

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENGENHARIA
Departamento de Engenharia Nuclear
Curso de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares

**Modelo de Braquiterapia com balão de pertecnetato de sódio-^{99m}Tc
(Na^{99m}TcO₄) para câncer de mama: avaliação da dosimetria e resposta
celular.**

Carla Flávia de Lima

Belo Horizonte
2016

Carla Flávia de Lima

**Modelo de Braquiterapia com balão de pertecnetato de sódio-^{99m}Tc
(Na^{99m}TcO₄) para câncer de mama: avaliação da dosimetria e resposta
celular.**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências e Técnicas Nucleares.

Orientador: Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos

Belo Horizonte
2016



FOLHA DE APROVAÇÃO

Modelo de Braquiterapia com balão de pertecnetato de sódio-99mTc (Na99mTcO4-) para câncer de mama: avaliação da dosimetria e resposta celular

CARLA FLÁVIA DE LIMA

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

Aprovada em 31 de março de 2016, pela banca constituída pelos membros:

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

Prof. Savio Lana Siqueira
UFOP - Medicina

Profa. Cláudia Borges Brasileiro
Departamento Clínica Patologia e Cirurgia Odontológicas - UFMG

Dr. Clécio Enio Marz de Lucena
Fundação Educacional Lucas Machado - FELUMA

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

Belo Horizonte, 31 de março de 2016.

Ao meu pai, in memoriam, meu amor e gratidão infinitos. Este sonho não teria sido possível sem sua generosidade e sua grandeza. Obrigada.

À minha mãe, pelo apoio em vários momentos.

*Aos meus filhos Diogo e Samuel.
Amor incomensurável. Vocês são a razão da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Ao Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos, professor, orientador, amigo. Sinônimo de dedicação, abnegação, trabalho, visão, amor. Muito obrigada por me fazer acreditar ser possível, pela paciência, pela partilha de conhecimento, pela imensa ajuda, pelos ensinamentos para a vida. Orgulho-me de ter sido sua orientanda por duas vezes.

À Ecograf - Núcleo de Diagnóstico Cardiovascular S/C Ltda. agradeço pela oportunidade de crescimento profissional durante os 15 anos em que lá trabalhei e pela parceria. Muito obrigada pela contribuição na realização deste trabalho.

A Celso Vieira de Lima, pela imensa ajuda no cultivo e cuidado com as células.

Ao Dr. Miguel Torres Teixeira Leite pelas valiosas informações sobre custos dos procedimentos.

Aos Drs. Sotirios Teophane Pegos e Cynthia Dias Pinto Coelho, incansáveis estimuladores deste trabalho.

Aos coordenadores, professores e funcionários do Departamento de Engenharia Nuclear, que me receberam com carinho e respeito para o mestrado em 2000 e para o doutorado em 2011.

A todos que me incentivaram e colaboraram para a realização deste trabalho.

*“Que a felicidade não dependa do tempo,
nem da paisagem, nem da sorte, nem do dinheiro.
Que ela possa vir com toda simplicidade,
de dentro para fora, de cada um para todos.”*

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia que mais acomete mulheres em todo o mundo. Dentre as várias opções de tratamentos, a radioterapia é frequentemente utilizada como tratamento locorregional para controle de recidivas ou diminuição do tamanho tumoral. Em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, uma dose de reforço (*boost*) na área do tumor primário pode ser aplicada após a radioterapia convencional. Como existem vários inconvenientes para aplicação desta técnica objetivamos neste trabalho realizar uma análise dosimétrica em mamário equivalente, onde se colocou um balão preenchido com pertecnetato de sódio-^{99m}Tc ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) que futuramente poderá ser utilizado em detrimento a outras terapias com possíveis vantagens.

A metodologia envolveu a dosimetria em água, feita com filmes radiocrômicos e em um modelo computacional de *voxels* do tórax. O protocolo de calibração executou uma relação matemática entre a dose absorvida versus a densidade ótica (OD) medida nos filmes radiocrômicos colocados na superfície do balão, e a partir de 1 até 9 cm de distância do mesmo, onde os valores teóricos de dose foram fornecidos pelo modelo de Monte Carlo (MCNP), reproduzindo o simulador físico. Um modelo de *voxels* de tórax feminino, desenvolvido pelos sistemas SISCODES/MCNP, recebeu um balão preenchido com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. A distribuição espacial de dose foi gerada, ilustrando a dose recebida na parede do tórax, na mama, na pele e nos pulmões. Os achados dosimétricos contribuem para mostrar que esta modalidade proposta (Balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) fornece uma dose alta ao tumor e uma distribuição de dose que preserva as estruturas saudáveis adjacentes.

Estudamos também a resposta radiobiológica em células de adenocarcinoma mamário radioessistentes (MDAMB231), através da exposição destas células ao balão $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Os achados incluem a presença de células apoptóticas no entorno do balão indicando uma resposta favorável.

Como conclusão, o balão poderá representar uma opção viável no tratamento complementar do câncer de mama em pacientes que possuam indicação apropriada. Irradiação com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ gerou altas doses no leito tumoral, cujos resultados foram obtidos através dos estudos dosimétrico, computacional e foi possível observar ainda apoptose em células de câncer de mama radiosistentes após 24 horas da exposição ao balão. Esta terapia tem relativo baixo custo, é disponível no mercado, reduz o tempo de tratamento contribuindo, possivelmente, para a diminuição da recorrência local.

Palavras chave: Câncer de mama. Braquiterapia. Balão de pertecnetato de sódio-^{99m}Tc($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$).

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer that affects more women worldwide. Among various treatment options, radiotherapy which is often used as a treatment for locoregional recurrences control or to decrease tumor size. In patients with breast cancer at an early stage, a booster dose (*boost*) in the primary tumor area can be applied after conventional radiation therapy. There are several drawbacks to applying this technique.

In this work we aimed to perform a dosimetric analysis in a breast model, where it put a balloon filled with sodium pertechnetate - ^{99m}Tc ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$) which in future could be used in preference to other possible therapies.

The methodology involved the development of dosimetry in water based on radiochromic films and in a computational voxel thorax model. Calibration protocol achieved a mathematical relation between absorbed dose versus optical density (OD) measured at a set of radiochromic sample films placed at the surface of the balloon plus 1 cm up to 10 cm far, in which theoretical dose values were provided by MCNP modeling, reproducing the water-equivalent physical simulator. A voxel model of a female thorax, developed at the SISCODES/MCNP codes, received a filled balloon inside. Spatial dose distribution was generated, illustrating the dose received in the chest wall, glandular tissue, breast skin and lung. The dosimetric findings contribute to present the $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$ balloon modality which provides a suitable spatial dose distribution in the tumor bed preserving adjacent health tissues.

We also studied the radiobiological response radioresistentes mammary adenocarcinoma cells (MDAMB231) by exposure of these cells to $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$ balloon. The findings include the presence of apoptotic cells in the balloon around point out a favorable response.

In conclusion, the balloon may represent a viable option in the supplementary tratamemto of breast cancer in patients who have appropriate indication. Irradiation with $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$ takes high doses to the tumor bed, the results were obtained from computational and experimental dosimetry, as well as in vitro response was observed in radiosistent breast cancer cells after 24 hours of exposure to the balloon . This therapy is relatively of low cost, can be commercially available and reduces the irradiation time. It is a possibly contribution to the reduction of local recurrence .

