kerma, mas diminui exponencialmente na mesma taxa que o kerma. Logo, a dose absorvida difere do kerma colisional por um fator conhecido como fator de retroespalhamento. No entanto, nas proximidades da interface, a distribuição de dose é mais complexa porquanto pode haver perda de equilíbrio eletrônico (KHAN, 2003).

Se a interface for o osso envolvido pelo tecido mole, a dose na interface é menor que a dose no tecido mole na faixa de megavoltagem. A dose no tecido mole tem a contribuição do retroespalhamento eletrônico (na entrada do feixe no tecido mole adjacente ao osso) e o efeito da perturbação (na transmissão do feixe a partir da interface). Se a interface for tecido mole envolvido com osso, estruturas do tecido mole receberão doses mais elevadas devido ao stopping power colisional mássico que é maior para tecidos moles em todas as energias. Quando envolve o pulmão ocorre perda do equilíbrio eletrônico lateral provocando uma redução na dose no eixo do feixe e os tecidos moles na circunvizinhança recebem dose maior do que a esperada (JOHNS; CUNNINGHAM, 1983). Esse efeito é mais pronunciado em tecidos de baixa densidade, como o pulmão, onde os elétrons de Compton podem percorrer distâncias correspondentemente maiores do que em tecidos de alta densidade (KHAN, 2003).

2.9.2.4 Dose Adicional e Contaminação

A maioria dos fótons provenientes do alvo de raios X entram no paciente sem sofrer interação. De acordo com Chaney, Cullip e Gabriel. (1994), 9% são fótons espalhados que resultam de interações em outros locais do cabeçote do *Gantry do acelerador*. As fontes da fluência secundária são: filtro achatador, filtro em cunha, sistema de colimação e

monitoração. Mohan, Chui e Lidofski (1985) encontrou por meio da simulação EGS3 que para um feixe de 15 MV, 93,5% dos fótons não tinham espalhado onde 2,8%, 3,5% e 0,2% sofreram interações de espalhamento no colimador primário, filtro achatador, e colimador secundário, respectivamente. Na prática, o colimador primário e o filtro achatador são os principais contribuintes para a fluência secundária.

Os filtros físicos criam mais radiação secundária do que os filtros não físicos. Isto é devido à interação do feixe com o material do filtro físico. Warlic *et al.* (1997) relataram que a dose média fora do campo com um filtro não físico foi de 2,7-2,8%, enquanto a dose foi de 4,0-4,7% com um filtro físico.

A câmara do monitor pode estar sujeita aos retroespalhamentos dos colimadores mais próximos do alvo de raios X e também pode estar sujeita a retroespalhamento de quaisquer filtros em cunha físicas colocadas no feixe. Yu, Sloboda e Mansour (1996) encontraram uma variação de 2,4% para os *upper jaws* e variação de 1,0% para o *lower jaws* da Varian Clinac 2100C.

Além dos fótons espalhados provenientes do cabeçote de tratamento, existem mais dois componentes que fazem parte da fluência secundária: radiação de fuga do cabeçote e contaminação eletrônica. A radiação de fuga pode ser determinada por duas principais componentes: *intraleaf leakage* e *interleaf leakage*. *Intraleaf leakage* está relacionada com a quantidade de radiação transmitida na mesma lâmina, enquanto *interleaf leakage* é a radiação de fuga que passa nos espaços entre as lâminas (HERON; HUQ; HERMAN, 2018). Shende *et al.* (2016) estimaram uma redução significativa nas transmissões *interleaf* dos MLCs para feixe FFF comparado ao feixe com filtro achatador. Esta redução foi de 1,78 e 2,09 vezes para o feixe de 6 MV e 10 MV, respectivamente. Vikraman *et al.* (2010) encontrou *interleaf leakage* de 1,4% e 1,90% para as lâminas X1 e X2, respectivamente. E um *intraleaf leakage* menor que 1,1% para um feixe de 6 MV da Elekta Synergy S Beam Modulator.

A contaminação eletrônica é a deposição de elétrons de baixa energia perto da superfície na região de *build-up*. Os elétrons contaminantes surgem a partir da interação dos fótons no ar, no colimador, e em outros materiais que interferem o caminho do feixe (KHAN, 2003). Quanto maior a energia do feixe, mais dominante é a produção dos elétrons a partir do cabeçote, enquanto os elétrons liberados pelo ar dominam com energias mais baixas (BEAUVAIS; BRIDIER; DUTREIX, 1993). A dose superficial resulta da combinação da contaminação eletrônica com retroespalhamento (fóton e elétron) originada a partir do

paciente. Ding (2002) mostraram que em energia de 6 MV e para campos de 40 x 40 cm, a dose devido à contaminação por elétrons pode ser de até 20% da dose total depositada na superfície e essa porcentagem é ainda maior, da ordem de 30% para energias mais altas. Lee *et al.* (2009), observou que os limites de tolerância à dose na pele podem ser excedidos em tratamentos de radioterapia com IMRT se a contaminação por elétrons for ignorada. Esses fatores citados contribuem para a dose superficial e periférica.

E finalmente, outro agente que contribui para a dose periférica é a penumbra física. A penumbra física é a área na borda do feixe onde há uma queda gradual da dose, sendo a soma individual da penumbra de transmissão, penumbra geométrica e penumbra de espalhamento. Penumbra de transmissão é a variação da dose nas bordas do feixe causado pelo colimador. Penumbra geométrica é a largura da penumbra em qualquer profundidade devido à configuração geométrica. Isto ocorre devido ao tamanho da fonte. O tamanho da fonte é o tamanho da região onde elétron incide no alvo, onde é tipicamente na ordem de alguns milímetros. Esse tipo de penumbra é importante para as instalações radioativas com Cobalto-60 mas não é tão relevante nos linacs de megavoltagem. No entanto, a penumbra geométrica é menor nos linacs com o design da Varian do que da Elekta, pois o sistema MLC está mais próximo do paciente (HOPPE; PHILLIPS; ROACH, 2010). O desequilíbrio eletrônico corrobora para alargamento da penumbra. Penumbra de espalhamento é criado devido ao espalhamento interno do paciente. Enquanto que os componentes que foram mencionados (espalhamento do cabeçote, radiação de fuga, contaminação eletrônica, penumbra geométrica e penumbra de transmissão) podem ser modificados, por reforço de componentes de blindagem ou por remodelagem do sistema de filtro, o espalhamento interno do paciente permanece como um contribuinte inevitável para a dose periférica (CHOFOR *et al.*, 2012).

2.10 Filmes Radiocrômicos

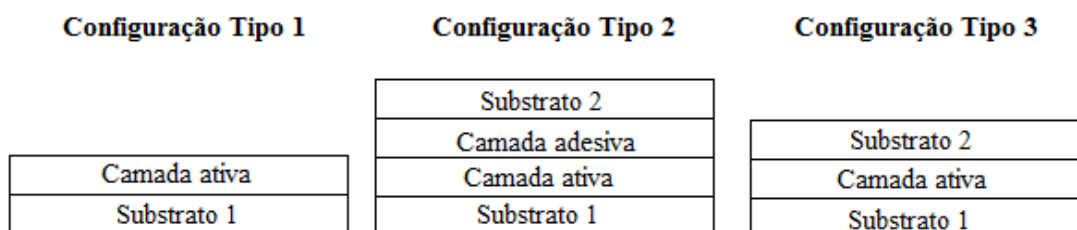
Os filmes radiocrômicos são categorizados como dosímetros passivos. Um dosímetro passivo armazena o sinal induzido pela radiação durante a irradiação e é lido com o leitor subsequentemente à irradiação. Os filmes radiocrômicos são utilizados na forma de dosimetria relativa. Um sistema de dosimetria relativa é um sistema que requer calibração de sua resposta em um campo de radiação conhecido (PODGORSAK, 2016).

A reação radiocrômica ocorre quando a interação da radiação ionizante com o filme produz um processo de polimerização nos monômeros de diacetileno que estão uniformemente distribuídas na camada ativa do filme (WILLIAMS; METCALFE, 2011;

DEVIC; TOMIC; LEWIS, 2016). A polimerização pode ser iniciada aleatoriamente em toda a estrutura quimicamente, por radiação térmica (desde que a temperatura esteja abaixo do ponto de fusão) ou por radiação ionizante(). Este fenômeno microscópico é refletido em uma mudança de cor no nível macroscópico (). A mudança de cor induzida por radiação é formada diretamente, sem a necessidade de qualquer processamento químico, e é estável a temperaturas de até 60° C (MAYLES; NAHUM; ROSENWALD, 2007).

Atualmente, os filmes radiocrômicos usados com maior frequência são originalmente fabricados pela International Specialty Products (ISP, Wayne, NJ), que agora faz parte da Ashland (Brigewater, NJ) (MIJINHEER, 2017). Os filmes radiocrômicos disponíveis possuem três tipos de configurações: tipo 1, tipo 2 e tipo 3, como mostrado na Figura 2.14.

Figura 2.14 - Configuração Tipo 1, Tipo 2 e Tipo3 de filmes radiocrômico.



Fonte: Modificado de BUTSON et al., 2003.

Os filmes com a configuração tipo 1 não apresentam uma camada protetora para a camada ativa, como os filmes HD-V2. Os filmes tipo 1 que são utilizados na dosimetria de radiação que são fortemente atenuadas por um substrato de poliéster, como elétrons de energia muito baixa e radiação beta, assim como íons e fótons. Os filmes tipo 2 e tipo 3 contêm substratos de poliéster ligados a ambos os lados das camadas ativas contra danos mecânicos. A configuração do tipo 2 usa uma camada adesiva acrílica sensível à pressão, ou um polímero solúvel em água para ligar o substrato 2 à camada ativa, como os filmes MD-V3, EBT2, RTQA-2, XR-RV3 e XRQA. Na configuração tipo 3, na qual ambos os substratos de poliéster estão diretamente ligados à camada ativa, como os filmes EBT3 e filmes EBT-XD (DAS, 2017). A composição química, número atômico efetivo (Zeff) e intervalo de dose adequado para cada modelo de filme são descritos na Tabela 2.1.

Tabela 2.1 - Modelos de filme radiocrômico com respectivos intervalos de dose e composições químicas na camada ativa.

Modelo do Filme	Intervalo da Dose	Composição atômica da camada ativa %										Z _{eff}
		H	Li	C	N	O	Na	Al	S	Cl	Bi	
HD-V2	10-100 Gy	58.2	0.6	27.7	0.4	11.7	0.5	0.3	0.1	0.6		7.63
MD-V3	1-100 Gy	58.2	0.6	27.7	0.4	11.7	0.5	0.3	0.1	0.6		7.63
EBT-XD	0.04-40 Gy	57.0	0.6	28.5	0.4	11.7	0.1	1.5	0.1	0.1		7.46
EBT2	0.01-30 Gy	56.5	0.6	27.4	0.3	13.3	0.1	1.6	0.1	0.1		7.46
EBT3	0.01-30 Gy	56.5	0.6	27.4	0.3	13.3	0.1	1.6	0.1	0.1		7.46
XR-QA2	0.1-20 cGy	56.2	1.0	27.6	1.6	11.7				0.1	1.7	55.2

Fonte: Modificado de DEVIC; TOMIC; LEWIS, 2016.

O comportamento de resposta do filme radiocrômico à radiação pode ser atribuído ao espectro de absorção da camada ativa (MARROQUIN *et al.*, 2016). O espectro de absorção do filme radiocrômico é determinado pela composição atômica e molecular dos materiais do filme (DAS, 2017). A composição atômica dos filmes EBT2 e EBT3 é praticamente a mesma. Portanto, ambos exibem absorção máxima que corresponde ao mesmo comprimento de onda aproximadamente 635 nm (ou seja, o espectro vermelho da luz visível). No entanto, filme EBT3 difere do EBT2 por ser simétrico (ou seja, substratos 1 e 2 de espessura igual) para que o filme possa ser digitalizado em ambos os lados, e apresentam partículas de sílica microscópicas embutidas no substrato de poliéster para evitar a formação de anéis de Newton em imagens obtidas usando um scanner de mesa (BROWN, 2012). O Z_{eff} de ambos é 7,46 e são adequados para medições em intervalos de dose de 0,01-30 Gy, como mostra Tabela 2.10.

O filme radiocrômico, similarmente ao filme radiográfico, possui vários aspectos importantes para a dosimetria da radiação, como alta resolução espacial, armazenamento permanente da imagem processada, permitindo múltiplas leituras não destrutivas, e formato físico conveniente e flexibilidade da cavidade do dosímetro. Além disso, o filme radiocrômico, em comparação com o filme radiográfico, oferece várias vantagens importantes, como baixa dependência energética, melhor equivalência de tecido, insensibilidade à luz visível e autodesenvolvimento após a exposição (PODGORSAK, 2016; BAHREYNI TOOSSI, 2016).

O desenvolvimento do filme radiocrômico expandiu-se da pesquisa para a ferramenta dosimétrica avançada (MCLAUGHLIN, 1991), como verificação das distribuições de dose nos procedimentos de IMRT e de garantia de qualidade (MARROQUIN, 2016).

3 EXPERIMENTAL HYPOFRACTIONATED IMRT BREAST DOSIMETRY IN A THORAX PHANTOM

3.1 Introduction

Radiotherapy planning is an essential part of the RT process, although the treatment planning must be performed accurately to ensure the RT efficiency and patient safety. It is necessary that the dosimetrists, the radiotherapist physician and the physicists have the accuracy of the dosimetric protocol preserved. Therefore, quality assurance (QA) in the RT service is necessary and fundamental. The dose calculations provided by the treatment planning system (TPS) and the ability of performing the plan must always be verified. It is a RT requirement that the patient receives the entire prescribed dose in the planning target volume (PTV), holding the tolerable doses in the adjacent organs at risk (OARs). The International Commission of Radiation Unit and Measurements (ICRU) defines an OAR to be an uninvolved RT organ that, if receiving too much radiation dose, could be damaged and would compromise the success of the course of radiation therapy (NOGUEIRA; SILVA; CAMPOS, 2015).

In a 3D conformational RT (3DCRT) modality, the verification of the dose in the central axis is usually required; besides, previous acceptable conditions of beam symmetry and beam flatness (THWAITES, 2013). QA is more laborious in the Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) modality. IMRT applies a modulated beam and requires accurate dose verification. Therefore, such modality requires a more complex analysis as gamma analysis. However, there are no robust protocols that can establish QA to the internal dose in patients.

Radiochromic films can be used to RT dosimetry internally in phantom-based studies, at the dose range of 1 cGy to 40 Gy (INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS, 2010; SIEBEL, 2013). Several studies have shown that the Gafchromic EBT2 (GAF-EBT2), produced by International Specialty Product (ISP), has advantage properties such as high spatial resolution, minimum angular dependence, low spectral sensitivity and tissue equivalence (42.3% C, 39.7% H, 16.2% O, 1.1% N, 0.3% Li and 0.3% Cl), besides EBT2 provides a two-dimensional dose distribution [2-8]. The effective atomic number of the EBT2 Lot # F020609 is 6.84 (MCCULLOUGH; HOLMES, 1985). In addition, GAF-EBT2 is a low-cost dosimetric tool in comparison to semi-conductor or gas detectors for dose measurements. According to Kaim *et al.* (2011), images from films provide sufficient information to verify

the treatment's dosimetry. One can check the dose delivered and guarantee an acceptable level of accuracy, as well as provide additional information on low-level dose regions non anticipated by TPS.

The research group NRI- "Nucleo de Radiação Ionizante" from UFMG elaborated a thorax phantom and hold the ability of comparing the spatial dose distribution, measured by radiochromic films, with the internal doses prescribed in the TPS. The thorax phantom has distinct internal organs, bone structure, skin, both breasts with adipose and glandular tissue, well defined. Such tools are indispensable for experimental evaluation of the internal spatial dose distribution.

The present paper has the goal of evaluated the internal doses at a synthetic left-breast of a thorax phantom, following IMRT protocol and make the comparison to its respective TPS. Such information may contribute to the quality control of internal dose in patients with breast cancer.

3.2 Methods

3.2.1 Calibration Protocol

Dosimetry was performed following the TRS-398 protocol of the International Atomic Energy Agency (IAEA). The radiochromic films used for the experimental dosimetry were the Gafchromic EBT2 films (GAF-EBT2). The films were positioned perpendicular to the central axis of the beam with the distance of the source to the surface (SSD) of 100 cm and at 5 cm depth in a phantom model RW3 of the manufacturer PTW. GAF-EBT2-type films were exposed to 6MV photon beam in a 10 cm x 10 cm window, from the Elekta Precise Linear Accelerator (Linac) at the "Centro de Tratamento de Radioterapia" – Betim city. The doses delivered to each GAF-EBT2 film ranged from 58 to 462 Monitor Units (MU) corresponding to 50.2 to 400.1 cGy, respectively.

3.2.2 Phantom, Tomography and Treatment *Planning*

The simulator object was a female thorax phantom developed by the NRI research group. The phantom is an anthropomorphic and anthropometric synthetic object made of equivalent elastomer-based tissue. The skin was prepared by animal collagen and silicone. The compounds used in the adipose tissue were paraffin, vegetable wax and mineral oil. The rib was made of bone powder (NOGUEIRA, 2012; NOGUEIRA; SILVA; CAMPOS, 2015; SCHETTINI; MAIA; CAMPOS, 2007; UFMG, 2012).

The CT images of the thorax phantom were acquired in Siemens SOMATOM EMOTION 16-channels with a thickness of 1.5 mm. The position of the phantom on the CT scanner was supine placed on a radiolucent polyurethane support. Fiducial marks were fixed on the skin for the reproducibility of the experiment and of the isocenter positioning, respectively. The adopted planning protocol was the inverse IMRT step-and-shoot technique performed in XiO 5.10 Elekta planning system (TPS), based on the superposition algorithm. At the TPS, the following structures were delineated in all CT slices: clinical target volume (CTV), planning target volume (PTV), ipsilateral, contralateral lungs, contralateral breast and heart, taken as OARs.

The treatment plan was optimized using a hypofractionation regimen with a prescribing dose of 43.20 Gy for 95% isodose on the total left breast (PTV) in 16 fractions of 2.70 Gy with four 6MV coplanar fields – two external and two internal. Taking into account the anatomy of the phantom, the most suitable field number was four. Table 3.1 and 3.2 shows the four 6MV - IMRT fields. Different combinations of the gantry and the collimator angles were used for defining each field, holding asymmetric collimators to obtain dose homogeneity in this region. All fields were set up at the 100-cm source to axis distance (SAD).