Key words: Breast cancer. Brachytherapy. Sodium pertechnetate- ^{99m}Tc ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$) balloon.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Equipamento para teleterapia com cobalto-60.....	17
Figura 2:	Acelerador linear de elétrons para teleterapia com megavoltagem. A seta indica a direção do feixe.	17
Figura 3:	Braquiterapia com fios de irídio-191	18
Figura 4:	MammoSite [®] (balão para braquiterapia com fonte de irídio-192).....	18
Figura 5:	Radioterapia intraoperatória e logo abaixo IntraBeam (Etapas 1 a 4).	19
Figura 6:	Radioterapia conformacional 3D	20
Figura 7:	Divisão da mama em quadrantes	28
Figura 8:	Anatomia da glândula mamária corte sagital.....	29
Figura 9:	Drenagem linfática (a) e anatomia da mama (b).....	30
Figura 10:	Irrigação venosa da mama (a) e posicionamento da mama no tórax (b).	30
Figura 11:	Imagens microscópicas de adenocarcinoma da mama.....	34
Figura 12:	Exemplo de aparelho que executa tratamento de teleterapia. Observe que é possível girar o <i>gantry</i> ao redor do paciente a fim de direcionar o feixe conforme planejamento prévio.	35
Figura 13:	Queimadura provocada por radioterapia (a) e evolução após o tratamento (b).....	36
Figura 14:	Lesão pós-radioterapia.	36
Figura 15:	Alterações cutâneas mais comuns observadas após a radioterapia que tendem a suavizar após o tratamento.	37
Figura 16:	Efeitos cutâneos mais acentuados.	38
Figura 17:	Braquiterapia com fios de irídio-192. Imagens externa (a) e imagens da seção de corte (b) mostram os cateteres posicionados no tecido mamário em vários planos.	42
Figura 18:	Posicionamento do balão de MammoSite [®] na mama (a) e balão de MammoSite [®] (b).	43
Figura 19:	Planejamento de radioterapia de paciente de 50 anos, sexo feminino com câncer de mama no quadrante superior externo da mama esquerda.	45
Figura 20:	Preparo dos filmes dosimétricos para serem irradiados e digitalizados.	49
Figura 21:	Detalhes da sonda.	50
Figura 22:	Teste para posicionamento do balão (vazio) e montagem dos filmes a serem irradiados.	51
Figura 23:	Posicionamento do balão inflado.	51
Figura 24:	Balão com Na ^{99m} TcO ₄ ⁻ imerso em água.	51

Figura 25:	Imagem do filme radiocrômico após calibração e exposição de 1 a 10 cm da fonte de radiação (esquerda para direita), tomado de uma área de 5 mm ²	54
Figura 26:	Correlação dose versus densidade ótica.....	55
Figura 27:	Componente vermelho digitalizado, em níveis de cinza, do filme radiocrômico de 7 x 11.5 cm.....	55
Figura 28:	Configuração do filme dosimétrico da figura anterior.....	56
Figura 29:	(a) Dose <i>versus</i> posição de <i>pixel</i> tomados da distribuição de dose em níveis de cinza. (b) Distribuição de dose espacial em níveis de cinza, tomados da resposta do filme radiocrômico.	56
Figura 30:	Dose experimental, Gy, versus distância, em mm, de 8 mm do raio do balão preenchido com 873,00 ± 0,01 mCi de atividade.....	57
Figura 31:	Sequência de onze imagens de RMN das 23 utilizadas para construção de modelo de voxel.....	62
Figura 32:	Quatro seções do modelo de voxels seguido pela lista de cores e tecido equivalente, correspondente ao tecido do banco do SISCODES.....	62
Figura 33:	(a) Quatro seções do modelo de voxel seguido pela lista de cores e tecidos equivalente correspondente aos tecidos do banco de tecidos do SISCODES; (b) Perfil da profundidade da dose em porcentagem em uma seção arbitrária do balão preenchido de Na ^{99m} TcO ₄ ⁻ ; (c) Sequência de seções sagitais do modelo de mama com superposição das representações das porcentagens da dose absorvida.....	64
Figura 34:	Sonda inflada	68
Figura 35:	Balão com material radioativo.....	68
Figura 36:	Morfologia das células MDAMB231 não irradiadas, previamente ao experimento num campo onde há células viáveis.....	69
Figura 37:	Morfologia das células MDAMB231 não irradiadas, sem o soro fetal. Mostra células viáveis e em cobertura da garrafa T-25.	69
Figura 38:	Morfologia das células MDAMB231 em processo de irradiação após 2 horas pós-enchimento do balão, mostrando campos onde há células viáveis e em processo de sofrimento.	70
Figura 39:	Morfologia das células MDAMB231 irradiadas, em um campo onde há células viáveis e em processo de apoptoses e necroses, 12 horas após exposição.....	70
Figura 40:	Morfologia das células MDAMB231 irradiadas 24 horas após exposição, em campos onde há debris de células.	71
Figura 41:	Imagens do balão em meio de cultura e os frascos corados após exposição.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Estadiamento da <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC), 2002.....	32
Tabela 2:	Agrupamento do TNM.....	32
Tabela 3:	Características de alguns radionuclídeos utilizados em braquiterapia.....	40
Tabela 4:	Estudos da radioterapia parcial da mama (PBI) – baixa taxa de dose (LDR).....	41
Tabela 5:	Estudos da radioterapia parcial da mama (PBI) - Alta Taxa de Dose (HDR)	41
Tabela 6:	Estudos da radioterapia parcial da mama (PBI) - Intraoperatória.....	444
Tabela 7:	Valores de distância da superfície versus densidade ótica d (OD), desvio padrão $\sigma(OD)$, taxa de dose DO do MCNP ($\text{Gyh}^{-1}\text{mCi}^{-1}$) e dose acumulada Di em Gy após 24 horas de exposição a 631 mCi.....	54
Tabela 8:	Características nucleares do $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	61
Tabela 9:	Definição da constituição química dos elementos em fração proporcional por peso adotada no modelamento.....	61
Tabela 10:	Intercomparação dosimétrica para modelo experimental e computacional do balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKR	air-kerma-rate
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
B	<i>Blue</i>
CDR	camada deci-redutora
CSR	camada semi-redutora
<i>d</i>	densidade
Fc	fator acumulativo
G	<i>Green</i>
h	hora
HDR	<i>high dose rate</i>
<i>I</i>	intensidade
ISP	<i>International Specialty Products</i>
LDR	<i>low dose rate</i>
MCNP	<i>Monte Carlo N-Particle</i>
NRI/UFMG	Núcleo das Radiações Ionizantes da Universidade Federal de Minas Gerais
OD	densidade ótica
PBI	partial breast irradiation
R	<i>Red</i>
RMN	ressonância magnética
SISCODES	sistema computacional para dosimetria por nêutrons e fótons baseado em métodos estocásticos)
t	transição
T	tempo de meia-vida