Table 3.1 - Radiotherapy Planning Protocol for NRI Thorax Phantom.

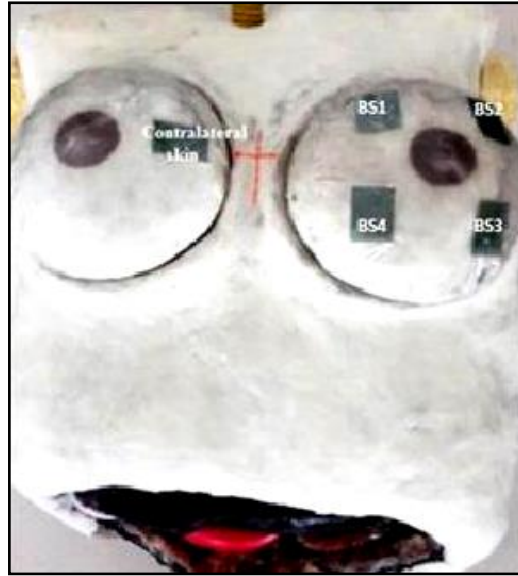
Description	Beam Number 1	Beam Number 2
Collimator	Asym	Asym
Setup/Dist (cm)	SAD/100.0	SAD/100.0
SSD/Wt fan SSD (cm)	95.0/95.1	95.8/95.7
IEC 61217 (cm, X1/X2)	-5.2/5.2	-6.2/5.2
IEC 61217 (cm, Y2/Y1)	7.0/-7.0	7.0/-7.0
Field Size at Isocenter		
Coll. Eq. Square (cm)	11.93	12.57
Blk. Eq. Square (cm)	2.88	2.71
Gantry/Coll angle (deg)	305.0/0.0	320.0/0.0
Couch (deg)	0.0	0.0
Weight (cGy)/No. fractions	1112.8/16	1196.5/16
Defined at	Arb.point	Arb.point
Depth; skin (cm)	4.9	4.3
Min or MU(open/wdg)	167.23 (MU)	181.77 (MU)
Integer MU(open/wdg)	167	182
Field ID	INT1	INT2

Table 3.2 - Radiotherapy Planning Protocol for Thorax Phantom (Continued).

Description	Beam Number 3	Beam Number 4
Collimator	Asym	Asym
Setup/Dist (cm)	SAD/100.0	SAD/100.0
SSD/Wt fan SSD (cm)	91.6/91.7	92.8/92.7
IEC 61217 (cm, X1/X2)	-5.2/5.2	-5.2/4.2
IEC 61217 (cm, Y2/Y1)	7.7/-7.6	7.7/-7.6
Field Size at Isocenter		
Coll. Eq. Square (cm)	12.38	11.65
Blk. Eq. Square (cm)	4.10	3.05
Gantry/Coll angle (deg)	125.0/0.0	115.0/0.0
Couch (deg)	0.0	0.0
Weight (cGy)/No. fractions	1188.2/16	998.2/16
Defined at	Arb.point	Arb.point
Depth; skin (cm)	8.3	7.3
Min or MU(open/wdg)	137.18 (MU)	133.36 (MU)
Integer MU(open/wdg)	137	133
Field ID	EXT1	EXT2

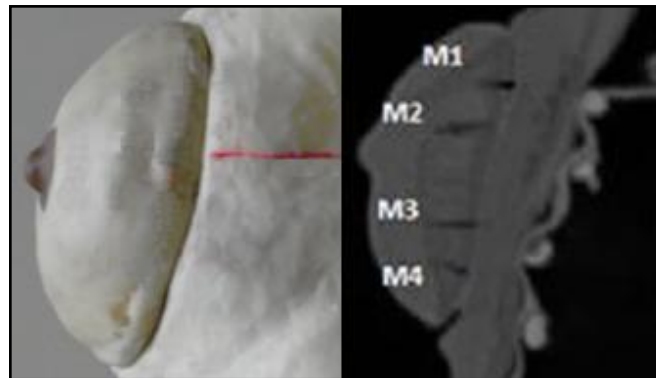
Radiochromic films were inserted in various regions of the phantom. These were positioned in to the skin and inside the breast. In the skin, films were placed in the ipsilateral breast and in the contralateral breast. On the skin of the ipsilateral breast, 04 films of 3x2 cm² were placed in each quadrant of the breast skin. This is shown in Figure 3.1, where BS1 and BS4 films were set at upper and lower medial quadrant, respectively. Similarly, BS2 and BS3 films were placed at upper and lower lateral quadrant, respectively. Moreover, in the same dimension, 01 film was positioned on the medial region. As shown in Figure 3.2, a scheme of 04 films M1, M2, M3 and M4 with the size and shape of the breast were set inside the ipsilateral breast along the axial axis and 01 film of 5x5 cm² was placed into the breast bed. Furthermore, in the contralateral breast, 01 film of 3x2 cm² was also positioned in the breast bed at inferior medial quadrant. In addition, same size films were fixed in the heart at the myocardium surface and into each lung (medium position), bellow to the breasts.

Figure 3.1 - Position of radiochromic films on the skin of the thorax phantom.



Source: Author (2017).

Figure 3.2 - Position of radiochromic films into the breast of NRI thorax phantom.



Source: Author (2017).

3.2.3 Dosimetry

A radiopaque film (black), a virgin non-irradiated film and a set of irradiated films, in triplicate, were scanned five times on the HP Scanjet G 4050 scanner. The matrices of the RGB values of the selected ROI in each film were obtained through the ImageJ program. Only the matrices of the red component were used. Since the absorbance spectra of the active component of Gafchromic EBT2 have a peak at 636 nm, the films have their sensitivity maximized by measurements on red color channel (ISP, 2010). Thus, the RGB value was converted to net optical density (netOD) following the relation:

$$\text{netOD} = \text{Log}_{10} \frac{RGB_{\text{before}} - RGB_{\text{bckg}}}{RGB_{\text{after}} - RGB_{\text{bckg}}} \quad (3.1)$$

in which RGB_{before} is the mean of the RGB components of the non-irradiated film, RGB_{after} is the average of the RGB components of the irradiated film, and RGB_{bckg} is the average of the RGB components of the opaque film. According to Devic, Tomic and Lewis (2016), the standard deviation of optical density (σ_{netOD}) is given by:

$$\sigma_{\text{netOD}} = \frac{1}{\text{Ln}(10)} \sqrt{\left(\frac{\sigma_{\text{after}}}{RGB_{\text{after}} - RGB_{\text{bckg}}} \right)^2 + \left(\frac{\sigma_{\text{before}}}{RGB_{\text{before}} - RGB_{\text{bckg}}} \right)^2 + \left[\frac{RGB_{\text{before}} - RGB_{\text{after}}}{(RGB_{\text{before}} - RGB_{\text{bckg}})(RGB_{\text{after}} - RGB_{\text{bckg}})} \right]^2 (\sigma_{\text{bckg}})^2} \quad (3.2)$$

in which σ_{before} is the standard deviation of the RGB components of the non-irradiated film, σ_{after} is the standard deviation of the RGB components of the irradiated film and σ_{bckg} is the standard deviation of the RGB components of the opaque film. And finally, the uncertainty of the dose takes into account the uncertainties of netOD measurements and the uncertainties of calibration curve fitting, as follows:

$$\sigma_{\text{Dose}} = \frac{\sqrt{\text{netOD}^2 \sigma_A^2 + \text{netOD}^4 \sigma_B^2 + (A + 2B \text{netOD})^2 \sigma_{\text{netOD}}^2}}{D_{\text{fit}}} \times 100 \quad (3.3)$$

in which A and B are estimated values for each parameter of the best fit which would make the curve closest to the data points; σ_A and σ_B are the parameter standard errors of A and B; D_{fit} is the mathematical function of the fitted dose value.

A relationship between the optical density and the dose percentage was obtained through a nonlinear fit between the OD values obtained in the calibration and the percentage of the dose in depth, related to the maximum dose in the profile of dose in depth.

After irradiation in the NRI phantom, the sensitized radiochromic films were removed from the left breast phantom, their sealing was removed, and they were scanned in a transmission scanner model HP Scanget G 4050. The scanned images were decomposed into their RGB components through the ImageJ program, and ASCII files were generated, representing the red component. The data were converted into the optical density applied to each pixel in the decomposed image, preserving the spatial dose distribution according to Equation 3.1. The standard deviation was calculated according to Equation 3.3. Based on the

response curve of the optical density versus dose percent generates, the optical density values were converted to the dose. The values of the dose were transformed into surface graphs, representing the spatial distribution of the doses, namely dose maps.

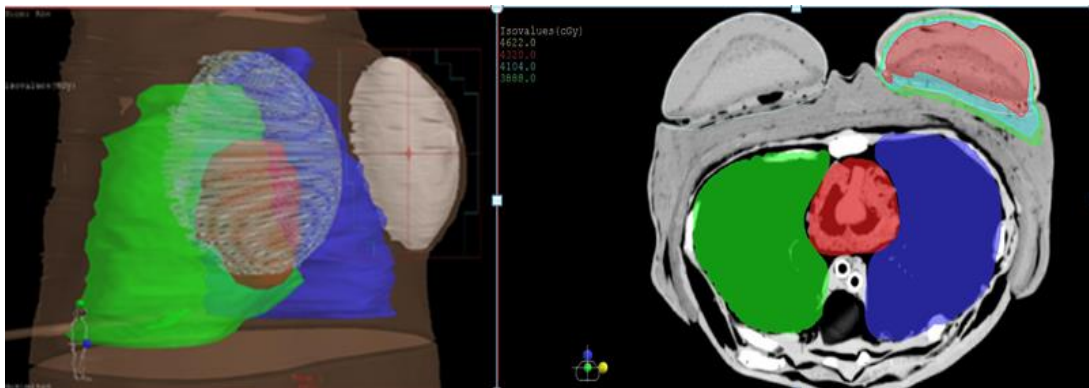
3.2.4 Statistical Analysis of Experimental Dosimetry

Absorbed doses in radiochromic films were compared with absorbed doses calculated by the TPS in the equivalent areas of the breast phantom. The mean dose and its deviation were evaluated for each dose maps. The total standard deviations of the doses were calculated with Equation 3.3.

3.3 Results

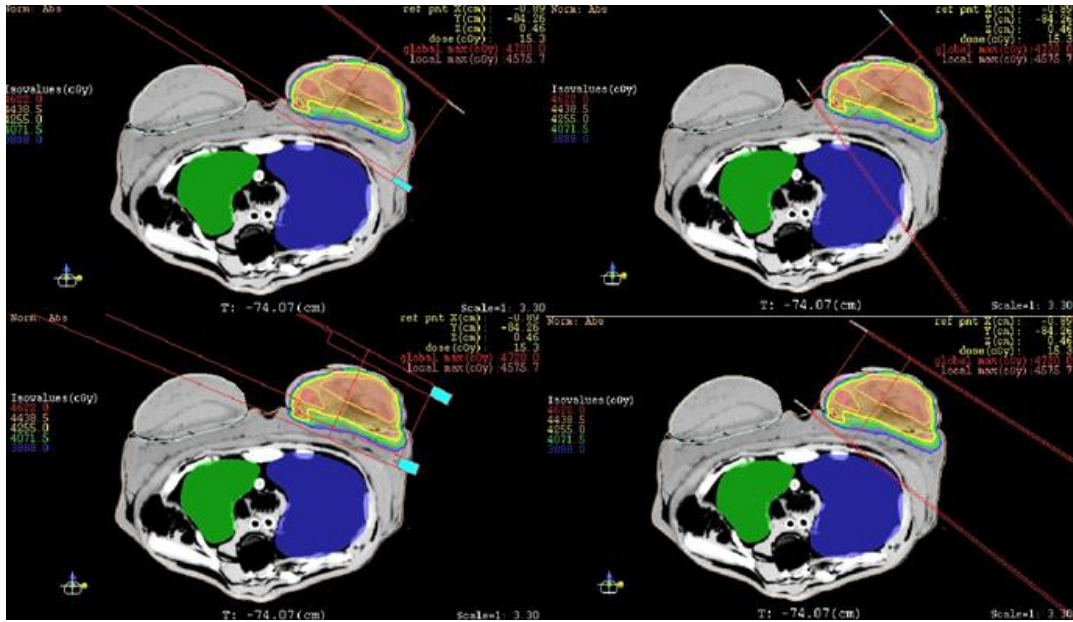
Figure 3.3 depicts the planning system superimposed to the NRI breast thorax phantom. The isodose regions were presented on Figure 3.3 (b) at the PTV. Two regions of isovalues were depicted on the image.

Figure 3.3 - (a) Reconstruction of the 3D phantom planning and (b) PTV and coverage of the organs at risk in TPS Xio 5.10.



Source: Author (2017).

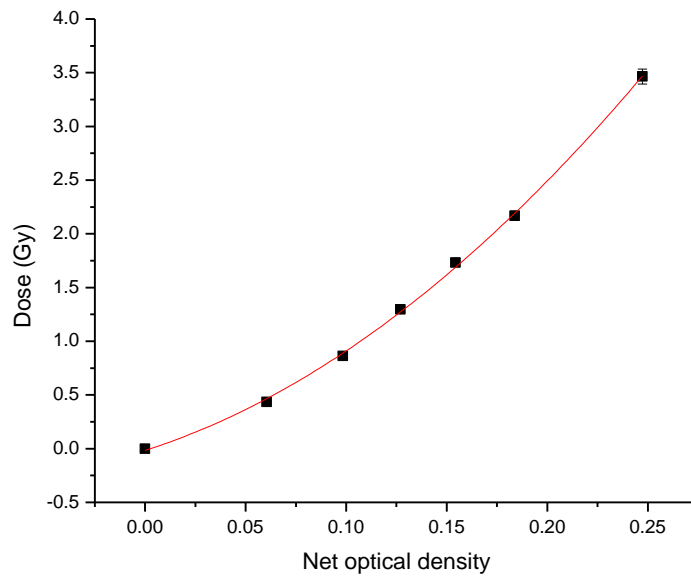
Figure 3.4 - The four 6MV coplanar fields: EXT1, INT1, EXT2 and INT2 respectively.



Source: Author (2017).

The sensitometric curve obtained from the calibration films was adjusted with a second-order polynomial equation, shown in Figure 3.5.

Figure 3.5 - Dose in function of the Net optical density.



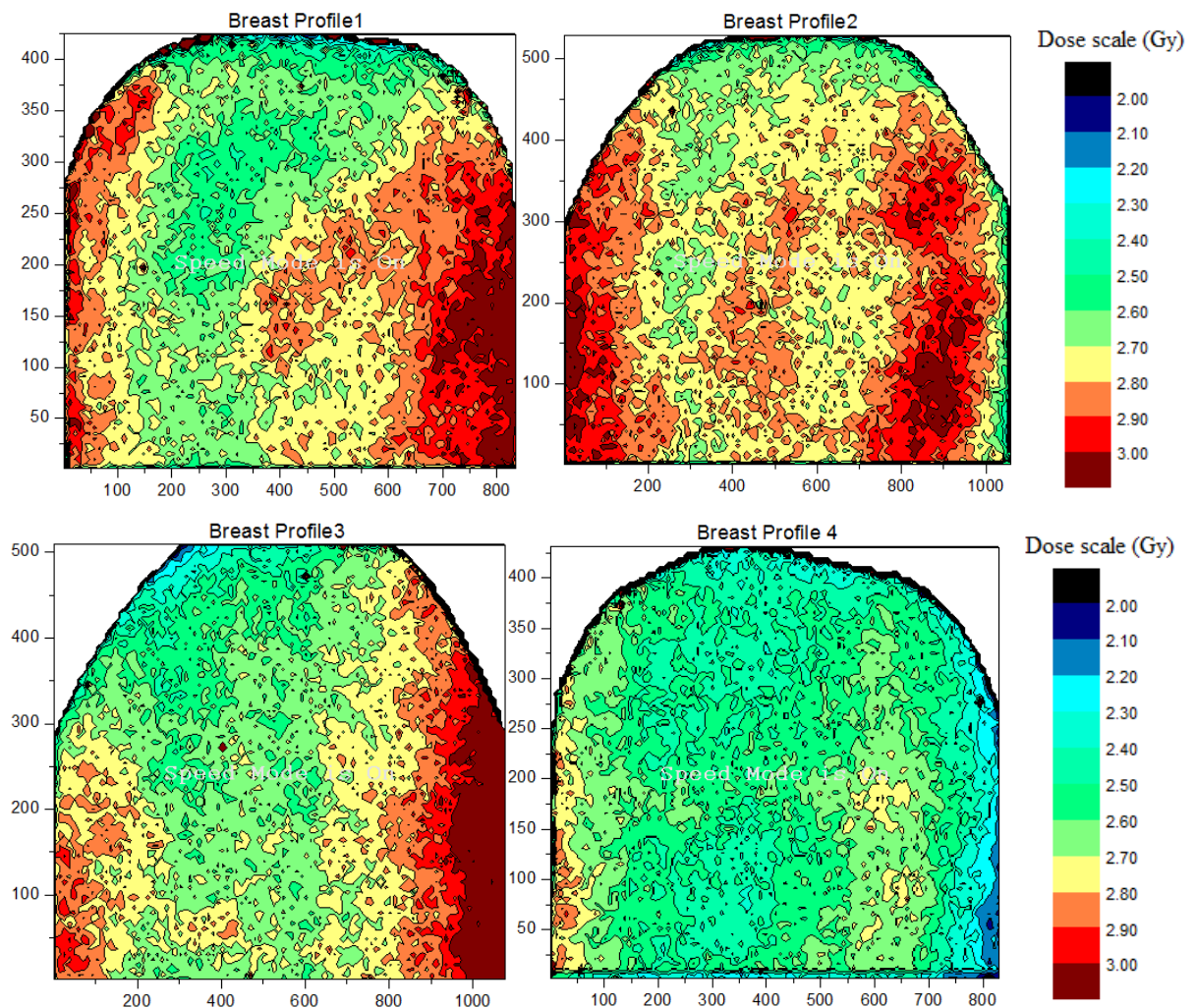
The most suitable adjustment of the sensitometric curve was a second-order polynomial equation, as follows:

$$y = y_0 + A \cdot OD + B \cdot OD^2 \quad , \quad (3.4)$$

in which $y_0 = (-0.01603 \pm 0.03233)$ Gy, $A = 5.97125 \pm 0.54905$ and $B = 32.85115 \pm 2.11665$ and OD is the value of the optical density. The $RGBbckg$ value presented 3.13 ± 0.48 . The resulting optical density values were calculated by Equation 3.1. The optical density uncertainties obtained by Equation 3.2 were insignificant, much lower than 1%. The quadratic polynomial fit presented a satisfactory coefficient of determination of 0.99. The parameters of the quadratic polynomial function adjustment were used to convert the film reading to absorbed dose.

The dose matrices were presented in Figure 3.6, in the shape of dose bound surface planes. It was possible to identify the bidimensional distribution of internal dose in the breast, namely as two-dimensional dose maps.

Figure 3.6 - Spatial dose maps generated in the internal left-breast for hypo fractioned 4-filed IMRT protocol, XY-scales in mm.



Source: Author (2017).

Tabla 3.3 - Mean dose and standard deviation at PTV and OARs.

	Dose Maps (M)	Mean Dose (Gy)	Total Dose (Gy)	σDose(%)	Constraints Mean Dose* (Gy)
PTV	M1	2.76	44.16	11.04	16 fractions, 2,7Gy Prescribed dose of 43.2 Gy at 95% of PTV
	M2	2.79	44.64	8.40	
	M3	2.72	43.52	13.00	
	M4	2.52	40.32	14.17	
OAR	Contralateral breast (skin)	0.45	7.20	11.14	5 Gy
	Contralateral breast (bed)	0.24	3.89	16.52	
	Ipsilateral lung	0.33	5.27	23.05	22 Gy
	Contralateral lung	0.20	3.25	17.16	-
	Heart (myocardium)	0.30	4.82	11.62	20 Gy

Abbreviations: PTV= planning target volume, OAR= organs at risk

* Constraints Dose from the literature summarized in Lee *et al* [17].

Table 3.3 presents the mean dose and standard deviation at PTV and on the OARs, including contralateral breast, ipsilateral lung, contralateral lung and heart surface. The total dose was estimated multiplying the mean dose at organ by the number of fractions specified by the hypofractionated treatment. The total doses in the organs at risk were also identified. In addition, Table 3.4 presents the mean dose and standard deviation of the skin dose at the ipsilateral breast, followed by the total dose after hypofractionated RT.

Table 3.4 - Mean dose and standard deviation of the ipsilateral breast skin dose.

	Breast skin (BS)	Mean Dose (Gy)	Total Dose (Gy)	σDose(%)
Ipsilateral breast	BS 1	1.04	16.61	14.20
	BS 2	1.39	22.27	11.57
	BS 3	1.37	21.94	10.60
	BS 4	1.15	18.45	8.82

3.4 Discussion

Table 3.3 shows that the mean doses, taken at the internal breast in the PTV, presented usual values above the prescribed dose, as expected. The concave shapes present on the dose distributions, following the hot regions, are observed in Figure 3.4, following the breast surface contour. This large hot region with doses above 2.9 Gy on the sides of EBT2 films may have been assembled by the overlapping of two hot sub-regions. This phenomenon may have occurred due to the application of fields with close enter-angles. The defined angles were available in Tables 3.1 and 3.2.

The build-up region, in which the electron balance of the charged particles is reached, was not reproduced in the films because they were prepared with smaller dimension placed internally in the breast not covering the surface, whose borders were away from the surface (skin). The breast film representative of the M4 presented the lowest dose because it was near the surface of the skin, in the buildup region. It is likely that the variation between the mean doses in the breast may have occurred due to the asymmetrical positioning of the films in the internal breast, and their distance to the skin.

Dose limits applied to PTV and OARs were taken from the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) dosimetric criteria for breast IMRT from the literature summarized in Lee *et al.* (AL-RAHBI *et al.*, 2013) It can be observed that the mean doses to the heart and lungs were much lower compared with these dosimetric criteria; however, the contralateral breast bed was near the limit. Besides, contralateral breast skin was higher. The step-and-shoot technique controlled by multileaf collimators is the main component contributing to the scattered radiation (HAN *et al.*, 2016). The contribution of the collimator leakage and scatter radiation dose to contralateral breast is of concern because of high radio sensitivity of breast tissue for carcinogenesis.

At the treatment plan, the homogeneity and compliance indexes do not vary statistically as a function of the number of fields (LEE; RIAZ; LU, 2015). Asymmetric collimators, adopted on the TPS, could minimize scattering doses since most of the contralateral breast doses are from scatter radiation from the collimator (POPESCU *et al.*, 2006). When multiple fields are used for the treatment of a particular tumor inside the patient, SAD setups of 100-cm are often required because such procedure is more practical in comparison with constant SSD setups (SAJAD *et al.*, 2014).

Table 3.4 showed that the dose to the skin ranged from 1.04 to 1.39 Gy. The breast films representative of the BS2 and BS3 presented the largest dose, i.e. the mean dose received from the lateral side of the irradiated region was larger than the medial side. This fact may be due to the different entrance doses generated by the lateral and medial beams, since the surface dose from the entry beam depends on the beam's angle. The set of the monitor units (MUs) employed to design an optimal plan may have caused the slight variation in skin dose. The IMRT technique requires more MUs to deliver a given dose, compared with other techniques. The increased number of fields and MUs of the IMRT plan collaborates with the radiation leakage out of the field.

3.5 Conclusions

Experimental bidimensional dosimetry in the NRI anthropomorphic and anthropometric simulator object, a representative of a female thorax, was elaborated using EBT2 radiochromic films applied as detectors, and reproducing a hypo fractionated teletherapy megavoltage IMRT protocol.

At the left-breast dosimetry, the mean doses taken at the experimental dose maps into the glandular breast presented mean dose above the prescribed dose and in general, OAR dosimetry were within the dosimetric MSKCC criterion.

The build-up regions were not reproduced in the breast map films due to their shorter size, their asymmetrical positioning in the inner breast, and their non-constant distance from the skin. The mean dose range in the skin and the hot regions in the films had been formed maybe due to the diversity of the angles of beam input and the increase of MUs in the IMRT plane. The Two-dimensional dose maps were obtained into the breast, suggesting that films supply dosimetric details and information that TPS does not provide.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors wish to express their gratitude for the financial support by CNEN, CNPq REBRAT-SUS -2013, Centro de Imagens Radiológicas Hermes Pardini de Betim, Centro de Tratamento em Radioterapia – Betim, and FAPEMIG.

4 ABSORBED ENERGY MEASUREMENTS IN A THORAX PHANTOM AT 3DCRT BREAST RADIATION THERAPY

4.1 Introduction

Treatment planning systems (TPS) are software tools used for external radiotherapy. TPS predicts dose distributions and generates beam shapes allowing the optimization of the tumor control probability (TCP) and the reduction of the likelihood of normal tissue complications (NTCP) (ELCIM *et al.*, 2018).

Meanwhile, most TPSs present some limitations in predicting superficial doses in the skin, in interfaces of heterogeneous materials, in voids, and low-density regions such as the lungs (ELCIM *et al.*, 2018; AKBAS *et al.*, 2018). Radiotherapy of breast cancer involves a complex anatomy and various tissues of highly different densities, including soft tissue, lung and bone, and air (HEDIN; BÄCK; CHAKAROVA, 2017). Unlike acrylic phantoms, the anthropomorphic and anthropometric phantom developed by the NRI (Núcleo de Radiações Ionizantes) research group from UFMG can reproduce the effects of the interactions of radiation with the human body. Briefly, this thorax phantom contains the synthetic heart, lungs, and spinal cord similar in density to their human counterparts, mimicking heterogeneous thoracic anatomy (UFMG, 2012).

Electronic equilibrium occurs when scattering secondary electrons from primary photon radiation achieves paths with angular isotropic distribution. Such conditions have been studied in homogeneous water medium exposed by energetic photons in which Compton scattering is a predominant process (NIZIN, 1993). Besides, an inhomogeneous medium causes electronic disequilibrium and reduction of absorbed energy in regions close to the inhomogeneity materials. Such longitudinal electron disequilibrium results in a build-up region. The effect of the build-up occurs when the beam passes from a lower density medium to a higher density medium, and the re-build-up occurs in the reverse direction, from highest to lowest density (SALATA *et al.*, 2009; GLIDE-HURST, CHETTY, 2014). TPS software hold dose calibration in homogeneous medium in electron equilibrium condition, in which dose is absorbed energy per specific mass. The TPS dose calculation in the build-up region is estimated from the data's extrapolation measured on the basis of the maximum dose depth using adjusted functions (DEVIC *et al.*, 2006).

In the case of high energy photons in low density material or in small beam's portals, the lateral electron path can be larger than the field size, and thus lateral electron disequilibrium (LED) can occur. In the low-density lung tissue, the dose from scattered electrons is deposited further away from the interaction points, far from the correction algorithm predicts. Therefore, the dose is overestimated in the high dose region (infield) and underestimated in the low dose region of the lung, outside the radiation field (HEDIN, 2017). The effects of LED on lung dose are generally poorly accounted for by commercial dose calculation algorithms, which oversimplify the secondary electron trajectory (DISHER *et al.*,2013; AARUP *et al.*,2009; CHOW *et al.*,2009; CARRASCO *et al.*,2004; JONES, DAS, 2005; KNÖÖS, *et al.*,2006; FOGLIATA *et al.*, 2007)

In addition, the surface dose can be influenced by the contamination of electrons from the collimator system, by the secondary scattering photons of the gantry and by backscattering photons from the underlying tissue layers, mainly unpredictable by TPS (SOLEYMANIFARD, *et al.*, 2016). Most of the commercially available TPS calculates the exit dose under the full scatter conditions and cannot accurately provide the entrance skin doses (DEVIC, *et al.*, 2006).

Therefore, the reproduction of the internal dosimetry through detectors in phantoms may increase the knowledge of the effects of the interaction of radiation on the human being in radiotherapy, especially in heterogeneous interfaces, skin surface and low-density material, as present in breast radiation therapy where electronic disequilibrium persists.

4.2 Materials and Methods

4.2.1 The 3D-CRT Therapy Plan

The plan was performed in the CAT3D TPS, from Mevis Medical Company, supported by the Pencil Beam Convolution algorithm. The chosen modality was the three-dimensional conformal RT (3D-CRT) based on two parallel opposite fields applied in the ipsilateral breast exposure of an anthropometric and anthropometric thorax phantom with a prescribed dose of 2.0 Gy in 25 fractions. The planning target volume (PTV) and the following organs of risk (OAR) were selected: lungs, heart, and contralateral breast.

Table 4.1 Radiotherapy Protocol of 3DCRT.

Parameters	ML Field ^a	LM Field ^a
Isocenter	Iso	Iso
Field Y	160	160
Field X	100	100
Table Ang	0	0
Gantry Ang	233	48
Gantry rot	0	0
Collim Ang	10	350
Weight	1.1	1
Wedge filt	W15	W15
Wedge pos	CCW	CW
TrayFactor	1	1
Head-jaw	0	0
Feet-jaw	0	0
Right-jaw	0	0
Left-jaw	0	0
SSD	727.6	725.6
Device	0	0
MU	145.2	134.8

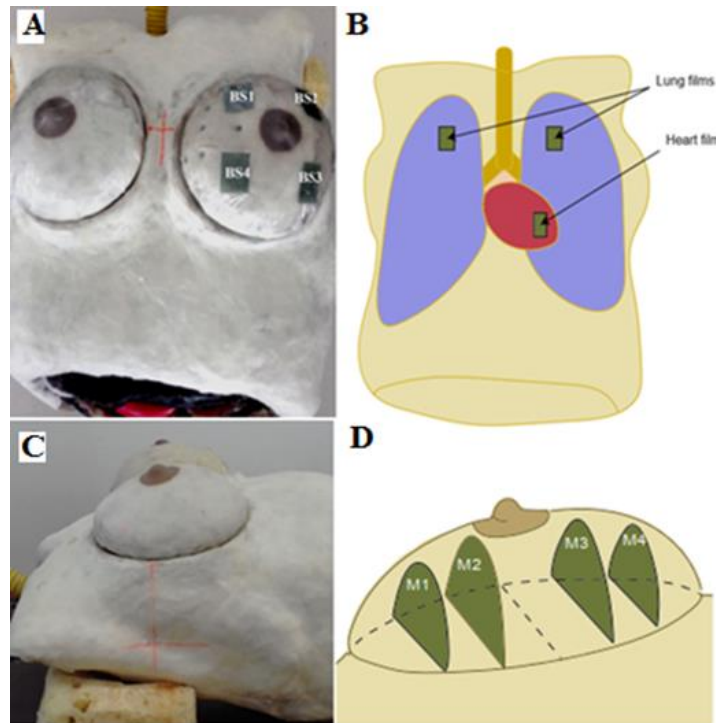
^aML= medial-lateral LM= lateral-medial

The planning was optimized matching the combination of two weighted modulated irradiation fields, in which monitor units (MU) associated with each field, collimator, gantry and angular positions were set. A suitable planning conformation was proposed, covering the whole PTV, and minimizing the exposure of the OAR's. The primary collimators known as jaws determine the size of the field. The wedges were set in order to modify the dose distributions. A 15° wedge filter was used for each field to avoid beam divergence, as shown in Table 4.1.

4.2.2 Phantom and Dosimeter Positioning

EBT2 radiochromic films of 3x2 cm² were placed in each quadrant of the skin of the ipsilateral breast, where the films, coded as BS1, BS2, BS3 and BS4, were placed in the upper medial, upper lateral, lower lateral and lower medial quadrant, respectively as shown in Figure 4.1.a. The measurements in OARs were performed by inserting into the ipsilateral breast, contralateral breast, lungs, and heart in the coronal axis as the scheme shown in Figure 4.1.b. The absorbed dose in PTV was measured with four M1, M2, M3 and M4 films of different sizes due to the anatomical shape of the breast. They were inserted into the ipsilateral breast of thorax phantom (Figure 4.1.c), along the axial axis, as shown in Figure 4.1.d.

Figure 4.1 - The films BS1, BS2, BS3 and BS4 placed in each quadrant on ipsilateral breast skin (a). The OAR films were inserted in the two lungs and in the heart myocardium (b). The PTV films (M1, M2, M3 and M4) were inserted into the ipsilateral breast (c) along axial axis (d).



Source: Author (2017).

4.2.3 Irradiation on LINAC

The irradiation was performed on the Varian model 4/80, linear accelerator at 4MV spectrum, made available from the Instituto de Radioterapia Geral e Megavoltagem de Minas Gerais, Brazil.

4.2.4 Dose Versus Optical Density Correlation

Calibration was performed in a water-box phantom holding a set of films in depth, correlating film's response with absorbed energy per mass measured in a secondary standard ionizing chamber dosimeter, placed in the same depth in water box's phantom. The calibration films were digitized in the transmission mode scanner. The optical densities (OD) of the red-component of the set of digitized films were generated. A correlation between doses as a function of OD was achieved adjusting the data. The following mathematical expression was applied:

$$y = A \cdot OD + B \cdot OD^n, \quad (4.1)$$

in which the coefficients A and B are estimated from the experimental data correlating the mass absorbed energy (y) as a function of the OD, where n is the degree of the polynomial function.

4.2.5 Dose Analysis and Intercomparison

All M1 to M4 and BS1 to BS4 dosimeters films were digitized and an HP Scanjet G4050 scanner. The RGB components were split and R-component image was treated. Optical density was evaluated in the R-component image on a pixel basis. Based on Equation 4.1, dose distribution was generated on the images, supported by the ImageJ software. The absolute mean doses and standard deviation of the data from films presents on the PTV and OAR were evaluated.

For the dosimetric intercomparison, a CAT3D tool, namely POI, was used. It allowed the reading of the absolute dose at points of interest (POI) pre-established in the TPS. This tool is usually used to define the isocenter of the PTV.

4.2.6 Statistical Analysis

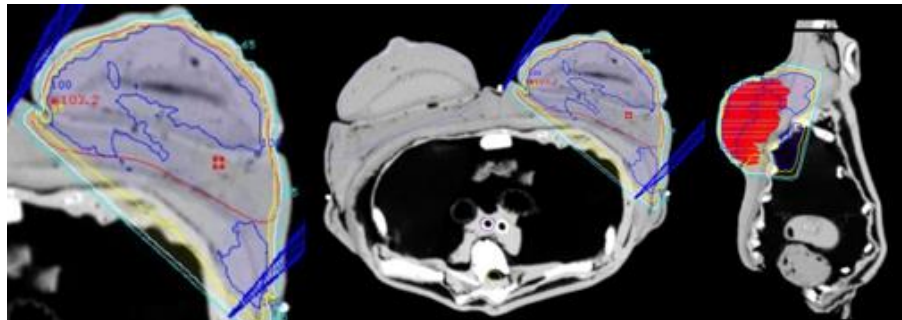
The comparison was performed with the Student's t-test with the significance level of 5%, comparing the means and standard deviations of the doses from the radiochromic films with the mean values in the ROIs taken in the TPS.

4.3 Results

4.3.1 The Therapy Plan

Figure 4.2 depicts the CT of the phantom and the plan adopted for this dosimetric study, provided by the CAT3D MEVIS Medical Company.

Figure 4.2 - The 3D-CRT plan performed in CAT3D, superposed to the axial CT images, and a sagittal reconstruction.



Source: Author (2018).