SUMÁRIO

1	TEMA	16
1.1	INTRODUÇÃO	16
1.2	MOTIVAÇÃO	22
1.3	PROPOSTA DA TESE.....	23
1.4	ORGANIZAÇÃO DA TESE.....	23
2	OBJETIVOS	25
2.1	OBJETIVO GERAL.....	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
3.1	INTRODUÇÃO	27
3.2	RADIOTERAPIA EM CÂNCER DE MAMA	34
3.2.1	Teleterapia em câncer de mama.....	34
3.2.2	Braquiterapia.....	39
3.2.2.1	Fontes para Braquiterapia.....	40
3.2.2.2	Braquiterapia em câncer de mama	40
3.2.3	Radioterapia Intraoperatória	44
3.2.4	Radioterapia conformacional 3D	45
4	DOSIMETRIA EXPERIMENTAL COM BALÃO DE PERTECNETATO DE SÓDIO- ^{99m} Tc (Na ^{99m} TcO ₄ ⁻).....	47
4.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE O FILME DOSIMÉTRICO E O PROGRAMA <i>IMAGEJ</i> [®]	47
4.2	METODOLOGIA – FILMES DOSIMÉTRICOS	48
4.2.1	Preparo dos filmes para irradiação e digitalização.....	48
4.2.2	Correlação Dose <i>versus</i> Densidade Ótica	52
4.3	METODOLOGIA - DOSIMETRIA NO FANTOMA DE ÁGUA	53
4.4	RESULTADOS	53
5	DOSIMETRIA COMPUTACIONAL COM BALÃO DE PERTECNETATO DE SÓDIO - ^{99m} Tc (Na ^{99m} TcO ₄ ⁻).....	59
5.1	SISTEMA COMPUTACIONAL DE CRIAÇÃO DE MODELO DE VOXEL	59
5.2	MÉTODOS	59
5.3	RESULTADOS	63
6	AValiação DA RESPOSTA RADIOBIOLÓGICA <i>IN VITRO</i>	67
6.1	INTRODUÇÃO	67
6.2	MÉTODOS	67

6.3	RESULTADOS	68
7	AVALIAÇÃO DO CUSTO-EFETIVIDADE, E ANÁLISE DA TÉCNICA AVALIADA.....	74
8	DISCUSSÕES, CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	78
	REFERÊNCIAS	81

TEMA

1 TEMA

1.1 INTRODUÇÃO

A radioterapia aplica radiação ionizante para inibição do crescimento das células tumorais e para eliminar sua capacidade clonogênica. Existem vários tipos de radiação, porém as mais utilizadas são as eletromagnéticas (raios-x ou raios gama) e os elétrons (disponíveis em aceleradores lineares de alta energia) (FARIA; LEITE, 1994). No caso do câncer de mama a radioterapia já está bem estabelecida, com protocolos bem definidos, sendo de grande valor clínico para auxílio no controle da doença (HAQUE *et al.*, 2011).

A radiação pode ser externa ao corpo do paciente chamada teleterapia ou interna, em cavidades naturais ou em tecidos, nomeada braquiterapia. A radioterapia é administrada geralmente após a cirurgia ou quimioterapia, na região da mama e tem por objetivo eliminar células malignas que porventura tenham sobrado no local, ou próximo de onde foi retirado o tumor. Existem várias modalidades de radioterapia que podem ser utilizadas em pacientes com câncer de mama, tais como teleterapia com fonte de cobalto-60, teleterapia com megavoltagem utilizando feixes de raio-X gerados em acelerador linear de 4 a 6 MV, irradiação total da mama com MammoSite[®] (balão com fonte de irídio-192), dose de reforço com megavoltagem utilizando feixes de elétrons entre 9 e 12 MeV, braquiterapia com fios de irídio-192, braquiterapia com MammoSite[®] (balão com fonte de irídio-192), radioterapia intraoperatória e radioterapia conformacional (3D) e Intrabeam[®] (FARIA; LEITE, 1994; MARTA *et al.*, 2011). As figuras 1 a 6 mostram diferentes equipamentos de radioterapia utilizados para o tratamento de pacientes com câncer de mama.

As indicações para a utilização de um determinado tipo de radioterapia, em câncer de mama, ou para a associação de mais de um tipo depende de uma série de fatores, que serão abordados no Capítulo 3 - Revisão Bibliográfica.

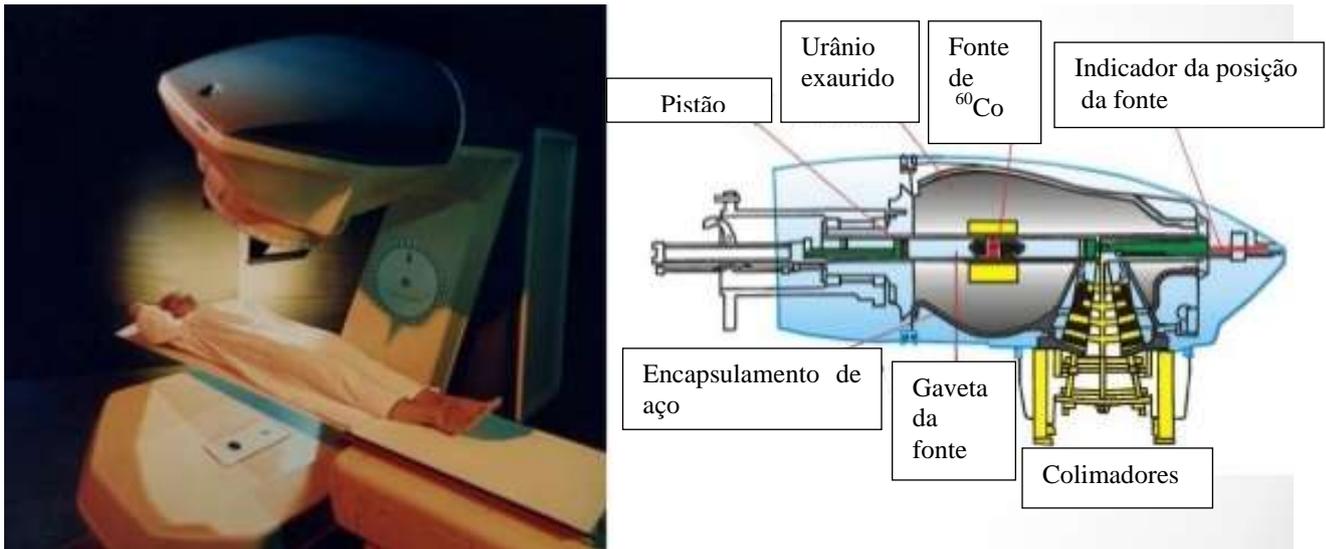


Figura 1: Equipamento para teleterapia com cobalto-60.

Fonte: Santa Rita (2014).



Figura 2: Acelerador linear de elétrons para teleterapia com megavoltagem. A seta indica a direção do feixe.

Fonte: Paiva (2014).



Figura 3: Braquiterapia com fios de irídio-192

Fontes: Guinot *et al.* (2014) e González *et al.* (2002).

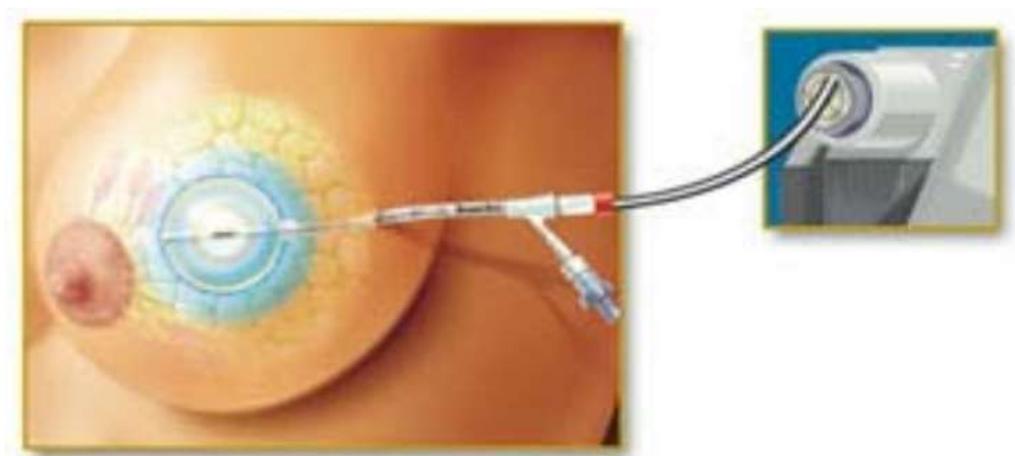
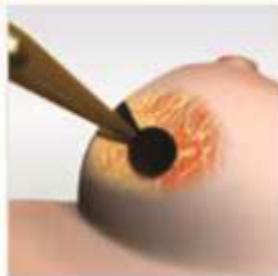


Figura 4: MammoSite® (balão para braquiterapia com fonte de irídio-192)

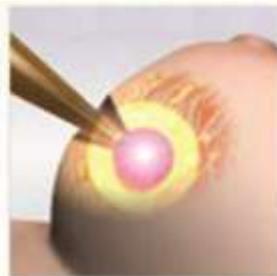
Fonte: Hologic® (2016) e González Vázquez e Atienza Merino (2010).



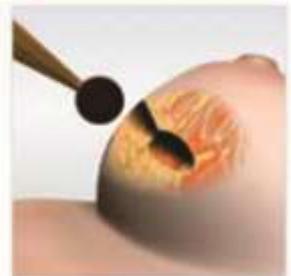
Etapa 1: O tumor é removido cirurgicamente.



Etapa 2: A porta do aplicador é posicionada na cavidade tumoral, na mama.



Etapa 3: A radiação é aplicada por cerca de 20 a 30 minutos.



Etapa 4: O aplicador é removido e a incisão fechada.

Figura 5: Radioterapia intraoperatória e Intrabeam® (Etapas 1 a 4).

Fontes: Clínica Dr Yodeiri Diagnóstico (2016) e Hospital São Rafael (2014).

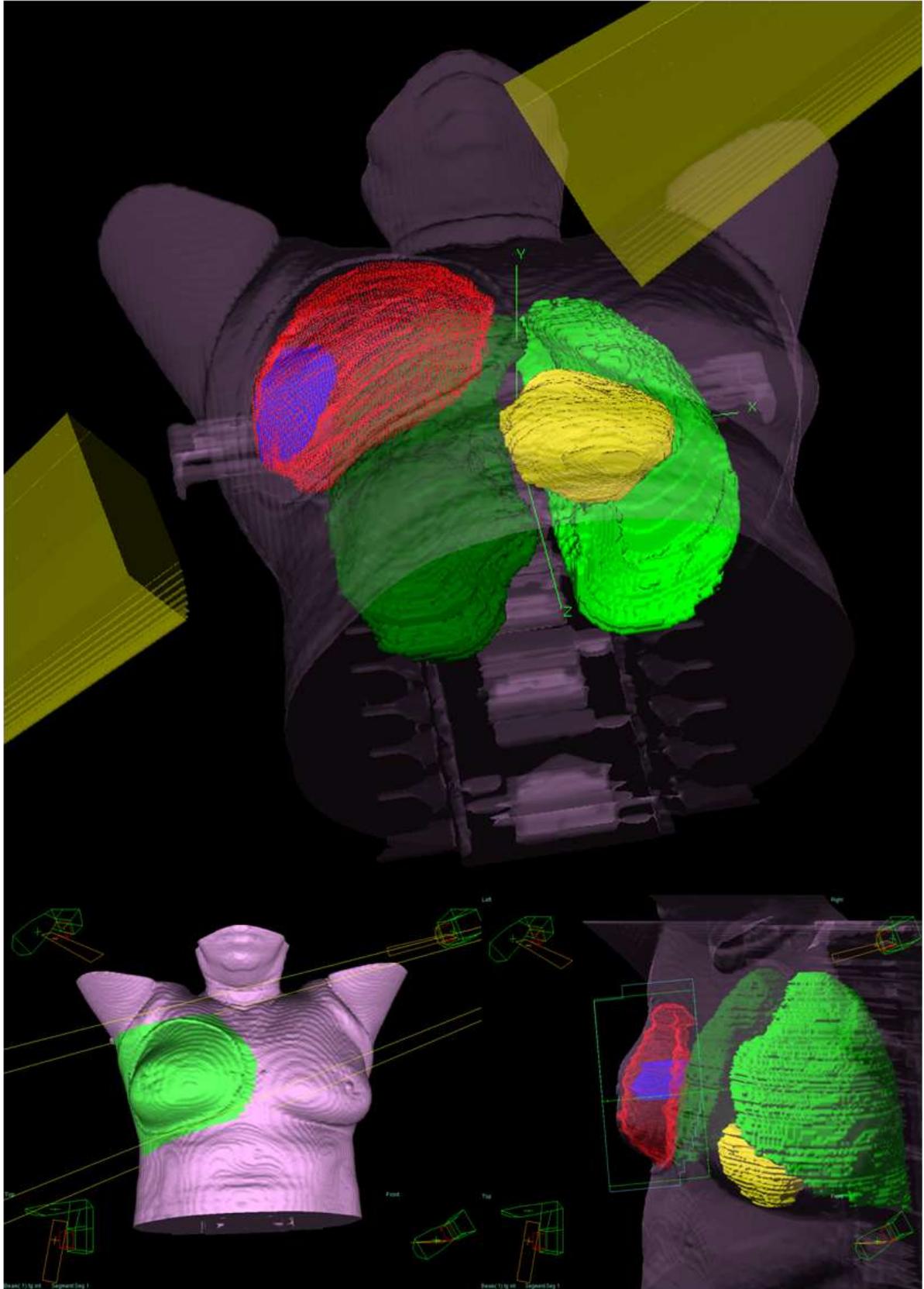


Figura 6: Radioterapia conformacional 3D

Fonte: Radioterapia Mater Dei (2016).

No câncer de mama inicial, variações no tratamento radioterápico local que afetam substancialmente o risco de recidiva locorregional podem também afetar a mortalidade a longo termo (CLARKE *et al.*, 2005). Estudo realizado na França com 1.024 pacientes e seguimento de cinco anos mostrou que a recidiva local foi reduzida em 41% das pacientes que receberam uma dose de reforço no leito tumoral (*boost*) de 16 Gy. O melhor resultado foi observado no grupo de pacientes com idade igual ou inferior a 40 anos (BARTELINK *et al.*, 2001).

Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com carcinoma invasor da mama nos estádios clínicos I e II desenvolvem a recidiva ipsilateral em 10 anos após tratamento cirúrgico conservador e radioterapia (FISHER *et al.*, 1995), sendo que a localização da mesma se dá no quadrante do tumor primário original em aproximadamente 50% a 90% dos casos (STOTTER *et al.*, 1989; FORTIN *et al.*, 1999; TOUBOUL *et al.*, 1999).

Considerando-se que a maioria das recidivas ocorre no quadrante do tumor inicial (START TRIALISTS' GROUP, 2008), pode-se perceber a importância da radioterapia no leito tumoral em associação à radioterapia de toda a mama. Por um determinado tempo foram utilizadas doses de até 25 Gy em *boosts*, porém foi observada intensa fibrose local e resultado estético ruim. Atualmente a grande maioria dos serviços de radioterapia utiliza *boosts* com dose média de 16 Gy (ARAÚJO; FERRIGN, 2010).