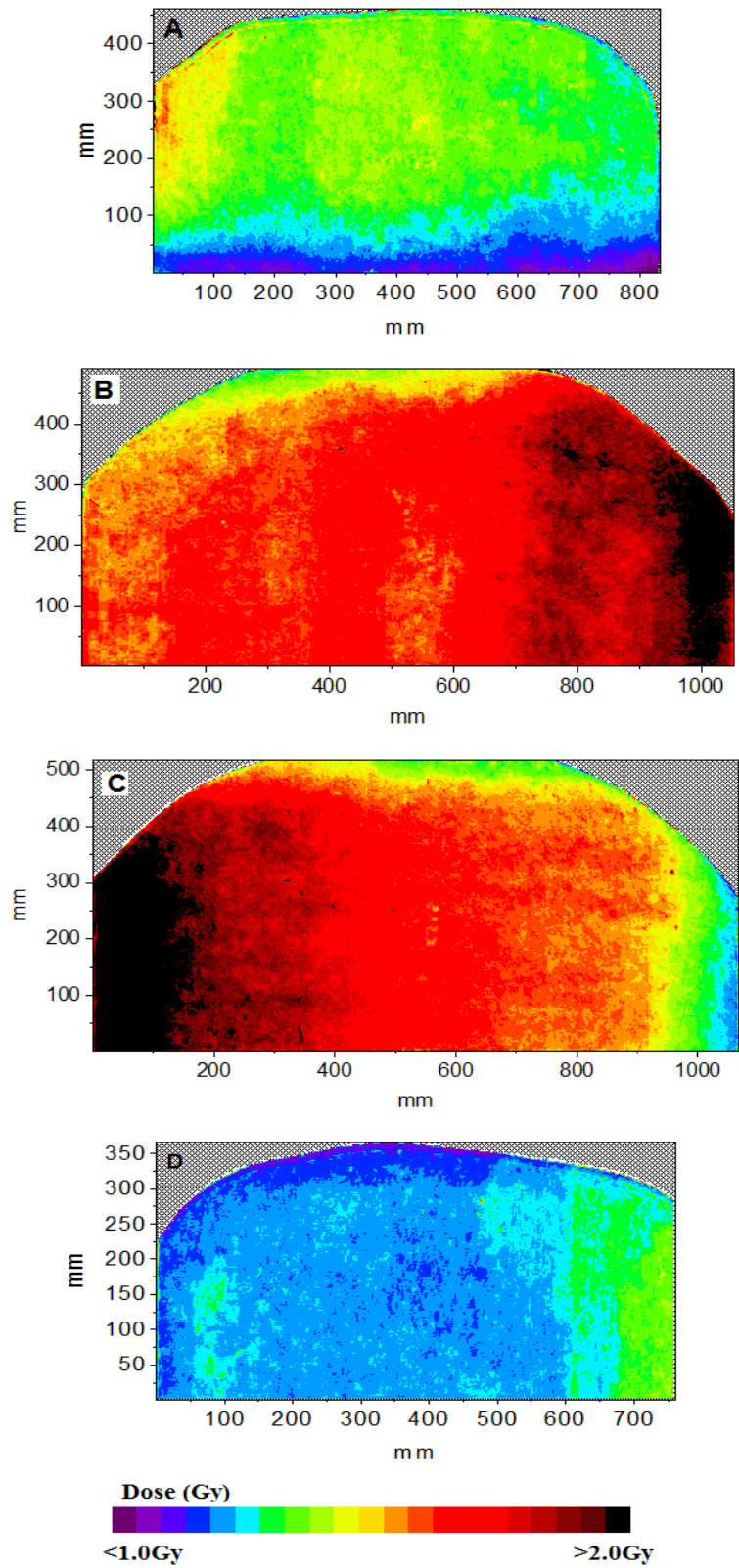
4.3.2 Dose Versus Optical Density Response

The parameters found in the calibration curve of the films were $a = 5.57 \pm 3.39$; $b = 91.47 \pm 94.16$; $n = 2.57 \pm 0.93$ with a coefficient of determination of 0.998.

4.3.3 Internal Phantom Dosimetry Compared to TPS

Figure 4.3 depicts the spatial dose maps generated in M1, M2, M3 and M4 films of the internal left-breast exposed with 3D-CRT. Table II shows the doses in the dosimeters in the breast.

Figure 4.3 - Spatial dose maps generated within M1 (A), M2 (B), M3 (C) and M4 (D) dosimeters placed in the left-breast exposed with 3D-CRT, in which XY-scales was in mm and dose scale in Gy.



Source: Author (2017).

4.4 Discussion

The ideal equation for the calibration curve is still questionable, but a second or greater order polynomial is often used in adjusting the calibration equation based on Taylor's theorem (DEVIC, *et al.*, 2005; VAN BATTUM *et al.*, 2008; SAUR, FRENGEN, 2008; XU, 2009). In our case, the coefficient of determination of 0.998 provided a suitable value which guarantees a well-adjusted mathematical representation of the data. Silva (2018) found n equal to 2.5 for both water and solid water in the range of 50-450 cGy with 4 MV Varian's Clinac 6XSN11.

The breast phantom anatomy, especially the chest wall thickness, and the uncertainty in the detector positioning relative to the breast surface and thorax, among other factors, influenced the dose measurements and its comparison to TPS. Whereas the maximum dose depth for a 4MV photon beam is 1.0 cm, the M1 and M4 films positioned near the breast surface in the adipose equivalent tissue were encompassed by the build-up region; therefore, TPS could not predict dose well in non-electronic equilibrium.

Table 4.2 - Comparison of Measured and TPS Doses.

Films	Dose Film (Gy)	Dose TPS (Gy)	Difference (%)
M1	1.31 ± 0.11	2.04 ± 0.05	-55.35 (p<0.001)
M2	1.95 ± 0.17	2.05 ± 0.21	-5.17 (p= 0.20)
M3	1.93 ± 0.17	2.02 ± 0.84	-4.38 (p= 0.90)
M4	1.16 ± 0.10	1.99 ± 0.07	-71.35 (p<0.001)
Ipsilateral lung	0.30 ± 0.03	0.20 ± 0.22	34.24 (p<0.001)
Contralateral lung	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	37.96 (p<0.001)
Heart (myocardium)	0.26 ± 0.02	0.09 ± 0.02	63.47 (p<0.001)
BS1	1.12 ± 0.10	0.94 ± 0.66	16.43 (p<0.001)
BS2	1.13 ± 0.10	1.24 ± 0.50	-10.16 (p= 0.10)
BS3	1.18 ± 0.10	1.35 ± 0.68	-14.79 (p<0.001)
BS4	0.95 ± 0.08	0.80 ± 0.15	15.67 (p<0.001)

Table 4.2 summarizes the comparison of radiochromic film and TPS based pencil beam algorithm. The dose in the build-up region close to the skin is not accurately considered by the TPS, justifying the low average doses in the M1 and M4 films in the PTV, since those films were placed surrounding the breast surface, enclosed in the build-up region. In addition, the same can be said for the high percentage differences in ipsilateral breast skin, whose percentage differences were enclosed in $\pm 20\%$.

The mean doses of M2 and M3 films, in PTV, are within the recommendations of the ICRU report No. 50, where the absorbed dose delivered cannot vary more than $\pm 5\%$ with respect to the prescribed dose (ICRU, 1993). The differences between mean dose measurements in the phantom and found in the TPS were 4.91% and 4.20%. The t-test for dosimetric intercomparison of sections M2 and M3 showed a difference of non-significant means.

Nogueira *et al* (2015) has measured the absorbed dose in 3D CRT left-breast radiation therapy in a sagittal film placed at the center of a synthetic breast. Their RT-protocol followed the dose prescribed of 1.8 Gy at 28 fractions. The average dose per fraction at the sagittal dosimeter placed at the center of the breast was 1.9 ± 0.2 Gy, and the TPS was 1.84 ± 0.2 Gy at the same position. Indeed, the dose distribution at the whole PTV varied from 100% up to 112% of the prescribed dose; while TPS provided 100 % up to 105%. Our experiment provided 96% of the prescribed dose at M2 and M3 dosimeters placed on transverse plane inside of the breast. On both experiments, the film positioning, the Linac-type and the TPS protocols were distinct; however, the internal dose in the left-breast, inside of the electronic equilibrium region, the doses were compatible to the prescribed dose (NOGUEIRA; SILVA; CAMPOS, 2015).

At the same experiment, the skin dose of ipsilateral breast varies from 1.0 to 1.4 Gy, having an average dose of 1.20 ± 0.10 Gy (NOGUEIRA; SILVA; CAMPOS, 2015). In the ipsilateral breast skin, the dose achieved 1.10 ± 0.10 Gy, evaluated on three films placed on the breast-skin (NOGUEIRA, *et al.*, 2015). In our experiment, BS1 up to BS4 provided an average dose of 1.09 ± 0.09 Gy. Therefore, both experiments provided similar skin dose with no statistically difference. Such data can validate the present information.

The percentage discrepancy of the heart can be explained by the heterogeneity of the lung, as the radiochromic film can detect the internal build-up regions, while the TPS's are known to be inaccurate in regions outside the electronic unbalance such as build-up regions.

The non-reproducibility of the heart positioning in the phantom may also have contributed to the percentage difference, since the distance between the heart and the radiation field may have been altered after the insertion of the films. The percentages differences in lung dose can be explained by the difficulty of TPS (in this case, Pencil Beam) to accurately predict the variations of the local electron density of the lung and therefore do not adequately respond to the effects of electronic lateral scattering and re-build-up.

The measurement of doses in phantoms can provide large information about the interactions of the radiation with tissues. The film detectors may contribute to the record such data. The intercomparison with TPS is a challenge since there are large uncertainties in film positioning, calibration processes, and absence of precise reference points.

4.5 Conclusion

Doses can be measured with radiochromic films, whose values can be compared quantitatively with the doses provided by the TPS. In the PTV, on regions in which electronic equilibrium is present, the experimental and TPS doses are similar, with no statistically difference. However, on regions of the PTV, near surface, differences up to 40% were found between the measurements and TPS plan. Skin measured doses match with doses found in literature, with $\pm 20\%$ different of TPS. Radiochromic film detectors are useful tools to record phenomena such as build-up, re-build-up, electronic side balance and electronic contamination, complemented the treatment planning systems in depicting doses in regions that those calculated values are imprecise, as in the surface dose and in interfaces of heterogeneous materials.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their gratitude to the medical physicist Sávio F. Rosa for his support and assistance in experimental support. In addition, we express our gratitude to the Institute of General Radiotherapy and Megavoltage of Minas Gerais for providing the facility, and CNEN for financial support with a master's degree scholarship. We thank MEVIS Medical Company for all the technical support and availability of the planning software, which has been useful in learning and research in the field of radiotherapy. We are thankful to CNPq, REBRAT-SUS project.

5 VMAT DOSIMETRIC EFFECTS AT LEFT BREAST OF A THORAX PHANTOM

5.1 Introduction

Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) subgroup of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) has not been widely used at the breast cancer radiation therapy (RT); however, there are already some studies that have investigated this technique for standard use in breast cancer (OSMAN *et al.*, 2014; SWAMY *et al.*, 2014; PHAM, *et al.*, 2016; BOMAN *et al.*, 2016). IMRT and VMAT provide significantly higher dose conformity to the tumor and better sparing of organs at risk thanks to the dynamic gantry matched with multi-leaf collimators (MLC) (ALHAZMI *et al.*, 2018). VMAT delivers a dose continuously, while gantry and MLC leaves move dynamically with varying dose rate. However, the interplay of continuous gantry rotation, MLC motion, and dose-rate modulation poses challenges with accurate dose calculation (CHRISTIANSEN; HEATH; XU, 2018) and dosimetric uncertainties in treatment delivery (ALHAZMI *et al.*, 2018).

Most treatment planning systems (TPS) perform dose calculation under an assumption of discrete apertures changing instantaneously from one discrete angle to the next (CHRISTIANSEN, HEATH, XU, 2018; UNKELBACH, 2015). Another source of error that compromises the accuracy of the dose calculation is that the fluence delivered as the MLC leaves sweep between two apertures is not correctly calculated; instead, the fluence calculation is treated as though the entire fluence at a given angle is delivered by a single static aperture (CHRISTIANSEN; HEATH; XU, 2018). In spite of the dynamic behavior is correctly modelled in some TPSs, even using Monte Carlo dose calculation as Monaco[®], most planning systems make an approximation by summing doses calculated at the discrete control points and not in between (MANIKANDAN *et al.*, 2012).

Treatment plans using the VMAT technique will typically try to achieve good target coverage of the planning target volume (PTV) (JENSEN *et al.*, 2018), but the complexity of these techniques adds more dosimetric uncertainties in treatment delivery (ALHAZMI *et al.*, 2018). The dosimetric parameters that affect the dose distribution and delivered dose are leakage radiation (interleaf leakage and leaf transmission), physical penumbra (geometric, transmission, scatter), tongue-and-groove effect and gantry scattering. The MLC transmission consists of two components: interleaf and intraleaf leakages. Interleaf leakage is the leakage between the gaps of the leaves, whereas intraleaf leakage relates to the amount of

transmission through the leaf (HERON; HUQ; HERMAN, 2018). The tongue-and-groove design was introduced to reduce the interleaf leakage between adjacent leaves in an MLC (DENG *et al.*, 2000). Although interleaf leakage and leaf transmission affect the doses delivered during all treatments that use MLC, the tongue-and-groove effect affects modulated treatments (DAS, 2017).

MLC transmission and gantry scattering (mainly from flattening filter and collimation system) are factors that contribute to the dose outside the (peripheral) field, in addition to the internal scatter taking into the patient (FOGLIATA *et al.*, 2007; KINSARA *et al.*, 2016). Typically, the effect of the flattening filter exhibits an increase in the beam intensity away from the central axis and hence, the incident primary beam fluence at off axis points varies as a function of distance from the central axis.

Many of the treatment-planning parameters listed are ideally measured using radiochromic films. Such dosimeters can easily provide high-resolution measurements in multiple planes or orientations (DAS, 2017) holding an angular independence (KAIM *et al.*, 2011). Radiochromic film measurements can be a useful tool to refine the quality assurance process in RT.

The main goal of this work was to investigate the dosimetric effect of the arc fields therapy in distinct anatomical orientations. A left-sided-breast of the anthropometric and anthropometric female thorax phantom was used, and dosimetry was performed with EBT3 and EBT2 radiochromic films, placed at the sagittal and axial orientations. The Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) protocol was the choice of study.

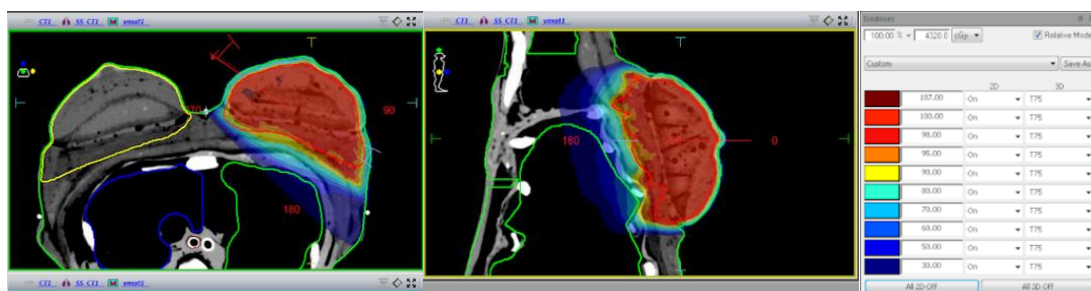
5.2 Materials and Methods

5.2.1 Treatment Planning

The anthropometric and anthropometric female thorax phantom, developed by NRI Group UFMG (UFMG, 2012), was submitted a computed tomography using an image slice thickness and spacing of 3 mm providing the image acquisition for an RT treatment planning. The therapy planning system (TPS) performed in this study was Monaco 5.11.02 (Elekta AB, Stockholm, Sweden). The Monaco TPS uses a Monte-Carlo Photon algorithm in the calculation of the dose distribution. The delivery mode technique was the volumetric modulated arc radiotherapy (VMAT) implemented on a Synergy *Linac*. The VMAT treatment planning was generated using two coplanar arcs with a total of 24 segments

in which monitor units (MU) associated held 547.94 MU. The gantry angle varied between $305^{\circ}/15^{\circ}$ with 16 segments (369.58 MU/field) and $115^{\circ}/10^{\circ}$ with 8 segments (178.36 MU/field) with rotation clockwise and anticlockwise for each arc. The prescribed dose was 43.20 Gy in 16 fractions of 2.70 Gy using 6 MV photons to the PTV. The PTV defined was the left sided breast of thorax phantom. The OAR assumed on the thorax phantom were: lungs, heart, and contralateral breast. The protocol dose limits to OAR were defined according to RTOG protocols.

Figure 5.1 - VMAT treatment planning showing the isodose curves at left breast with Monaco TPS.



Source: Author (2017).

5.2.2 Calibration Procedure

The calibration of the radiochromic EBT3 and EBT2 films was performed in PTW Solid Water phantom (RW3, Siemens, Germany) composed of solid water with 5 cm of the build-up material above and below the film. The films were exposed with 100 cm source-to-surface distance and $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ square field. The radiochromic films were exposed in the range of 115 to 693 MU corresponding dose range from 100 to 600 cGy. The films were scanned in red–blue–green (RGB) format on a transmission scanner HP Scanjet G4050. The optical densities were evaluated from the intensity of the R-component in each film and correlated with the exposed doses. A calibration curve was applied following a cubic polynomial mathematical representation, as described by Devic *et al.* (2016), providing a mathematical relation of the optical density and the dose, converting RGB film images to dose.

5.2.3 Dosimetry Method

The absorbed doses were measured with the Gafchromic EBT3 and EBT2 films (Ashland Inc., Covington, USA) inserted into the left sided breast of the thorax phantom. There

were placed four radiochromic films (M1, M2, M3, M4) symmetrically inserted into the left breast to measure the dose distribution. Two exposures applying VMAT protocol were performed taken two sets of four-films in the axial (from the medial to lateral direction) and sagittal (from the superior to inferior direction) orientations. For both orientations, the same planning protocol was performed. This experiment was repeated in *EBT3* film. The radiochromic films were also inserted into the OARs: the contralateral breast, heart, contralateral and ipsilateral lungs, to evaluate the peripheral dose.

5.3 Results and Discussion

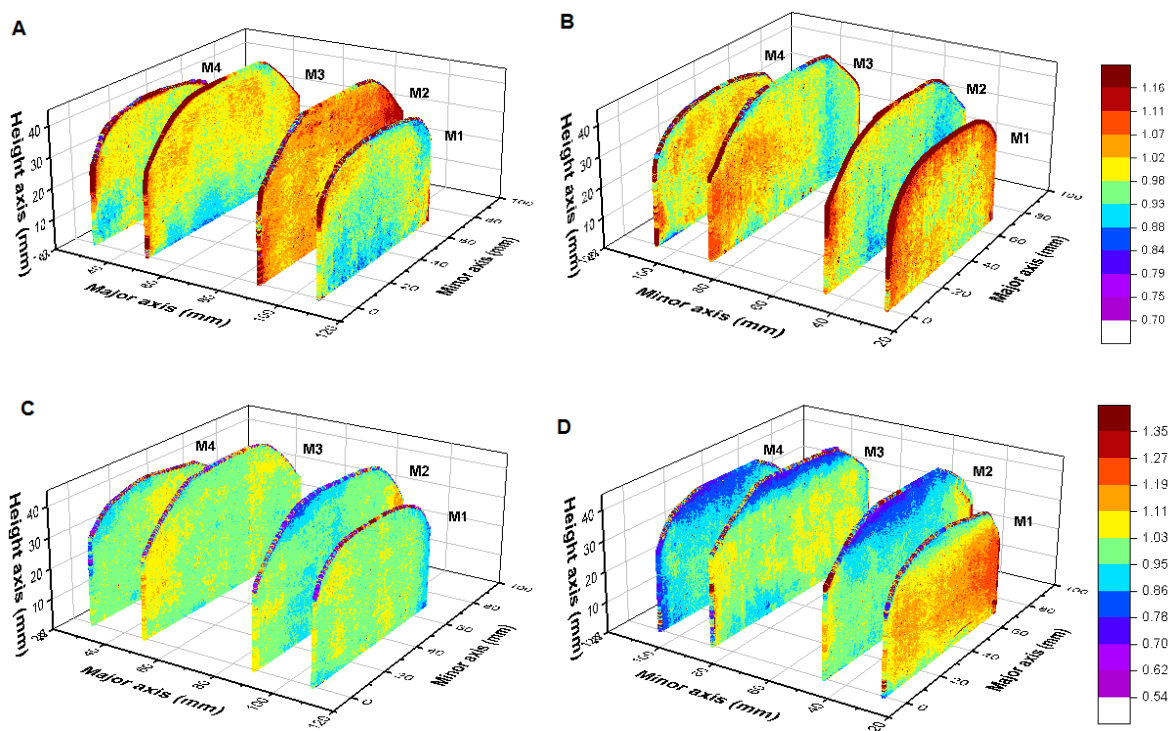
The calibration curve for *EBT3* provide cubic polynomial function ($n = 2.96 \pm 1.11$) with the fitting parameters $A = 13.40 \pm 2.89$ and $B = 187.67 \pm 268.51$. While the calibration curve for *EBT2* provide a quadratic polynomial function ($n = 2.09 \pm 0.33$) with the fitting parameters $A = 12.50 \pm 1.86$ and $B = 64.09 \pm 25.17$. Both calibration curves showed a coefficient of determination greater than 0.99.

The mean doses of *EBT3* films were 2.86 ± 0.15 Gy for axial plane and 2.58 ± 0.16 Gy for sagittal plane, whereas; the mean doses of *EBT2* films were 3.72 ± 0.17 Gy for axial plane and 2.97 ± 0.23 Gy for sagittal plane. According to Figure 5.2, normalized dose at four-films at the sagittal and axial orientations varies from 0.92 up to 1.15% disregarding the film's edges, depicting a possible PTV well-covering distribution; however, the data from the axial and sagittal films also pointed out that the homogeneous and isotropic scattering condition cannot assumed fully.

The tongue-and-groove effect may become a significant issue when under dosage occurs between two adjacent leaf pairs since the region in between is always covered by the tongue, or the groove or both (CHUI, LOSASSO, SPIROU, 1994; WANG *et al.*, 1996). In spite of, the *EBT3* films showed an under dosage in the sagittal plane, the ArcCHECK QA of dose distribution showed 98.8% of points passed gamma analysis. Even with more than 90% of points passing rate using the 3%/3 mm gamma-index criterion does not guarantee the absence of clinically significant dose deviation. The PTV (M1, M2, M3 and M4) dose measurements were normalized to mean dose of the film sample and not by the prescribed fraction dose; because the film's size does not have similar covering of the PTV. The normalized internal dose distribution maps of M1, M2, M3 and M4 inside the left sided were plotted toward the direction of the axial and sagittal planes for *EBT3* and *EBT2* films, as shown in Figure 5.2 The percentage dose differences between the four anatomical planes were

10.65% in EBT3 films and 25.15% in EBT2 films. Accordingly, the dose distributions demonstrated a slight difference in target coverage. In the sagittal plane, the films were orthogonal to the leaf travel direction, underwent a variation between off-axis points due to the continuous dose delivery of arc subfields with asymmetric incident fluence. Even though with the same prescription, the film's dose distribution could suggest that the continuous dose delivery of arc subfields enables a difference in the target coverage through the off-axis point position deviation. The percentage dose difference of the EBT2 film also held cold spots at the top of the films, which emerged due to an inadequate fit of the phantom breast when happened the changing from the axial plane to the sagittal plane, leaving the breast few millimeters higher thus its upper surface out of the field, as shown in Figure 5.2.D.

Figure 5.2 - The normalized internal dose distribution maps plotted of M1, M2, M3 and M4 inside the left sided: (A) EBT3 films in the axial plane, (B) EBT3 films in the sagittal plane, (C) EBT2 films in the axial plane and (D) EBT2 films in the sagittal.



Source: Author (2018).

Table 5.1 - The Dose Comparison of EBT3 Measurements and Monaco TPS.

OAR	Dose measured (Gy)	Monaco Dose (Gy)	SU of Monaco
Contralateral breast (skin)	0.40 ± 0.06		
Contralateral breast (bed)	0.22 ± 0.06	0.07	
Ipsilateral lung	0.43 ± 0.05	0.26	±0.01*
Contralateral lung	0.27 ± 0.07	0.01	
Heart (myocardium)	0.37 ± 0.06	0.04	

OAR=Organ at Risk; SU= Statistical Uncertainty

* The default value of the statistical uncertainty of Monaco is 1% per calculation.

According to Table 5.1, the measured dose in the OAR seemed higher than what was planned. The scatter's sources that provided the peripheral dose were the origin of the difference between the measured dose and the Monaco dose. Butson *et al.* (2017) showed that peripheral doses can be as large as 20% of the maximum dose for normally incident beams and these values can increase with oblique angle of incidence (DOGAN; GLASGOW, 2003). Such angles are large angles in breast-RT. Another possible explanation is the presence of both the discrete aperture and discrete angle approximations that may have caused under dosage on the Monaco data in relation to the measured values (CHRISTIANSEN; HEATH; XU, 2018). The skin of the contralateral breast received radiation doses mainly from incident electron contamination and low energy photon scattering radiation (BUTSON *et al.*, 2017). The internal dose in the interface of the glandular tissue and pectoral muscle in the contralateral breast, namely bed (Table 5.1), was produced by internal scatter originating in the phantom.

5.4 Conclusion

The use of the arc-fields provided by VMAT created off-axis position deviation in radiochromic films, producing differences between the measured and TPS-predicted dose and consequently dose coverage differences between the sagittal and axial planes. Thus, the dose coverage depends on the plane of measurement through the target volume. The photon beam intensity variation across field affects PTV coverage in the sagittal direction; however, the PTV coverage may be achieved due to the small 0.92 up to 1.15% normalized spatial dose variations found in films, disregarding the cold regions and film's edges. The sources of the

peripheral dose and the discrete approximations in TPS calculations for the VMAT technique provided the difference between the measured dose and the calculated dose at OAR.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their gratitude to the Radiotherapy Center of the Hospital Felício Rocho for the kindness of providing the facility, the Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN due to the graduate scholarship. We thank MEVIS Medical Company for all the technical support due to the providing the CAT3D software for data comparison, and the PARDINI Radiological Center for providing the tomography of the phantom. We are thankful to CNPq, REBRAT-SUS project, by the NRI group support.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doses medidas nos OARs em distintas modalidades foram maiores que as doses calculadas por diferentes TPSs. Fatores que contribuem na entrega adicional da dose como radiação de fuga, contaminação eletrônica, desequilíbrio eletrônico e espalhamento interno do fantoma são a fonte de discrepâncias entre a dose medida e a calculada. Isso decorre da modelagem inadequada desses fenômenos nos TPSs.

Ademais, de acordo com os resultados, a modalidade IMAT expõe os OARs mais do que a sIMRT. No entanto, ao que indica que a modalidade IMAT poupa mais a mama contralateral do que sIMRT. Por isso, que na prática clínica na radioterapia os planejamentos de mama usam mais técnica de IMRT e field-in-field. Além da diferença da entrega da dose por distintas modalidades, o pulmão contralateral apresentou também uma diferença considerável entre a dose medida e calculada tanto para Monaco como para CAT3D.

Estes resultados demonstram a adequação do fantoma de tórax antropomórfico e antropométrico para a dosimetria e sugerem que este fantoma também pode ser uma ferramenta eficaz para os físicos realizarem um programa mais abrangente de QA de rotina dos parâmetros investigados.

Para um trabalho futuro, complementando a metodologia, no preparo do fantoma de tórax na tomografia, inserção de placas metálicas e/ou marcas fidúciais nos cortes internos da mama e nos OARs para melhorar a reprodutibilidade da posição dos filmes e a amostragem dos POIs fornecidos pelo TPS.

Novas pesquisas devem ser feitas com o objetivo de analisar a distribuição de dose absorvida nos outros órgãos do fantoma que não são considerados como OARs e, ainda, realizar mais comparações com outras modalidades, outros linacs e TPSs. Pretendemos, também, fazer mais cortes internos na mama que nos permitirá interpolar os mapas bidimensionais para criar uma distribuição de dose absorvida tridimensional.

REFERÊNCIAS

- AARUP, L. R. *et al.* The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: implications for tumour coverage. **Radiotherapy & Oncology**, v. 91, n. 3, p. 405-414, jun. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297051>>. Acesso em: 16 nov. 2018.
- AKAN, A.; SIMSEK, S. Intraoperative period and breast cancer: review. **J Breast Health**, v. 10, n. 4, p. 190-196, out. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351514>>. Acesso em: 16 jan. 2019.
- AKBAS, U. *et al.* Investigation of surface dose using film dosimetry and commercial treatment planning system for larynx cancer treatment with intensity-modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy. **Turk Onkoloji Dergisi**, v. 33, n. 1, jan. 2018. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/324110121>>. Acesso em: 15 fev. 2019.
- ALAND, T.; KAIM, T.; KENNY, J. Evaluation of a gafchromic EBT2 film dosimetry system for radiotherapy quality assurance. **Australasian Physical and Engineering Science in Medicine**, v. 34, n. 2, p. 251-260, abr. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465275>>. Acesso em: 17 out. 2018.
- ALENEZI, M. *et al.* Klein-Nishina electronic cross section, compton cross sections, and build up factor of wax for radiation protection and protection. **Journal of Radiological Protection**, v.38, p. 372-381, fev. 2018. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/322280223>>. Acesso em: 15 jan 2019.
- ALHAZMI, A. *et al.* A novel approach to EPID-based 3D volumetric dosimetry for IMRT and VMAT QA. **Physics in Medicine & Biology**, v. 63, n. 11, p. 115002, maio 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29714714>>. Acesso em: 12 mar. 2019.
- AL-RAHBI, Z. S. *et al.* Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy isocentric field plans and field in field (FIF) forward plans in the treatment of breast cancer. **Journal of Medical Physics**, v. 38, n. 1, p. 22-29, jan.mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3607341>>. Acesso em: 10 set. 2018.
- AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). **Cancer facts & figures 2018**. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC). **AJCC cancer staging manual**. 8th ed. New York: Springer; 2017.
- AMIN, M. B. *et al.* **AJCC cancer staging manual**. 8. ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2017.
- AMIN, M. B. *et al.* The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93-99, 2017.

ATTIX, F. H. **Introduction to radiological physics and radiation dosimetry**. New York: John Wiley & Sons; 1986.

AYATA, H. B. *et al.* Comparison of dose distributions and organs at risk (OAR) doses in conventional tangential technique (CTT) and IMRT plans with different numbers of beam in left-sided breast cancer. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, v. 16, n. 3, p. 95-102, abr. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24376964>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

BARROS, A. M. *et al.* Avanços e perspectivas. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE CANCER DE MAMA, 2013, São Paulo. **Anais [...]**. São Paulo, 28 - 29 junho, 2013 Disponível em: <<https://www.simposiocancerdemama.com.br>>. Acesso em: 20 ago. 2018.

BATTISTA, J. **Introduction to megavoltage x-ray dose computation algorithms**. Boca Raton, FL: CRC Press, 2019.

BEAUVAIS, H.; BRIDIER, A.; DUTREIX, A. Characteristics of contamination electrons in high energy photon beams. **Radiotherapy & Oncology**, v. 29, n.3, p. 308-316, dez. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127981>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

BEDFORD, J. L.; THOMAS, M. D. R.; SMYTH, G. Beam modeling and VMAT performance with the Agility 160-leaf multileaf collimator. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 14, n. 2, p. 172-185, may. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714360>>. Acesso em: 20 set. 2018.

BAHREYNI TOOSSI. M. T. *et al.* 2016) Comparison of EBT and EBT3 radiochromic film usage in parotid cancer radiotherapy. **Journal of Biomedical Physics & Engineering**, v. 6, n. 1, p. 1-12. 1 Mar. 2016.

BIGOLAS, J. *et al.* The SW accelerating structure of variable energy electron linac for medical application. In: PACS 2001 PROCEEDINGS OF THE 2001 PARTICLE ACCELERATOR CONFERENCE. 2001, Chicago. **Proceedings [...]** New York, NY: IEEE, 2001.

BOMAN, E. *et al.* A new split arc VMAT technique for lymph node positive breast cancer. **Physics in Medicine**, v. 32, n. 11, p.1428-1436. 2016 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029580>>. Acesso em: 03 mar. 2018.

BOYER, A. *et al.* **Basic applications of multileaf collimator**. Madison, WI: American Association of Physicists in Medicine. (AAPM Report No. 72), 2001.

BRADY, L.W.; YAEGER, T. E. **Encyclopedia of radiation oncology**. Heidelberg: Springer, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Portaria Conjunta Nº 04, de 23 de Janeiro de 2018**. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Brasília, DF; 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, nov. 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

BRENELLI, H. B. **Influência da reconstrução imediata com retalho miocutâneo abdominal no prognóstico e na qualidade da mulher com câncer de mama**. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2008.

BROWN, T.A. *et al.* Dose-response curve of EBT, EBT2, and EBT3 radiochromic films to synchrotron-produced monochromatic x-ray beams. **Med Phys**. v. 39, n. 12, p. 7412-17, 2012.

BURSTEIN, H. J. **Targeted therapies in breast cancer**. New York: Oxford University Press, 2011.

BUSHBERG, J. T. **The essential physics of medical imaging**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

BUTLER, P. *et al.* **Applied radiological anatomy for medical students**. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.

BUTSON, M. *et al.* Characterization of a novel scale maille contralateral breast shield: SMART armor. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 18, n. 5, p. 220-224, set. 2017. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28799263>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

BUTSON, M. J. *et al.* Radiochromic film for medical radiation dosimetry. **Materials Science and Engineering R: Reports**, v. 41, n. 3-5, p. 61-120, jun. 2003. Disponível em:<http://www.cityu.edu.hk/phy_portal/nru/pub_j90.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2019.

BUTSON, M. J.; YU, P. K.; METCALFE, P. E. Measurement of off-axis and peripheral skin dose using radiochromic film. **Physics in Medicine & Biology**, v. 43, n. 9, p. 2647-2650, set. 1998. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9755951>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

CALIFORNIA. **A woman's guide to breast cancer diagnosis and treatment**. California: Department of Health Services, 2010. Disponível em:<http://www.mbc.ca.gov/Publications/Brochures/breast_cancer_english-web.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.

CARRASCO, P. *et al.* Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. **Medical Physics**, v. 31, n. 10, p. 2899-2911, out. 2004. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543799>>. Acesso em: 16 nov. 2018.

CHANEY, E. L.; CULLIP, T. J.; GABRIEL, T. A. A Monte Carlo study of accelerator head scatter. **Medical Physics**, v.21, p. 1383-1390, 1994. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7838048>>. Acesso em: 20 nov. 2018.

CHANG, D. S. *et al.* **Basic radiotherapy physics and biology**. Cham, Switzerland: Springer, 2014.

CHEN, W. Z.; XIAO, Y.; LI, J. Impact of dose calculation algorithm on radiation therapy. **World Journal of Radiology**, v. 6, n. 11, p. 874-880, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241494/>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

CHERRY, P.; DUXBURY, A. **Practical radiotherapy: physics and equipment**. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.

CHOFOR, N. *et al.* Internal scatter, the unavoidable major component of the peripheral dose in photon-beam radiotherapy. **Physics in Medicine & Biology**, v. 57, p. 1733-1743, 2012.

CHOW, J. C. *et al.* Variations of lung density and geometry on inhomogeneity correction algorithms: a Monte Carlo dosimetric evaluation. **Medical Physics**, v. 36, n. 8, p. 3619-3630, ago. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19746796>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

CHRISTIANSEN, E.; HEATH, E.; XU T. Continuous aperture dose calculation optimization for volumetric modulated arc therapy. **Physics in Medicine & Biology**, v. 63, n. 21, p. 21NT01, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30362464>>. Acesso em: 02 mar. 2019.

CHUI, C. S.; LOSASSO, T.; SPIROU, S. Dose calculations for photon beams with intensity modulation generated by dynamic jaw or multileaf collimators. **Medical Physics**, v. 21, n. 8, p. 1237-1243, ago. 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799865>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - (CNEN). **Instalações autorizadas**. 2019. Disponível em: <<http://www.cnem.gov.br/index.php/instalacoes-autorizadas-2>>. Acesso em: 29 de jan. 2019.

DAS, I. J. **Radiochromic film: role and applications in radiation dosimetry**. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2017.

DENG, J. *et al.* The MLC tongue-and-groove effect on IMRT dose distributions. **Physics in Medicine & Biology**, v. 46, n. 4, p. 2075-2078, fev. 2000. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/3885660>>. Acesso em: 18 dez. 2018.

DEVIC, S. *et al.* Absorption spectra time evolution of EBT-2 model GAFCHROMIC film. **Medical Physics**, v. 37, n. 5, p. 2207-2214, maio 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20527554>>. Acesso em: 20 jan. 2019.

DEVIC, S. *et al.* Accurate skin dose measurements using radiochromic film in clinical applications. **Medical Physics**, v. 33, n. 4, p. 1116-1124, abr. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16696489>>. Acesso em: 20 jan. 2019.

DEVIC, S. *et al.* Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner. **Medical Physics**, v. 32, n. 7, p. 2245-2253, jul. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16121579>>. Acesso em: 02 fev. 2019.