A dose de reforço pode ser feita por radioterapia externa ou braquiterapia. Neste trabalho, sempre que utilizarmos a palavra *boost* estaremos nos referindo à dose de reforço feita por radioterapia externa. O termo dose de reforço será utilizado de forma mais ampla entendendo-se como tal: *boost* e braquiterapia de baixa taxa de dose ou de alta taxa de dose. Em caso de radioterapia externa utilizam-se elétrons com energia variando de 9 a 12 MeV, dependendo do tamanho da mama e da profundidade do leito tumoral (FARIA; LEITE, 1994). Atualmente, a braquiterapia pode ser feita com fios de irídio-192 ou com MammoSite[®].

Normalmente se utilizam fios de irídio-192 em pacientes com mamas volumosas e tumores profundos (localizados a mais de 4 cm da pele). A colocação de catéteres plásticos é disposta, normalmente, em dois planos para completa cobertura do volume-alvo, podendo ser feita no momento da cirurgia, com posterior carregamento das fontes radioativas. A melhor maneira de se determinar o local do reforço é por meio de cliques metálicos colocados no momento da cirurgia ou por meio de exames de imagem (ARAÚJO; FERRIGN, 2010).

O MammoSite é um cateter acoplado a um balão inflável com diâmetro de 4-6 cm onde no centro é alojada a fonte radioativa de irídio-192 (braquiterapia de alta taxa de dose). São aplicados 34 Gy em 10 frações por cinco dias consecutivos, sendo que cada fração é separada

por no mínimo seis horas (BENITEZ *et al.*, 2007). Este protocolo foi desenvolvido pela *Proxima Therapeutics*, Inc. e foi aprovado pela *Food and Drug Administration*, em maio de 2002, baseado nos resultados de um estudo multicêntrico inicial com 43 pacientes em oito instituições (KEISCH *et al.*, 2003). O balão pode ser inserido na cavidade cirúrgica durante ou após um procedimento conservador. São apresentados dois tamanhos de balão que são inflados com solução salina num diâmetro de 4-5 cm e 5-6 cm. Atenção deve ser dada à adaptação da cavidade cirúrgica à superfície do balão, e a medida da superfície do balão à superfície da pele da paciente assegurando adequada cobertura, homogeneidade de dose e baixo risco de complicações. Se alguns desses parâmetros não forem encontrados, então é recomendada a utilização de outro método alternativo (ARTHUR, 2003).

1.2 MOTIVAÇÃO

As motivações para realização deste trabalho inédito utilizando como fonte de braquiterapia um balão preenchido com pertecnetato de sódio-^{99m}Tc foram:

- Primeiramente, já se sabe, pela literatura disponível, conforme foi explicitado acima, que os protocolos de reforço reduzem a incidência de recorrência local da doença.
- A alta incidência de câncer de mama e conseqüente necessidade de aplicação de radioterapia total da mama e radioterapia suplementar, aumentam os custos e o tempo de tratamento.
- Existem desvantagens e limitações da braquiterapia atualmente utilizada.
- É considerado que o *boost* e a braquiterapia devem ser acessíveis, não elevando os custos do tratamento, não impactando no tempo de aplicação e não causando efeitos colaterais significativos, o que pode não ocorrer na prática.
- Os custos dos tratamentos de câncer de mama e aplicação de *booster* atualmente disponíveis são muito elevados e alguns deles não tem cobertura na tabela do Sistema Único de Saúde.
- O tempo atualmente necessário para este tratamento radioterápico é demorado e a conseqüente dificuldade de deslocamento de pacientes que vivem em regiões mais distantes dos grandes centros pode se tornar um fator de abandono do tratamento.

1.3 PROPOSTA DA TESE

Este estudo propõe avaliar a aplicação da braquiterapia com balão de pertecnetato de sódio-^{99m}Tc ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) como provável tratamento complementar no câncer de mama. Este poderá ser utilizado como reforço em detrimento a outras terapias.

Pela técnica proposta estudaremos a possibilidade de se produzir uma dose de reforço adequada, um menor tempo de exposição e a um custo mais acessível.

1.4 ORGANIZAÇÃO DA TESE

O Capítulo 2 apresenta os objetivos gerais e específicos da pesquisa. O Capítulo 3 desta tese destina-se a apresentação de uma revisão bibliográfica sobre o assunto. São abordados também os tipos de radioterapia já utilizados de rotina para tratamento do câncer de mama.

Nos Capítulos 4 e 5, para padronização da técnica, foram feitos estudos dosimétricos em um fantoma de água e um modelo computacional de *voxel*. Filmes radiocrômicos foram utilizados para mensuração da dose, na superfície e no entorno do balão até 9 cm de distância do mesmo. Foram também gerados valores de dose teóricos pelo método de Monte Carlo (Modelo MCNP) em um simulador computacional. Um modelo de *voxel* da mama foi desenvolvido utilizando-se o *software* SISCODES[®], com o balão preenchido com o material radioativo. As simulações no código MCNP mostraram a distribuição espacial de dose na mama e as doses em pele, parede torácica e pulmão.

No Capítulo 6 foi estudada a resposta radiobiológica por meio da utilização de células de câncer de mama radioresistentes. As células foram expostas ao balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ por 4 meias-vidas ($T_{1/2}$ do ^{99m}Tc = 6 h), e depois analisadas as imagens microscópicas.

No Capítulo 7, após obtenção dos resultados, foi feito o estudo de custo-efetividade da técnica, discussão e vantagens desta técnica e no Capítulo 8 a discussão, conclusão do trabalho e perspectivas futuras.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal desta tese é apresentar o estudo da técnica de braquiterapia com balão de pertecnetato de sódio - ^{99m}Tc ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$) como provável complementar no câncer de mama. Pretende-se estimar a viabilidade, em modelos experimental e computacional, de se implantar a braquiterapia com o balão de $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a dose absorvida na mama e em tecidos adjacentes através de estudos dosimétricos em fantoma de água e computacionais em modelo de *voxels*;
- avaliar a possibilidade de ampliar a dose de reforço em função da atividade injetada no balão, cujo volume pode ser ajustado;
- avaliar o custo-efetividade do tratamento, comparando os custos dos tratamentos já existentes com o aqui proposto;
- avaliar a resposta celular *in vitro*.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 INTRODUÇÃO

Para o Brasil, em 2014 foram esperados 57.120 casos novos de câncer de mama, com risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres em todas as regiões do Brasil, exceto na região norte do país onde o câncer do colo de útero prevalece. O câncer de mama é o que mais acomete as mulheres em todo mundo. Cerca de 1,67 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2012, em todo o mundo, o que representa 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres. Mais de 80% dos cânceres de mama têm origem no epitélio ductal, enquanto a minoria se origina no epitélio lobular. Nos últimos 40 anos, a sobrevida vem aumentando nos países desenvolvidos e, atualmente, é de 85% em cinco anos, enquanto, nos países em desenvolvimento, permanece com valores entre 50 e 60%. É a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos, atrás somente do câncer de pulmão (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

As mamas se localizam na face anterior do tórax e na mulher adulta pode se estender da terceira até sexta ou sétima costela, e da linha paraesternal a linha axilar anterior. O diâmetro horizontal da mama mede de nove a doze centímetros e o vertical um pouco menor; a sua espessura mede aproximadamente a metade do diâmetro, com variações individuais. Grande parte da mama repousa sobre o músculo grande peitoral envolta por tecido adiposo (STAUBESAND, 1988) como ilustram as figuras 7 a 10.