DEVIC, S.; TOMIC, N.; LEWIS, D. Reference radiochromic film dosimetry: review of technical aspects. **Phys Med**, v. 32, n. 4, p. 541-556, abr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27020097>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

DING, G. X. Energy spectra, angular spread, fluence profiles and dose distributions of 6 and 18 MV photon beams: results of Monte Carlo simulations, for a varian 2100EX accelerator **Physics in Medicine & Biology**, v. 47, n. 7, p. 1025-1046, abr. 2002. Disponível em: <<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/47/7/303/meta>>. Acesso em: 14 dez. 2018.

DISHER, B. *et al.* Forcing lateral electron disequilibrium to spare lung tissue: a novel technique for stereotactic body radiation therapy of lung cancer. **Physics in Medicine & Biology**, v. 58, n. 19, p. 6641-6662, out. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018569>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

DIXON, J. M.; BARBER, M. D. **Breast surgery: a companion to specialist surgical practice**. 6. ed. Edinburgh, Scotland: Saunders Elsevier, 2018.

DOGAN, N.; GLASGOW, G. P. Surface and build-up region dosimetry for obliquely incident intensity modulated radiotherapy 6 MV x rays. **Medical Physics**, v. 30, n. 12, p. 3091-3096, dez. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713075>>. Acesso em: 28 out. 2018.

DRAKE, R.; VOGL, W.; MITCHELL, A. **Gray's anatomy for students**. 2. ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2009.

EARLY BREAST CANCER TRIALIST COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. **Lancet**, v. 378, n. 9804, p. 1707-1716, nov. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3254252>>. Acesso em: 11 out. 2018.

ELCIM, Y. *et al.* Dosimetric comparison of pencil beam and Monte Carlo algorithms in conformal lung radiotherapy. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 19, n. 5, p. 616-624, set. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123106>>. Acesso em: 22 set. 2018.

FISHER, B. *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1233-1241, out. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393820>>. Acesso em: 14 set. 2018.

FOGLIATA, A. *et al.* Dosimetric evaluation of photon dose calculation under jaw and MLC shielding. **Medical Physics**, v. 40, n.10, p. 1017061-10170612, out. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089896>>. Acesso em: 14 dez. 2018.

FOGLIATA, A. *et al.* On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. **Physics in Medicine & Biology**, v. 52, n. 5, p. 1363-1385, fev. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301460>>. Acesso em: 14 out. 2018.

FOSTER, R. D.; SPEISER, M. P, SOLBERG, T. D. Commissioning and verification of the collapsed cone convolution superposition algorithm for SBRT delivery using flattening filter-free beams. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 15, n. 2, p. 4631, mar. 2014.

FOTINA, I. *et al.* Advanced kernel methods vs. Monte Carlo based dose calculation for high energy photon beams. **Radiotherapy & Oncology**, v. 93, n. 3, p. 645-653, 2009.

FRAGOSO, M. *et al.* Dosimetric verification and clinical evaluation of a new commercially available monte carlo-based dose algorithm for application in stereotactic body radiation therapy (SBRT) treatment planning. **Physics in Medicine & Biology**, v. 55, n. 16, p. 4445-4464, 2010.

GLIDE-HURST, C. K.; CHETTY, I. J. Improving radiotherapy planning, delivery accuracy, and normal tissue sparing using cutting edge technologies. **Journal of Thoracic Disease**, v. 6, n. 4, p. 303-318, abr. 2014. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688775>>. Acesso em: 27 nov. 2018.

GOITEIN, M. **Radiation oncology: a physicist's-eye view**. Heidelberg: Springer, 2008.

GRANTZAU, T; OVERGAARD, J. Risk of second non-breast cancer among patients treated with and without postoperative radiotherapy for primary breast cancer: a systematic review and meta-analysis of population-based studies including 522,739 patients. **Radiotherapy & Oncology**, v. 121, n. 3, p. 402-413, dez. 2016. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639892>>. Acesso em: 10 dez. 2018.

GUDKOV, S. V. *et al.* Targeted radionuclide therapy of human tumors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 1, p. 33, 2015. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730279>>. Acesso em: 10 out. 2018.

GUNDERSON L. L.; TEPPER, J. E. **Clinical radiation oncology**, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2007.

HALIM, A. **Human anatomy: female pelvis and breast**. Delhi, India: I. K. International Publishing House Pvt. Ltd., 2009.

HALPERIN, E. C. *et al.* **Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

HAN, E. Y. *et al.* Estimation of the risk of secondary malignancy arising from whole-breast irradiation: comparison of five radiotherapy modalities, including tomo HDA. **Oncotarget**, v. 7, n.16, p. 22960-22969, 2016. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27027239>>. Acesso em: 16 out. 2018.

HARIRI, S.; SHAHRIARI, M. Suggesting a new design for multileaf collimator leaves based on Monte Carlo simulation of two commercial system. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 11, n. 3, p. 173-185, 2010.

HARTMANN, L. C.; LOPRINZI, C. L. **Clinic the mayo clinic breast cancer book**. Intercourse, PA: Good Books, 2012.

HEALD, M. A.; MARION, J. B. **Classical electromagnetic radiation**. 3 ed. Philadelphia: Saunders, 1995.

HEDIN, E.; BÄCK, A.; CHAKAROVA, R. Impact of lung density on the lung dose estimation for radiotherapy of breast cancer. **Physics and Imaging in Radiation Oncology**, v. 3, p. 5-10, jul. 2017. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405631616300379>>. Acesso em: 05 nov. 2018.

HENDEE, W. R.; IBBOTT, G. S.; HENDEE, E. G. **Radiation therapy physics**. 3 ed. Hoboken, NJ: WileyLiss; 2013.

HERON, D. E.; HUQ, M. S.; HERMAN, J. M. **Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (SBRT)**. New York: Springer Publishing Company, 2018.

HOPPE, R.; PHILLIPS, T. L.; ROACH, M. **Leibel and Phillips textbook of radiation oncology**. 3. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.

HUET, C. *et al.* Characterization and optimization of EBT2 radiochromic films dosimetry system for precise measurements of output factors in small fields used in radiotherapy. **Radiation Measurements**, v. 47, n. 1, p. 40-49, jan. 2012. Disponível em:<<https://www.researchgate.net/publication/251666602>>. Acesso em: 07 jan. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER – (INCA). **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2017.

INTERNACIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS – (ICRU). **Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatment**. Maryland, United States, 2014, p 1-2. (ICRU REPORT 91).

INTERNACIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). **Prescribing, recording and reporting photon beam therapy**. Maryland, United States, 1993. (ICRU REPORT 50).

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY - (IAEA). **Cancer treatment: radiotherapy**. 2018. Disponível em:<<https://www.iaea.org/topics/cancer-treatment-radiotherapy>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS - (ICRU). **Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement**. Maryland, United States, 1989. (ICRU REPORT 44).

INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS - (ISP). **Gafchromic EBT2 -self-developing film for radiotherapy dosimetry**. New Jersey: ISP, 2010.

INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS – (ISP). **Gafchromic self-developing dosimetry films (EBT2, EBT3, cyberknife, HD-V2, MD-V3, RTQA2)** New Jersey: Ashland Inc., Ashland Inc. 2011.

JACQUIN, J. P. *et al.* Docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer. consistency of effect in dependent of nodal and biomarker status: a meta-analysis of 14 randomized clinical trials. **Breast Cancer Res Treat**, v. 134, n. 3, p. 903-13, 2012. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270929>>. Acesso em: 05 ago. 2018.

JENSEN, C. A. *et al.* Robustness of VMAT and 3DCRT plans toward setup errors in radiation therapy of locally advanced left-sided breast cancer with DIBH. **Physics in Medicine**, v. 45, n. 12-18, 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29472076>>. Acesso em: 16 jan. 2019.

JINNO, S. *et al.* A multi-institutional study of independent calculation verification in inhomogeneous media using a simple and effective method of heterogeneity correction integrated with the Clarkson method. **Journal of Radiation Research**, v. 59, n. 4, p. 490-500, 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6054244/>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

JOHNS, H. E.; CUNNINGHAM, J.R. **The physics of radiology**. 4 ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1983.

JONES, A. O.; DAS, I. J. Comparison of inhomogeneity correction algorithms in small photon fields. **Medical Physics**, v. 32, n. 3, p. 766-776, mar. 2005. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839349>>. Acesso em: 18 maio 2018.

KAIM, T. *et al.* EBT2 radiochromic film for quality assurance of complex IMRT treatments of the prostate: micro-collimated IMRT, rapidarc, and tomotherapy. **Australasian Physical and Engineering Science in Medicine**, v. 34, n. 3, p. 333-343, jun. 2011. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748444>>. Acesso em: 15 jun. 2018.

KAMINO, Y. *et al.* Development of an ultrasmall C-band linear accelerator guide for a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled x-ray head. **Medical Physics**, v. 5, p. 1797-1808, 2007.

KHAN, F. **The physics of radiation therapy**. 3. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2003.

KHANDPUR, R. S. **Handbook of biomedical instrumentation**. 3. ed. New Delhi, India: McGraw-Hill Education, 2014.

KINSARA, A. *et al.* Review of leakage from a linear accelerator and its side effects on cancer patients. **Journal of Nuclear Medicine and Radiation Therapy**, v. 7, n. 3, p. 288, maio 2016. Disponível em:<<https://www.semanticscholar.org/paper>>. Acesso em: 14 dez. 2018.

KNÖÖS, T. *et al.* Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations **Physics in Medicine & Biology**, v. 51, n. 22, p. 5785-5807, nov. 2006. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17068365>>. Acesso em: 05 dez. 2018.

KOPANS, D. B. **Breast imaging**. 3. ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

KUPPUSAMY, T. **Basic radiological physics**. 2. ed. Nova Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2017.

LEE, K. W. *et al.* Skin dose impact from vacuum immobilization device and carbon fiber couch in intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. **Medical Dosimetry**, v. 34, n. 3, p. 228-232, nov. 2009.

LEE, N. Y.; RIAZ, N.; LU, J. J. Target volume delineation for conformal and intensity-modulated radiation therapy. In: Brady L, Combs S, Lu J, (Ed.). **Medical radiology: radiation oncology**. New York: Springer, 2015.

LI, J.; *et al.* Dosimetric verification using Monte Carlo calculations for tissue heterogeneity-corrected conformal treatment plans following RTOG 0813 dosimetric criteria for lung cancer stereotactic body radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 84, n. 2, p. 508-513, 2012.

LONSKI, P. *et al.* Assessment of leakage doses around the treatment heads of different linear accelerators, **Radiation Protection Dosimetry**, v. 152, n. 4, p. 304-312, dez. 2012.

LOPES, M. C. Um século de terapia com radiação. **Revista Gazeta da Física: Sociedade Portuguesa de Física**, v. 30, n. 1, p. 14-29, 2007. Disponível em:<<http://gazedafisica.spf.pt/magazine/article/417>>. Acesso em: 09 jul. 2018.

MANIKANDAN, A. *et al.* Quality assurance of dynamic parameters in volumetric modulated arc therapy. **The British Journal of Radiology**, v. 85, n. 1015, p. 1002-1010, jul. 2012.

MAQBOOL, M. **An introduction to medical physics**. Genebra: Springer International Publishing, 2017.

MARROQUIN, E. Y. L.; *et al.* Evaluation of the uncertainty in an EBT3 film dosimetry system utilizing net optical density. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 17, n. 5, p. 466-481, sep. 2016.

MAYLES, P.; NAHUM, A.; ROSENWALD, J. C. **Handbook of radiotherapy physics: theory and practice**. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 2007.

MCCULLOUGH, E. C.; HOLMES, T. W. Acceptance testing computerized radiation therapy treatment planning systems: Direct utilization of CT scan data. **Medical Physics**, v.12, n. 2, p. 237-242, 1985. Disponível em:<<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.595713>>. Acesso em: 12 set. 2018.

MCLAUGHLIN, W. L, *et al.* Sensitometry of the response of a new radiochromic film dosimeter to gamma radiation and electron beams. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research**, v. A302, p. 165-176, 1991.

MIJINHEER, B. **Clinical 3D dosimetry in modern radiation therapy**. Boca Raton, FL: CRC Press, 2017.

MOHAN, R.; CHUI, C.; LIDOFSKI, L. Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators. **Medical Physics**, v.12, n.5, p.592-597, Set.-Out. 1985.

MORI, R. *et al.* Estimation of the radiation-induced DNA double-strand breaks number by considering cell cycle and absorbed dose per cell nucleus. **Journal of Radiation Research**, v. 59 ,n. 3, p. 253-260, 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730279>>. Acesso em: 10 out. 2018.

MORRIS, E. A.; LIBERMAN L. **Breast MRI: diagnosis and intervention**. New York: Springer Inc.; 2005.

NIZIN, P. Electronic equilibrium and primary dose in collimated photon beams. **Medical Physics**, v. 20, n. 6, p. 1721-1729, nov. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8309445>>. Acesso em: 19 set. 2018.

NOGUEIRA, L. B. **Síntese, caracterização e dosimetria de sementes radioativas de Ho e HoZr para tratamento de cancer de mama**. 2012. 169f. Tese (Doutorado em Ciências e Técnicas Nucleares) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

NOGUEIRA, L. B. *et al.* Skin dosimetry in breast teletherapy on an anthropomorphic and anthropometric phantom. **Austin Journal of Radiology**, v. 2, n. 4, p. 1024, maio 2015. Disponível em: <austinpublishinggroup.com/radiology/fulltext>. Acesso em: 16 abr. 2018.

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, n.14, p. 93-100, mar. 2015.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. M. **Física das radiações**. São Paulo: Oficina de Textos, 2010.

OPENSTAX. **Anatomy & physiology openstax CNX**. 2016. Disponível em: <<http://cnx.org/contents/14fb4ad7-39a1-4eee-ab6e-3ef2482e3e22@8.24>>. Acesso em: 01 dez. 2018.

OSMAN, S. O. *et al.* Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. **Radiotherapy & Oncology**, v. 112, n. 1, p. 17-22, jul. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825176>>. Acesso em: 05 maio 2018.

OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P.C.; NETTER, F.H. **Netter bases da histologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

PHAM, T. T. *et al.* Left-sided breast cancer loco-regional radiotherapy with deep inspiration breath-hold: does volumetric-modulated arc radiotherapy reduce heart dose further compared with tangential intensity-modulated radiotherapy? **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**, v. 60, n. 4, p. 545-553, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094588>>. Acesso em: 25 maio 2018.

PILEWSKIE, M.; MORROW, M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: a review. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 4, p. 549-555, abr. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918753>> Acesso em: 17 out. 2018.

PINOTTI, J. A. *et al.* Carcinoma invasor inicial de mama: efeito de tratamento orientado pela avaliação intraoperatória das margens cirúrgicas sobre o prognóstico oncológico. **Rev. Soc. Bras Mastologia**, v.10, p. 169-176, 2011.

PIRTOLI, L.; GRAVINA, G. L.; GIORDANO, A; **Radiobiology of glioblastoma-recent advances and related pathobiology**. Switzerland: Human Press, 2016.

PODGORSAK, E. B. Particle accelerators in medicine. In: PODGORSAK, E.B. **Compendium to radiation physics for medical physicists**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, 2014.

PODGORSAK, E. B. **Radiation physics for medical physicists**. 2. ed. Berlin: Springer, 2010.

PODGORSAK, E.B. External photon beams: physical aspects. In: PODGORSAK, E. B. **Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students**. Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA), 2005.

POPESCU, C. C. *et al.* Inverse-planned, dynamic, multi-beam, intensity-modulated radiation therapy (IMRT): a promising technique when target volume is the left breast and internal mammary lymph nodes. **Medical Dosimetry**, v. 31, n. 4, p. 283-291, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17134668>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

QUICK, C. R. G. *et al.* **Essential surgery e-book: problems, diagnosis and management**. 5 ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2013.

RAKHA, E. A. *et al.* Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. **Breast Cancer Research** v. 12, n. 4, p. 207, jul. 2010.

RATHER, S. A. *et al.* Determining the contralateral breast dose during radiotherapy of breast cancer using rainbow dosimeter. **Journal of Radiation Research and Applied Sciences**, v. 7, n. 4, p. 384-389, jul. 2014.

RICE, J. **Pharmacology for medical assisting**. 4 ed. Clifton Park, NY: Delmar Cengage Learning, 2006.

ROSEN, P. P. **Rosen's breast pathology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2009.

SAHA, G. B. **Physics and radiobiology of nuclear medicine**. 3 ed. New York: Springer-Verlag, 1993.

SAJAD, A. *et al.* Determining the contralateral breast dose during radiotherapy of breast cancer using rainbow do-simeter. **Journal of Radiation Research and Applied Sciences**, v. 7, p. 384-389, 2014.

SALATA, C. *et al.* Computer simulation of a 6 MV photon beam in different heterogeneous media utilizing the PENELOPE code. **Radiol Bras**, v. 42, n. 4, p. 249-253, ago. 2009.

SAUR, S.; FRENGEN, J. GafChromic EBT film dosimetry with flatbed CCDscanner: a novel background correction method and full dose uncertainty analysis. **Medical Physics**, v. 35, n. 7, p. 3094-3101, jul. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697534>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

SCHETTINI, M. P.; MAIA, M.; CAMPOS, T. P. R. The development of an anthropomorphic and anthropometric thorax female phantom for experimental radiodosimetry. **International Journal of Low Radiation**, v. 4, n. 2, p. 124-135, out. 2007. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/264822720>>. Acesso em: 11 abr. 2018.

SCHLEGEL, W.; BORTFELD, T.; GROSCU, A. L. **New technologies in radiation oncology**, New York: Springer, 2006.

SHARMA, S. C. *et al.* Clinical implications of adopting Monte Carlo treatment planning for cyberknife. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 11, n. 1, p. 3142, 2010.

SHENDE, R. *et al.* Commissioning of TrueBeam™ medical linear accelerator: quantitative and qualitative dosimetric analysis and comparison of flattening filter (FF) and flattening filter free (FFF) beam. **SciRes**, v. 5, n. 1 p.51-69, fev. 2016. Disponível em: <<https://www.scirp.org/journal/ijmpcero>>. Acesso em: 14 dez. 2018.

SIEBEL, O. F. **Desenvolvimento de um dosímetro in vivo a MOSFET para aplicações em radioterapia**. 2013. 139f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) - Universidade Federal de Santa Catarina.

SILVA, S. D. **Desenvolvimento de um fantoma de tórax e mama para comparações de protocolos de radioterapia mamária**. Belo Horizonte: UFMG, 2018.

SMITH, A. R. **Radiation therapy physics**. Berlin: Springer-Verlag, 2013.

SMITH, T. L. **Breast cancer: current and emerging trends in detection and treatment**. New York, NY: The Rosen Publishing Group, Inc., 2006.

SOLEYMANIFARD, S. *et al.* In vivo skin dose measurement in breast conformal radiotherapy. **Contemp Oncol (Pozn)**, v. 20, n. 2, p. 137-140, fev. 2016.

STOLNICU, S.; CABRERO, I. A. **Practical atlas of breast pathology**. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2018.

SVENSSON, G. K.; *et al.* **Physical aspects of quality Assurance in radiation therapy**. New York, NY: American Institute of Physics, Inc. 1994. (AAPM Report No. 13).

SWAMY, S. T. *et al.* Feasibility study of deep inspiration breath-hold based volumetric modulated arc therapy for locally advanced left sided breast cancer patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 20, p. 9033-9038, dez. 2014.

SYMONDS, P. *et al.* **Walter and miller's textbook of radiotherapy: radiation physics, therapy and oncology**. 7. ed. UK: Churchill Livingstone Elsevier, 2012.

THWAITES, D. Accuracy required and achievable in radiotherapy dosimetry: have modern technology and techniques changed our views? **Journal of Physics: Conference Series**, v. 444, p. 12006-12017, 2013. Disponível em: <<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/444/1/012006>>. Acesso em: 14 out. 2018.

TOLIA, M. *et al.* Assessment of contralateral mammary gland dose in the treatment of breast cancer using accelerated hypofractionated radiotherapy. **World Journal of Radiology**, v. 3, n. 9, p. 233-40, set. 2011.

UFMG. Universidade Federal de Minas Gerais. CAMPOS. T. P. R. *et al.* **Anthropomorphic and anthropometric simulators of the structures, tissues and organs of the human body**. BR. n. PI1004465-004465, 2012.

UNKELBACH, J. *et al.* Optimization approaches to volumetric modulated arc therapy planning. **Medical Physics**, v. 42, n. 3, p. 1367–1377, mar. 2015.

URRY, L. A. *et al.* **Campbell biology**. New York: Pearson Education, Inc., 2017.

VAN BATTUM, L. J. *et al.* Accurate dosimetry with GafChromic™ EBT film of a 6 MV photon beam in water: What level is achievable?. **Medical Physics**, v. 35, n. 2, p. 704-716, fev. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383692>>. Acesso em: 06 mar. 2018.

VAN DYK, J. **The modern technology of radiation oncology**. Madison: Medical Physics Publishing, 1999.

VERONESI, U. *et al.* **Breast cancer: innovations in research and management**. Switzerland: Springer International Publishing, 2017.

VIKRAMAN, S., *et al.* Study of interleaf leakage and leaf transmission in Elekta synergy s beam modulator. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 78, n. 3, p. S756-S757, 2010.

WANG, X. *et al.* Dosimetric verification of intensity modulated fields **Medical Physics**, v. 23, n. 3, p. 317-328, mar. 1996.

WARLICK, W. B. *et al.* Dose to the contralateral breast: a comparison of two techniques using the enhanced dynamic wedge versus a standard wedge. **Medical Dosimetry**, v. 22, n. 3, p. 185-191, 1997.

WASHINGTON, C. M.; LEAVER, D. T. **Principles and practice of radiation therapy**. 3. ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier; 2010.

WEBB, S. **The physics of medical imaging**. New York: Taylor & Francis Group, 1988.

WEINBERG, R. A. How cancer arises. **Scientific American**, v. 75, n. 3, p. 62-70, set. 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8701295>>. Acesso em: 30 out. 2018.

WHELAN, B. *et al.* Performance of a clinical gridded electron gun in magnetic fields: Implications for MRI-linac therapy. **Medical Physics**, v. 43, n. 11, p. 5903-5914, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5055534>>. Acesso em: 19 dez. 2018.

WILLIAMS, M.; METCALFE, P. **Radiochromic film dosimetry and its applications in radiotherapy. 4th SSD summer school: concepts and trends in medical radiation dosimetry**. Wollongong: AIP, 2011, p. 75-99.

WOLFSBERGER, L. D. *et al.* Angular dose dependency of MatriXX™ and its calibration. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 11, n. 1, p. 241-251, jan. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160692>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

XU, L. B. **Commissioning of a gafChromic EBT film dosimetry protocol at ionizing radiation standards group of national research council**. Quebec, Canada: McGill Univ., 2009.

YU, M. K.; SLOBODA, R. S.; MANSOUR, F. Measurement of photon beam backscatter from collimators to the beam monitor chamber using target current-pulse-counting and telescope techniques. **Physics in Medicine & Biology**, v. 41, n. 7, p. 1107-1117, jul. 1996.

Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/14382131>>. Acesso em: 02 out. 2018.

ZHANG, R. H. *et al.* Implementation of constant dose rate and constant angular spacing intensity-modulated arc therapy for cervical cancer by using a conventional linear accelerator. **Chinese Medical Journal**, v.129, n.3, p.284-288, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4799571>>. Acesso em 12 set. 2018.



Experimental hypofractionated IMRT breast dosimetry in a thorax phantom

Pimenta^a E. B., Campos^a T. P. R., Nogueira^b L. B., Lima^c A. C. S.

^a *Universidade Federal de Minas Gerais / Departamento de Engenharia Nuclear, 31270-901,*

^b *Universidade Federal de Minas Gerais / Departamento de Anatomia e Imagem, 30130-100,
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil*

^c *Centro de Tratamento em Radioterapia, 32651-760,*

Betim, Minas Gerais, Brasil

elsabpimenta@gmail.com

ABSTRACT

The present research proposal aimed to measure absorbed dose in a thorax phantom with synthetic breasts provided by an Intensity-Modulate Radiation Therapy (IMRT) protocol in an arbitrary RT center. As methods, a thorax simulator was prepared by the Ionizing Radiation Research Group (NRI) and radiochromic films were used for dose measurements. Hypofractionated regime was considered with a dose fraction of 2,7Gy in 16 fractions at the prescribed dose of 43.2 Gy at 95% of PTV. The dose comparison from the treatment planning system (TPS), Xio (Elekta) and from the experimental data was performed. The internal two-dimensional dose maps in the breast, at the skin on the left and contra-lateral breasts, heart and lungs. The measurements showed that the internal mean doses taken at the synthetic breast presented mean dose above the prescribed dose. Moreover, in general, doses to organs at risk (OARs) were within the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) criteria. The non-full reproduction of the build-up region in the films had occurred due to the assymetrical positioning of the films in the inner breast, in the addition to their non-constant distance from the skin. Hot regions were present, may be due to the beam angulation chosen and the increase of MUs in the IMRT plane. As conclusions, the films can supply details and information that TPS does not provide. Assertiveness in clinical IMRT

ISSN: 2319-0612

Accepted: 2019-01-03

ANEXO B

2017 International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2017
Belo Horizonte, MG, Brazil, October 22-27, 2017
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR – ABEN



EXPERIMENTAL IMRT BREAST DOSIMETRY IN A THORAX PHANTOM

Elsa B. Pimenta¹, Tarcísio P. R. Campos¹, Luciana B. Nogueira² and André C. S Lima^{1,3}

¹ Departamento de Engenharia Nuclear
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Antônio Carlos, 6627
31270-901 Belo Horizonte, MG
elsabpimenta@gmail.com
tprcampos@pq.cnpq.br

² Departamento de Anatomia e Imagem
Av. Prof. Alfredo Balena, 190
30130-100 Belo Horizonte, MG
lucibn19@yahoo.com.br

³ Centro de Tratamento em Radioterapia
R. Vinte, 90
32651-760 Betim, MG
radioterapia.andre@gmail.com

ABSTRACT

Radiation therapy (RT) is an essential therapeutic method. RT is often used as adjuvant therapy in the treatment of breast cancer. The dose-volume restrictions of the organs at risk limit the prescribed dose to the target volume and biological and clinical effects may influence the final treatment outcome. The breast RT provides large risks to the adjacent organs and consequently the recommended dosimetry to the prescribed dose volume (PTV) is 50 Gy, lower than the most prescribed dose in other treatments (70-85 Gy). Such values implies in less tumor control compared to other sites. The present research proposal aimed to measure absorbed dose in a thorax phantom with synthetic breasts provided by an Intensity-Modulate Radiation Therapy (IMRT) protocol in a RT center. On the methodology, IMRT protocol was selected following recommendations from the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Radiochromic films and a thorax simulator were prepared by the Ionizing Radiation Research Group (NRI). Dosimeters were calibrated on a selected linear accelerator (LINAC). The comparison of the dosimetry from treatment planning system (TPS), Xio (Elekta) and from experimental data was performed. The spatial distribution of the breast internal dose and in the adjacent organs was depicted by the experimental data. In the film's calibration, the quadratic polynomial fit presented a satisfactory coefficient. Two-dimensional dose profiles were obtained in the breast suggesting that films can supply details and information that TPS does not provide. At the phantom's dosimetry, the internal mean doses taken at the synthetic breast presented usual values above the prescribed dose, besides overall values were within the dosimetric MSKCC criterion. The non full reproduction of the build-up region in the films had occurred due to the asymmetrical positioning of the films in the inner breast, in addition to their non constant distance from the skin. The hot regions were present may be due to the beam angulation and the increase of MUs in the IMRT plane. Assertiveness in clinical IMRT protocols can improve the prognosis and effectiveness of breast cancer treatment bringing great social benefits.

1. INTRODUCTION

Radiotherapy planning is an essential part of the radiotherapy treatment (RT) process, so the treatment planning must be performed correctly to ensure the RT efficiency and patient safety. Therefore, it is the responsibility of the dosimetrists, the doctors and the physicists to have the accuracy for the dosimetric protocol preserved.

Therefore, quality assurance (QA) in the radiotherapy service is necessary and fundamental. The dose calculations made by the treatment planning system (TPS) and the ability of performing the plan must be verified. It is a RT requirement that the patient receives the entire dose prescribed in the target volume, and the tolerable doses in adjacent tissues.

QA is more laborious in the Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) modality. IMRT applies a modulated beam and requires accurate dose verification. Therefore, such modality requires a more complex analysis as DTA or gamma analysis. It is useful in a 3D conformational RT modality, the verification of the dose in the central axis and the acceptable conditions of the beam symmetry and of the beam flatness [1]. However, there are no robust protocols that can establish the QA of the internal dose in patients.

Several studies have shown that the Gafchromic EBT2 (GAF-EBT2), produced by International Specialty Product (ISP), has advantage properties such as high spatial resolution, minimum angular dependence, low spectral sensitivity and tissue equivalence (42.3% C, 39.7% H, 16.2% O, 1.1% N, 0.3% Li and 0.3% Cl), besides EBT2 provides a two-dimensional dose distribution [2-8]. The effective atomic number of the EBT2 Lot # F020609 is 6.84 [9]. In addition, they can be used in RT dosimetry, at the dose range of 1 cGy to 40 Gy [10,11]. GAF-EBT2 is a low-cost dosimetric tool in comparison to semi-conductor or gas detectors for dose measurements.

According to Kairn et al. [5], images from films provide sufficient information to verify the treatment's dosimetry. One can check the dose delivered and guarantee an acceptable level of accuracy, as well as provide additional information on low-level dose regions non anticipated by the therapy planning systems (TPS).

The research group NRI- "Núcleo de Radiação Ionizante" from UFMG elaborated a thorax phantom and hold the ability of comparing the spatial dose distribution, measured by radiochromic films, with the internal doses prescribed in the TPS. The thorax phantom has distinct internal organs, bone structure, skin, breasts with adipose and glandular tissue, well defined. Such tools are indispensable for experimental evaluation of the internal spatial dose distribution.

2. METHODOLOGY

2.1. Radiochromic Film Calibration

Dosimetry was performed following the TRS-398 protocol of the International Atomic Energy Agency (IAEA). The radiochromic films used for the experimental dosimetry were Gafchromic EBT2 films (GAF-EBT2). The Elektra Precise Linear Accelerator was used to

process the exposition. The films were positioned perpendicular to the central axis of the beam with the distance of the source to the surface (SSD) of 100 cm and at 5 cm depth in a phantom model RW3 of the manufacturer PTW. GAF-EBT2-type films were exposed to 6MV photon beam in a 10 cm x 10 cm window, from the Elekta Precise Linac at the Betim Radiotherapy Treatment Center. The doses delivered to each GAF-EBT2 film ranged from 58 to 462 Monitor Units (MU) corresponding to 50.2 to 400.1 cGy, respectively.

2.2. Treatment Planning Phantom

The object of the study was a female thorax phantom developed by the NRI research group. The phantom is an anthropomorphic and anthropometric object made of equivalent elastomer-based tissue. The skin was made of animal collagen and silicone. The compounds used in the adipose tissue were paraffin, vegetable wax and mineral oil. The rib was made of bone powder [12]. In order to prepare a radiotherapy plan, CT images with a thickness of 1,5 mm were acquired in a Siemens SOMATOM EMOTION 16-channels. The position of phantom on the CT scanner was supine on a radiolucent polyurethane support, Fiducial marks were fixed on the skin for the reproducibility of the experiment and of the isocenter positioning, respectively. The adopted planning protocol was the inverse IMRT step-and-shoot technique performed in XiO 5.10 Elekta planning system (TPS), based on the superposition algorithm. At the TPS, the following structures were delineated in all CT slices: clinical target volume (CTV), target volume planning (PTV), ipsilateral, contralateral lungs, contralateral breast, and heart, whose tissues were the organs at risk (OAR). The ICRU defines an OAR to be an uninvolved RT organ which, if given too much radiation dose, could be damaged and would compromise the success of the course of radiation therapy[13].

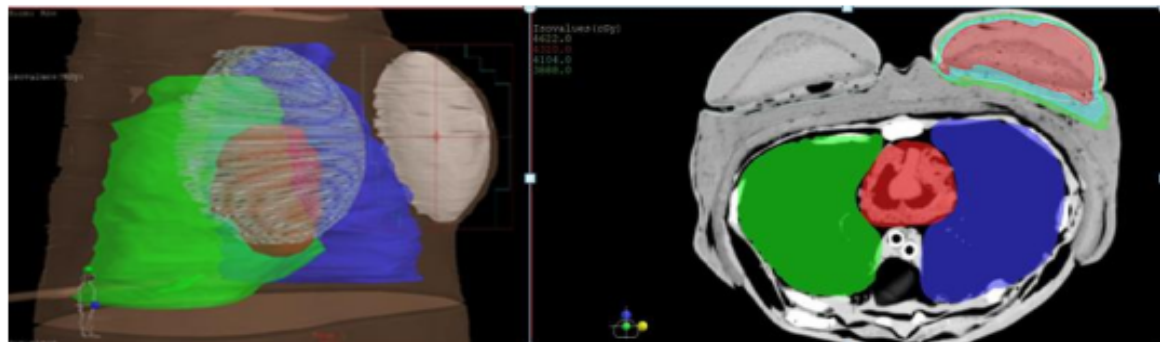


Figure 1 a) Reconstruction of the 3D phantom planning and b) PTV and coverage of the organs at risk in TPS XiO 5.10

The treatment plan was optimized using a hypofractionation regimen with a prescribing dose of 43.20 Gy for 95% isodose on the total left breast (PTV) in 16 fractions of 2.70 Gy with four 6MV coplanar fields – two external and two internal. The CTV margin was expanded with 1-cm of PTV. A distance of 3-mm to the skin surface was established. Taking into account the anatomy of the phantom, and the most suitable field number was four. In addition, the homogeneity and compliance indexes do not vary statistically as a function of the number of fields [13]. Table 1 shows the four 6MV - IMRT fields. Different combinations of the gantry and the collimator angles were used for defining each field, holding asymmetric collimators to obtain dose homogeneity in this region. Asymmetric collimators can minimize scattering doses since most of the contralateral breast doses are

from scatter radiation from the collimator [14]. All fields were set up at 100-cm source to axis distance (SAD). When multiple fields are used for the treatment of a particular tumour inside the patient, SAD set-ups are often used because they are more practical in comparison with constant SSD set-ups[15].

Table 1: Radiotherapy Planning Protocol for Thorax Phantom

Description	Beam Number 1	Beam Number 2
Collimator	Asym	Asym
Setup/Dist (cm)	SAD/100.0	SAD/100.0
SSD/Wt fan SSD (cm)	95.0/95.1	95.8/95.7
IEC 61217 (cm, X1/X2)	-5.2/5.2	-6.2/5.2
IEC 61217 (cm, Y2/Y1)	7.0/-7.0	7.0/-7.0
Field Size at Isocenter		
Coll. Eq. Square (cm)	11.93	12.57
Blk. Eq. Square (cm)	2.88	2.71
Gantry/Coll angle (deg)	305.0/0.0	320.0/0.0
Couch (deg)	0.0	0.0
Weight (cGy)/No. fractions	1112.8/16	1196.5/16
Defined at	Arb.point	Arb.point
Depth; skin (cm)	4.9	4.3
Min or MU(open/wdg)	167.23 (MU)	181.77 (MU)
Integer MU(open/wdg)	167	182
Field ID	INT1	int2

Table 2: Radiotherapy Planning Protocol for Thorax Phantom (Continued)

Description	Beam Number 3	Beam Number 4
Collimator	Asym	Asym
Setup/Dist (cm)	SAD/100.0	SAD/100.0
SSD/Wt fan SSD (cm)	91.6/91.7	92.8/92.7
IEC 61217 (cm, X1/X2)	-5.2/5.2	-5.2/4.2
IEC 61217 (cm, Y2/Y1)	7.7/-7.6	7.7/-7.6
Field Size at Isocenter		
Coll. Eq. Square (cm)	12.38	11.65
Blk. Eq. Square (cm)	4.10	3.05
Gantry/Coll angle (deg)	125.0/0.0	115.0/0.0
Couch (deg)	0.0	0.0
Weight (cGy)/No. fractions	1188.2/16	998.2/16
Defined at	Arb.point	Arb.point
Depth; skin (cm)	8.3	7.3
Min or MU(open/wdg)	137.18 (MU)	133.36 (MU)
Integer MU(open/wdg)	137	133
Field ID	EXT1	ext2

Fourteen films were inserted in the phantom: 01 in the ipsilateral breast, 04 in the inner part along the axial axis of the breast, and 01 of 5x5 cm² in the breast bed and 04 in each quadrant of the skin. Films of 2x3 cm² size were also placed in the contralateral breast, in the skin and into the breast bed in the inferior quadrant. In addition, same size films were fixed in the heart at the myocardium surface and into each lung.