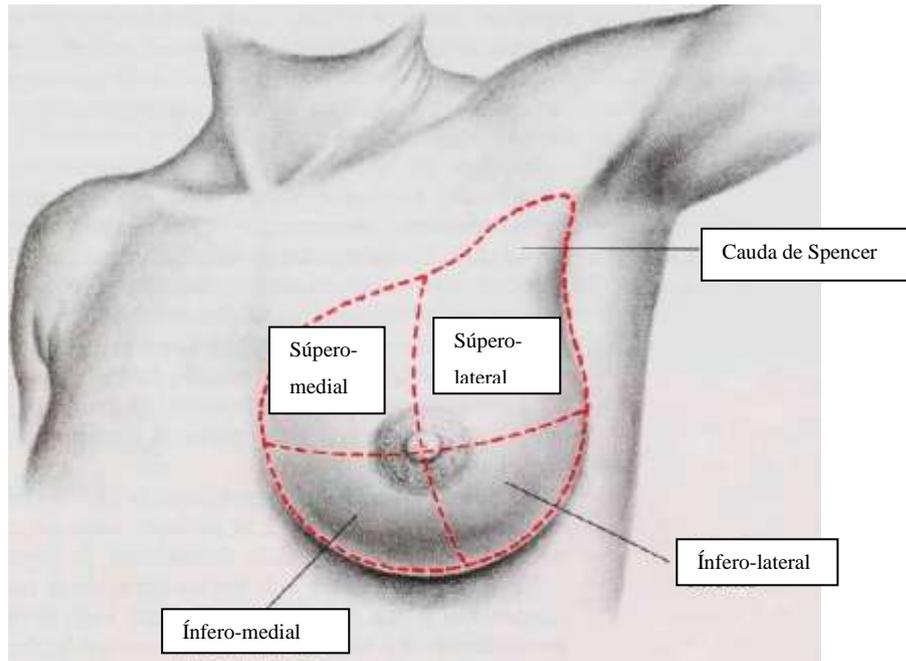


Figura 7: Divisão da mama em quadrantes

Fonte: Tidito (2016).

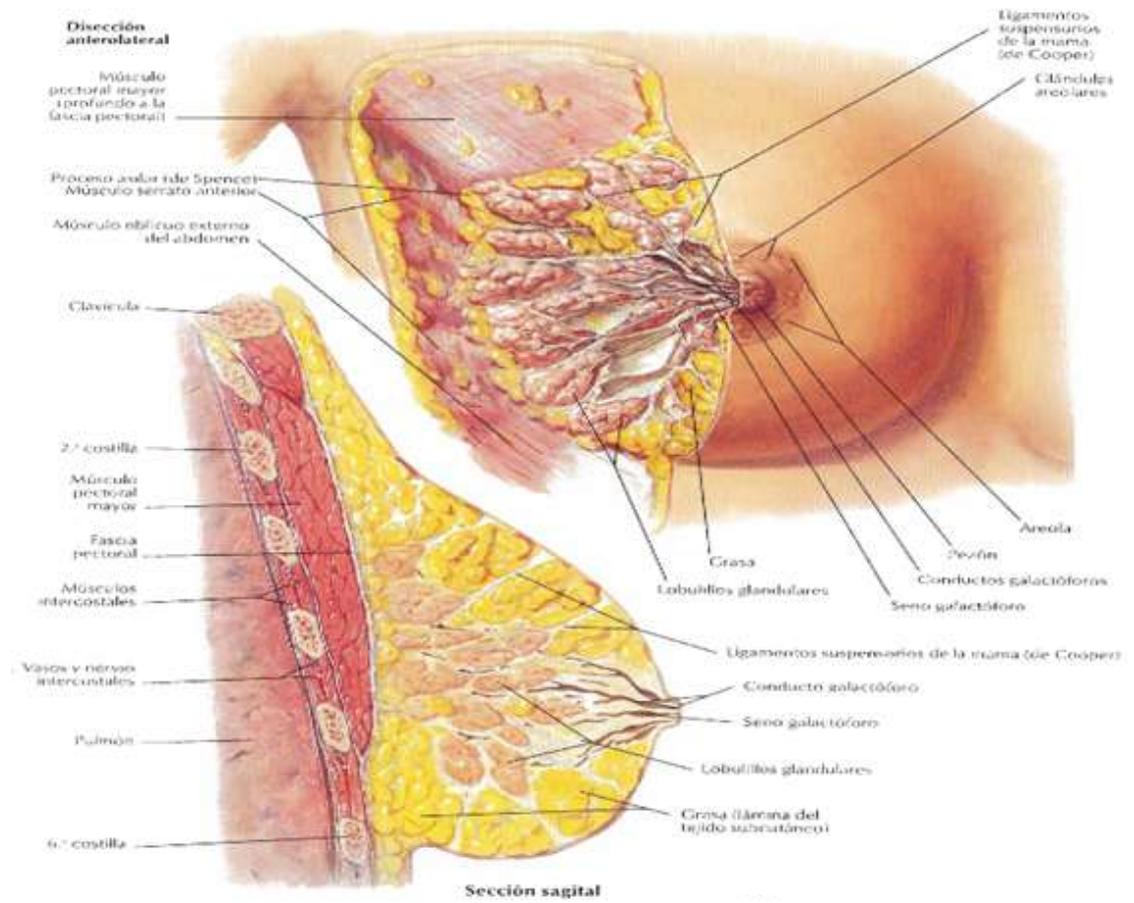


Figura 8: Anatomia da glândula mamária

Fonte: Netter (2011).