2.3 Radiochromic Film Dosimetry

A radiopaque film (black), a virgin non-irradiated film and a set of irradiated films, in triplicate, were scanned five times on the HP Scanjet G 4050 scanner. The matrices of the RGB values of the selected ROI in each film were obtain through the ImageJ program. Only the matrices of the red component were used. Since the absorbance spectra of the active component of gafchromic EBT2 have a peak at 636 nm, the films have their sensitivity maximized by measurements on red color channel [7]. Thus, the RGB value was converted to net optical density (netOD) following the relation:

$$\text{netOD} = \text{Log}_{10} \frac{RGB_{\text{before}} - RGB_{\text{bckg}}}{RGB_{\text{after}} - RGB_{\text{bckg}}} \quad (1)$$

in which RGB_{before} is the mean of the RGB components of the non-irradiated film, RGB_{after} is the average of the RGB components of the irradiated film, and RGB_{bckg} is the average of the RGB components of the opaque film. According to Devic et al [16] standard deviation of optical density (σ_{netOD}) is given:

$$\sigma_{\text{netOD}} = \frac{1}{\text{Ln}(10)} \sqrt{\frac{\frac{\sigma_{\text{after}}^2}{RGB_{\text{after}} - RGB_{\text{bckg}}} + \frac{\sigma_{\text{before}}^2}{RGB_{\text{before}} - RGB_{\text{bckg}}}}{+ \frac{RGB_{\text{before}} - RGB_{\text{after}}}{(RGB_{\text{before}} - RGB_{\text{bckg}})(RGB_{\text{after}} - RGB_{\text{bckg}})} (\sigma_{\text{bckg}})^2}} \quad (2)$$

in which σ_{before} is the standard deviation of the RGB components of the non-irradiated film, σ_{after} is the standard deviation of the RGB components of the irradiated film and σ_{bckg} is the standard deviation of the RGB components of the opaque film. And finally, the uncertainty of the dose takes into account the uncertainties of netOD measurements and the uncertainties of calibration curve fitting, as follows:

$$\sigma_{\text{Dose}} = \frac{\sqrt{\text{netOD}^2 \sigma_A^2 + \text{netOD}^4 \sigma_B^2 + A + 2B \text{netOD}^2 \sigma_{\text{netOD}^2}}}{D_{\text{fit}}} \times 100 \quad (3)$$

in which A and B are estimated values for each parameter of the best fit which would make the curve closest to the data points; σ_A and σ_B are the parameter standard errors of A and B; D_{fit} is the mathematical function of the fitted dose value.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The sensitometric curve obtained from the calibration films was adjusted with a second-order polynomial equation, shown in Fig 1.

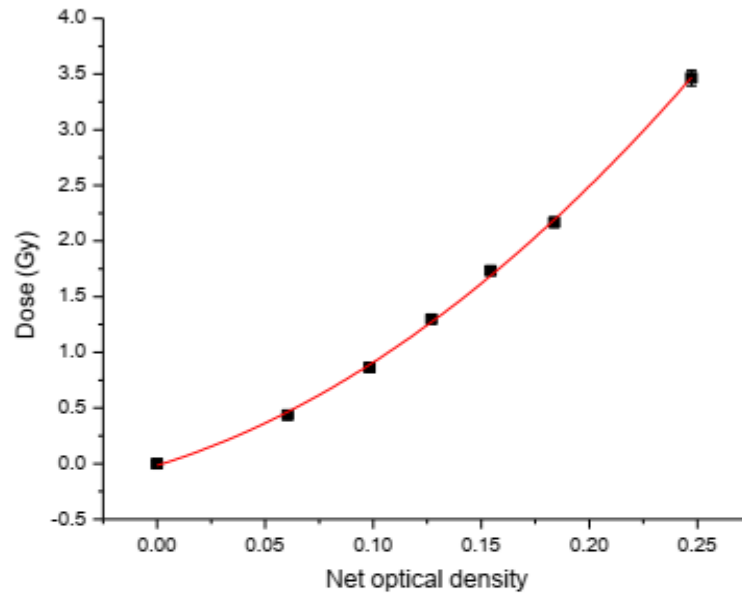


Figure2– Dose in function of the Net optical density

The most suitable adjustment of the sensitometric curve was a second-order polynomial equation, as follows:

$$y = y_0 + A \cdot OD + B \cdot OD^2 \quad (4)$$

in which $y_0 = (-0.01603 \pm 0.03233)$ Gy, $A = 5.97125 \pm 0.54905$ and $B = 32.85115 \pm 2.11665$ and OD is the value of the optical density. The *RGBckg* value presented 3.13 ± 0.48 . The resulting optical density values were calculated by Eq.1. The optical density uncertainties obtained by Eq.2 were insignificant, much lower than 1%. The quadratic polynomial fit presented a satisfactory coefficient of determination of 0.99.

The parameters of the quadratic polynomial function adjustment were used to convert the film reading to absorbed dose. The resulting dose matrices were presented in Fig. 4, in the form of dose bound surface planes, generated in the OriginPro 8.5 program. It was possible to identify the bidimensional distribution of internal dose in the breast.

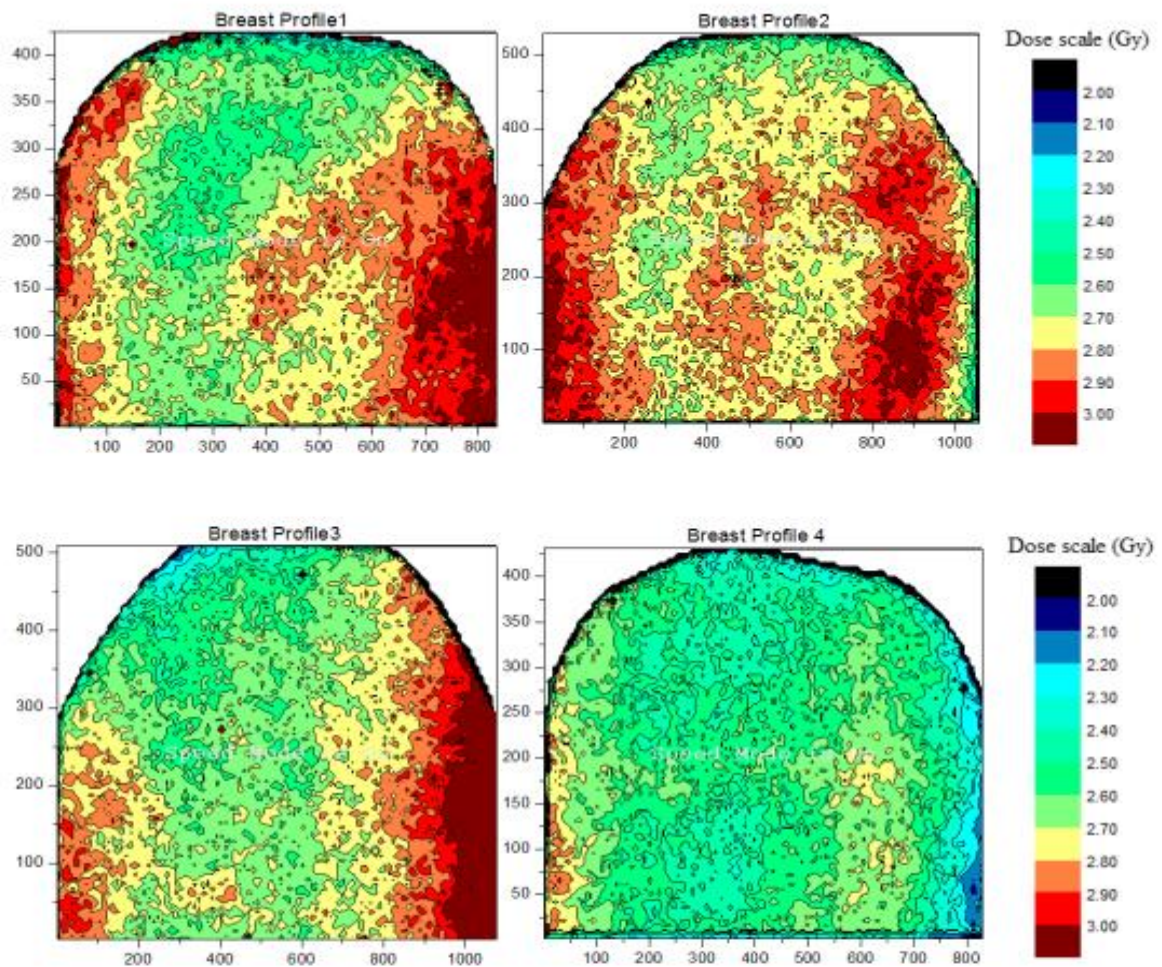


Figure 3: Spatial dose maps generated in the internal breast from the radiochromic films.

Table 3: Mean dose and standard deviation at PTV and OARs.

		Mean Dose (Gy)	Total Dose (Gy)	σ Dose(%)	Constraints Mean Dose* (Gy)
PTV	Breast Profile 1	2.76	44.16	11.04	16 fractions, 2,7Gy Prescribed dose of 43.2 Gy at 95% of PTV
	Breast Profile 2	2.79	44.64	8.40	
	Breast Profile 3	2.72	43.52	13.00	
	Breast Profile 4	2.52	40.32	14.17	
OAR	Contralateral breast (skin)	0.45	7.20	11.14	5 Gy
	Contralateral breast (bed)	0.24	3.89	16.52	
	Ipsilateral lung	0.33	5.27	23.05	22 Gy
	Contralateral lung	0.20	3.25	17.16	-
	Heart (myocardium)	0.30	4.82	11.62	20 Gy

Abbreviations: PTV= planning target volume, OAR= organs at risk

* Constraints Dose are from the literature summarized in Lee et al[17].

Table 3 shows that the mean doses taken at the breast presented usual values above the prescribed dose. The total standard deviations of the doses were calculated with Eq.3. The concave shapes present on the dose distributions, following the hot regions, are observed in Fig. 4, following the breast surface contour. This large hot region with doses above 2.9 Gy on the sides of EBT2 films may have been formed by the overlapping of two hot sub-regions. This phenomenon may have occurred due to the application of fields with close enter-angles. The defined angles were available in Tables 1 and 2. The step-and-shoot technique controlled by multileaf collimators is the main component contributing to the scattered radiation [18]. The build-up region, in which the electron balance of the charged particles is reached, was not reproduced in the films because they were placed internally in the breast, away from the surface (skin). The breast film representative of the profile 4 presented the lowest dose because it was near the surface of the skin, in the buildup region. It is likely that the variation between the mean doses in the breast may have occurred due to the asymmetrical positioning of the films in the internal breast, and their distance to the skin. Dose limits applied to PTV and OARs were taken from the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) dosimetric criteria for breast IMRT from the literature summarized in Lee et al. [17]. It can be observed that the mean doses to the heart and lungs were much lower compared with these dosimetric criteria but the contralateral breast bed was near the limit. Besides, contralateral breast skin was higher. The contribution of the collimator leakage and scatter radiation dose to contralateral breast is of concern because of high radio sensitivity of breast tissue for carcinogenesis [19].

Table 4: Mean dose and standard deviation of the ipsilateral breast skin dose

		Mean Dose (Gy)	Total Dose (Gy)	σ Dose(%)
Ipsilateral breast	Breast skin 1	1.04	16.61	14.20
	Breast skin 2	1.39	22.27	11.57
	Breast skin 3	1.37	21.94	10.60
	Breast skin 4	1.15	18.45	8.82

Table 4 shows that the dose to the skin ranged from 1.04 to 1.39 Gy. The breast films representative of the breast skin 2 and breast skin 3 presented the largest dose, i.e. the mean dose received by the lateral side of the irradiated region was more than the medial side. Because this difference may be due to the different entrance doses generated by the lateral and medial beams, since the surface dose from the entry beam depends on the beam's angle [20]. The set of the monitor units (MUs) employed to design an optimal plan may have caused the slight variation in skin dose. The IMRT technique requires more MUs to deliver a given dose, compared with other techniques [21]. The increased number of fields and MUs of the IMRT plan collaborates with the radiation leakage out of the field [22].

4. CONCLUSION

Experimental bidimensional dosimetry in an anthropomorphic and anthropometric simulator object, representative of a female thorax, was elaborated using EBT2 radiochromic films applied as detectors. These were calibrated and the teletherapy megavoltage IMRT protocol were reproduced. In the calibration of films, the quadratic polynomial fit presented a satisfactory coefficient of determination. At the breast dosimetry, the mean doses taken at the experimental dose profiles in the breast presented usual values above the prescribed dose and the overall OAR dosimetry were within the dosimetric MSKCC criterion. The non good definition of the build-up regions in the breast profile films occurred due to the asymmetrical positioning of the films in the inner breast, and their non constant distance from the skin. The mean dose range in the skin and the warm regions in the films had been formed maybe due to the diversity of the beam angles and the increase of MUs in the IMRT plane. The Two-dimensional dose profiles were obtained into the breast, suggesting that films supply dosimetric details and informations that TPS does not provide.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to express their gratitude for the financial support by CNEN, CNPq REBRAT-SUS -2013, Centro de Imagens Radiológicas Hermes Pardini de Betim, Centro de Tratamento em Radioterapia – Betim, and FAPEMIG.

REFERENCES

- [1]Thwaites D 2013 J. Phys.: Conf. Ser. 444 012006
- [2]Wolfsberger LD, Wagar M, Nitsh P, Bhagwat MS, Zygmanski P (2010) Angular dose dependency of MatriXX TM and its calibration. J Appl Clin Med Phys 11(1):241-251[2]
- [3] Devic, S., Aldelaijan, S., Mohammed, H., Tomic, N., Liang, L.-H., DeBlois, F. and Seuntjens, J. (2010), Absorption spectra time evolution of EBT-2 model GAFCHROMIC™ film. Med. Phys., 37: 2207–2214.
- [4]Aland T, Kairn T, Kenny J (2011) Evaluation of a Gafchromic EBT2 film dosimetry system for radiotherapy quality assurance. Australas Phys Eng Sci Med 34(2):251-260
- [5] Kairn T,Hardcastle N, Kenny J et al. (2011) EBT2 radiochromic film for quality assurance of complex IMRT treatments of the prostate: micro-collimated IMRT, RapidArc, and TomoTherapy. Australas Phys Eng Sci 34(3):333-343
- [6]Butson MJ, Yu PKN, Cheung T, Metcalfeb P. (2003). Radiochromic film for medical radiation dosimetry. Mater Sci Eng: R Rep 2003 2003, 41(3-5):61-120
- [7] ISP International Specialty Products. Gafchromic EBT2 -Self-Developing Film for Radiotherapy Dosimetry. New Jersey: ISP, 2010
- [8]Huet, C., Dagois, S., Derreumemaux, S., Trompier, F., Chenaf, C., Robbes, I., (2012). Characterization and optimization of EBT2 radiochromic films dosimetry system for precise measurements of output factors in small fields used in radiotherapy. Radiat. Meas. 47, 40-49. doi: 10.1016/j.radmeas.2011.10.020
- [9] McCullough e Holmes, Med. Phys., 12: 237-242,1985
- [10] ISP. International Specialty Products. Gafchromic Self-Developing Dosimetry Films (EBT2, EBT3, Cyberknife, HD-V2, MD-V3, RTQA2) Ashland Inc - ISP

- [11] Siebel, Osmar Franca. “Desenvolvimento de um dosímetro in vivo a MOSFET para aplicações em radioterapia”, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.
- [12] Nogueira, Luciana Batista. Síntese, caracterização e dosimetria de sementes radioativas de Ho e HoZr para tratamento de cancer de mama. 2012. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte; 2012
- [13] Hande Bas Ayata*, Metin Güden, Cemile Ceylan, Nadir Küçük, Kayihan Engin Comparison of dose distributions and organs at risk (OAR) doses in conventional tangential technique (CTT) and IMRT plans with different numbers of beam in left-sided breast cancer Department of Radiation Oncology, Anadolu Medical Center, Gebze, Kocaeli, Turkey
- [14] Maria Tolia, Kalliopi Platoni, [...], and Vassilis Kouloulis Assessment of contralateral mammary gland dose in the treatment of breast cancer using accelerated hypofractionated radiotherapy
- [15] Podgorsak, E.B. Podgorsak, E.B. (Ed.). (2005). *External photon beams: Physical aspects*. International Atomic Energy Agency (IAEA): IAEA.
- [16] Devic S, , Tomic N, , Lewis D. Reference radiochromic film dosimetry: review of technical aspects. *Phys Med* 2016; 32: 541–56.
- [17] Lee, N., Riaz, N., Lu, J. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. in: L. Brady, S. Combs, J. Lu (Eds.) *Medical Radiology: Radiation Oncology*. Springer, New York; 2015.
- [18] Popescu CC, Olivotto I, Patenaude VV, et al. Inverse-planned, dynamic, multi-beam, intensity-modulated radiation therapy (IMRT): a promising technique when target volume is the left breast and internal mammary lymph nodes. *Med Dosim* 2006;31:283–91.
- [19] Sajad A. Rather, M. Mohib-ul Haq, Nazir A. Khan, Ajaz A. Khan, A.G. Sofi, Determining the contralateral breast dose during radiotherapy of breast cancer using rainbow dosimeter, In *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, Volume 7, Issue 4, 2014, Pages 384-389
- [20] Soleymanifard, Shokouh-zaman et al. “In Vivo Skin Dose Measurement in Breast Conformal Radiotherapy.” *Contemporary Oncology* 20.2 (2016): 137–140. *PMC*. Web. 29 Sept. 2017.
- [21] Al-Rahbi, Zakiya Salem et al. “Dosimetric Comparison of Intensity Modulated Radiotherapy Isocentric Field Plans and Field in Field (FIF) Forward Plans in the Treatment of Breast Cancer.” *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India* 38.1 (2013): 22–29. *PMC*. Web. 29 Sept. 2017.
- [22] Han, Eun Young et al. “Estimation of the Risk of Secondary Malignancy Arising from Whole-Breast Irradiation: Comparison of Five Radiotherapy Modalities, Including TomoHDA.” *Oncotarget* 7.16 (2016): 22960–22969. *PMC*. Web. 29 Sept. 2017.