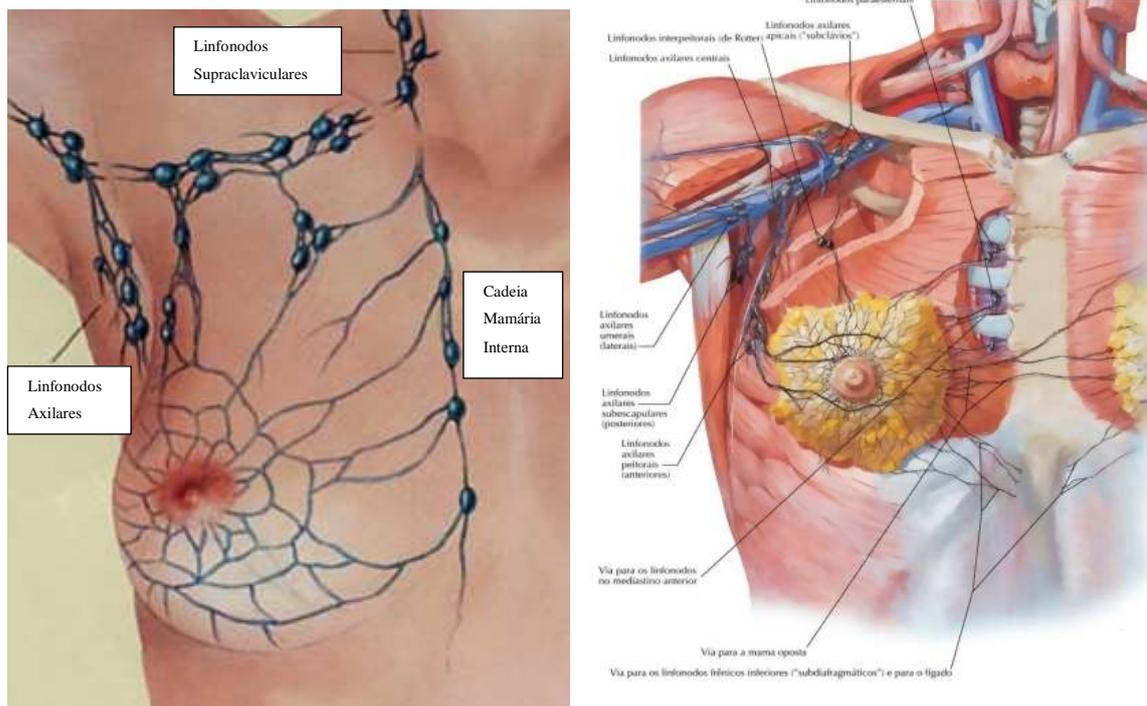


Figura 9: Drenagem linfática e linfonodos da mama.

Fontes: Tortora e Nielsen (2012) e Netter (2011).

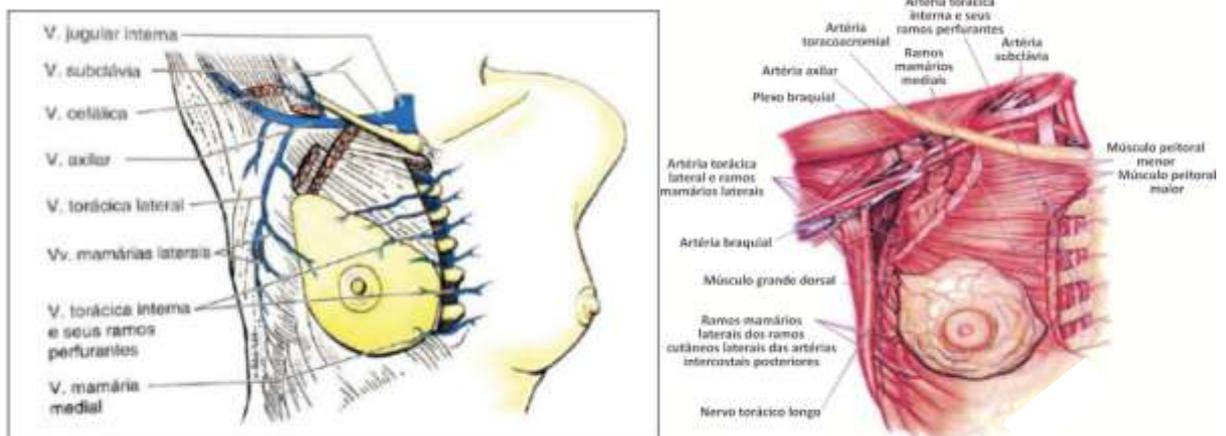


Figura 10: Irrigação venosa da mama (a) e posicionamento da mama no tórax (b).

Fontes: Yamada *et al.* (2013) e Lyra (2010).

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama são bem conhecidos como: envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante e alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama). A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos. Após essa idade, o aumento ocorre de forma mais lenta, o que reforça a participação dos hormônios femininos na etiologia da

doença. Cerca de quatro a cada cinco casos ocorrem após os 50 anos. A história familiar de câncer de mama está associada a um aumento do risco em cerca de duas a três vezes para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia. Alterações em alguns genes, por exemplo, BRCA1 e BRCA2, aumentam o risco de desenvolver câncer de mama, embora essas mutações sejam raras e contribuam para uma parcela mínima de casos de câncer de mama. Cerca de nove em cada 10 casos ocorrem em mulheres sem história familiar (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

Amamentação, prática de atividade física e alimentação saudável com a manutenção do peso corporal estão associados a um menor risco de desenvolver esse tipo de câncer. Cerca de 30% dos casos de câncer de mama podem ser evitados por medidas como uma alimentação saudável, prática de atividade física regular e manutenção do peso ideal (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

A escolha do tratamento depende do estágio clínico da doença, do tipo histológico, das condições clínicas e do desejo da paciente. As tabelas 1 e 2 mostram respectivamente o estadiamento e o agrupamento da classificação TNM, onde T é o tamanho tumoral, N o acometimento de linfonodos e M a presença de metástases à distância (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

Tabela 1: Estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2002

T1 ≤ 2 cm
T1mic - microinvasão ≤ 0,1 cm
T1a > 0,1 cm e ≤ 0,5 cm
T1b > 0,5 cm e ≤ 1 cm
T1c > 1 cm e ≤ 2 cm
T2 > 2 cm e ≤ 5 cm
T3 > 5cm
T4
T4a - qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica
T4b - pele
T4c - pele e parede torácica
T4d - câncer inflamatório
N1 - metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis
N2
N2a - metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre eles, ou a outras estruturas
N2b - metástase clinicamente aparente, apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar
N3
N3a - metástase para linfonodos da cadeia intraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar
N3b - metástase clinicamente aparente, apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na cadeia axilar
N3c - metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar ou mamária interna
M1 - metástase à distância

Fonte: Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2011

Tabela 2: Agrupamento do TNM

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T0-1	N1	M0
	ou T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	ou T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0-2	N2	M0
	ou T3	N1-2	M0
Estádio IIIB	T4	N0-2	M0
Estádio IIIC	qqT	N3	M0
Estádio IV	qqT	qqN	M1

Fonte: Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2011

Os cânceres de mama podem ser diagnosticados na forma *in situ* (células confinadas em ductos ou lóbulos, sem evidência de invasão estromal) e/ou invasiva (o tumor invade o estroma, com potencial de invasão local e metastatização). Os adenocarcinomas podem corresponder a mais de 90% dos casos (SCHNITT; GUIDI, 2004). Dentre este grupo os mais frequentes são: ductal invasivo (76%), lobular invasivo (8%), misto ductal e lobular (7%), mucinoso (colóide) (2,4%), tubular (1,5%), medular (1,2%) e papilar (1%). Não é possível omitir a radioterapia em nenhum tipo histológico, mesmo nas variantes favoráveis (LI;

URIBE; DALING, 2005; ARAÚJO; FERRIGN, 2010). A Figura 11 mostra imagens microscópicas (lâminas de anatomia patológica) de adenocarcinoma da mama.

Os fatores patológicos que mais influenciam no tratamento e na sobrevida são o envolvimento linfonodal, o tamanho e a extensão do tumor, a histologia (tipo histológico, grau histológico e nuclear, invasão linfovascular e perineural), a presença de receptores hormonais e a expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) (ARAÚJO; FERRIGN, 2010).

Geralmente, tratamentos cirúrgicos e sistêmicos requerem melhor condição clínica, por isso, sempre devem ser feitos tanto avaliação sistêmica quanto estadiamento para definição da melhor estratégia de tratamento.

O tratamento do câncer de mama frequentemente envolve cirurgia e radioterapia para tratamento locorregional e quimioterapia e hormonioterapia para tratamento sistêmico (PURDY, 1998; EMAMI *et al.*, 1998; MONTAGUE; FLETCHER, 1985). As margens cirúrgicas de ressecção são definidas por uma região abrangente das possíveis infiltrações de células neoplásicas. Existem vários tipos de cirurgia dependendo do tipo histológico, da localização e do tamanho do tumor, além de se levar em consideração aspectos físicos, como tamanho das mamas e o aspecto emocional das pacientes. A cirurgia pode variar desde a tumorectomia, que é a retirada apenas do tumor até a mastectomia radical que envolve a retirada das mamas, linfonodos axilares e músculos peitorais (ARAÚJO; FERRIGN, 2010).

Atualmente é rotineira a realização do cirurgia oncoplástica, em pacientes que possuam indicações adequadas. Uma série de vantagens podem ser obtidas desta técnica como retirar o tumor com grandes margens de segurança para análise histopatológica, saber reconstruir a mama com o restante de tecido livre de tumor, melhorar a aparência estética das mamas e, conseqüentemente, da imagem corporal, aumentar a auto-estima e a qualidade de vida da paciente. É preciso, entretanto, observar que a radioterapia pode levar a assimetrias mamárias, tendendo a deixar a mama irradiada com volume um pouco menor (MATTES; MATTES, 2008). Por isso, sabendo-se de antemão da necessidade da irradiação, deve-se antever o resultado final para não se comprometer o resultado estético.

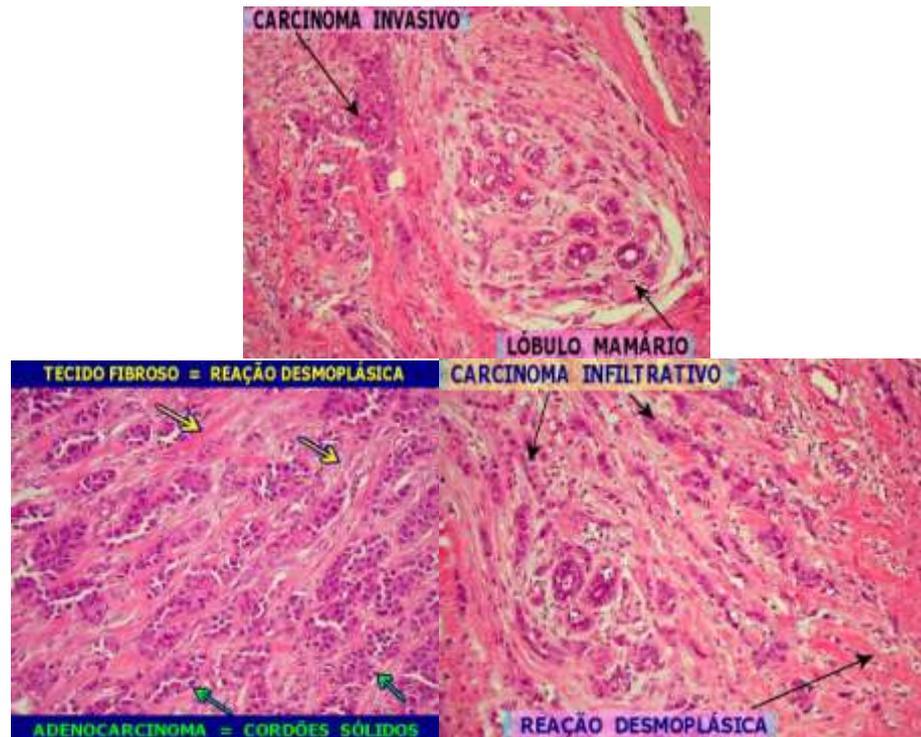


Figura 11: Imagens microscópicas de lâminas de adenocarcinoma da mama. As setas identificam as alterações encontradas.

Fonte: Universidade Estadual de Campinas (2016).

3.2 RADIOTERAPIA EM CÂNCER DE MAMA

3.2.1 Teleterapia em câncer de mama

A radioterapia é administrada geralmente após a cirurgia ou quimioterapia, na região da mama e tem por objetivo eliminar células malignas que porventura tenham sobrado no local, ou próximas de onde foi retirado o tumor (TAGHIAN; POWELL, 1999).

A radioterapia é um tratamento bem estabelecido para o câncer de mama tanto nos estágios iniciais como nos localmente avançados. O uso da radioterapia após cirurgia conservadora ou em pacientes com linfonodos comprometidos após Mastectomia, aumenta substancialmente as taxas de controle local trazendo benefícios na sobrevida nos pacientes que não possuam contraindicações (CLARKE *et al.*, 2005, MARKS, 2004).

Nos Estados Unidos e em muitos países da Europa a radioterapia convencional é fracionada em tratamentos de 1,8 a 2 Gy/fração totalizando uma dose de 45 a 50 Gy em período de aproximadamente três semanas. Frequentemente faz-se um *boost* no leito tumoral após 1 a 1,5 semanas do término do tratamento (TIMMERMAN, 2008). Existem vários esquemas de dose para teleterapia, muito embora a grande maioria dos centros mundiais use

de 4.500 a 5.000 cGy de dose total com 180 a 200 cGy/fração, cinco dias por semana (MARTA *et al.*, 2011). A Figura 12 ilustra o exemplo de um aparelho que executa a teleterapia.

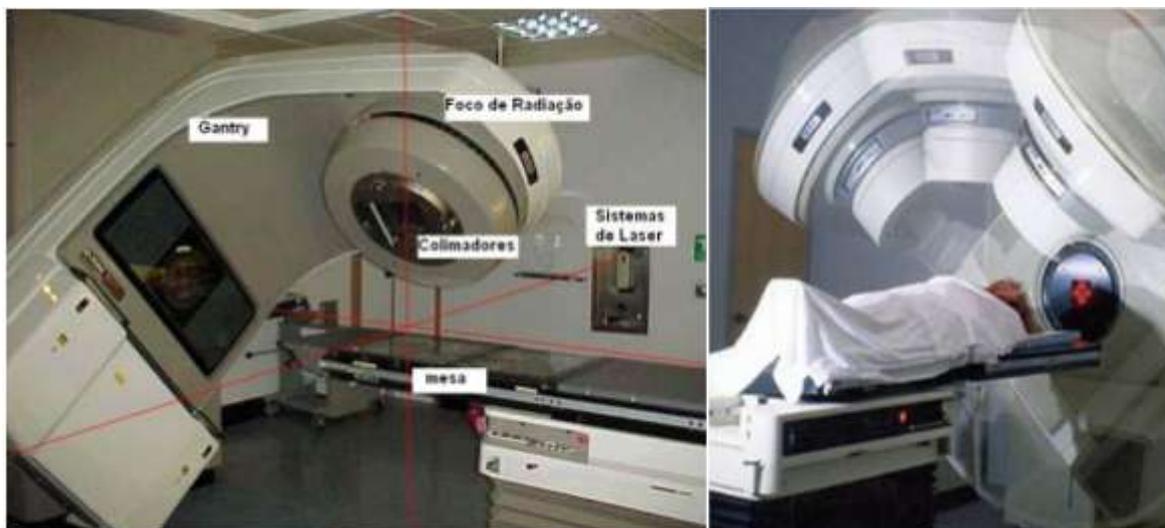


Figura 12: Exemplo de aparelho que executa tratamento de teleterapia. Observe que é possível girar o gantry ao redor do paciente a fim de direcionar o feixe conforme planejamento prévio.

Fontes: Pastorello (2006) e V. S. Hospital (2016).

A radioterapia pode também ser indicada como tratamento paliativo, isto é, para irradiar áreas onde o tumor está crescendo e comprometendo o tecido, mesmo que a doença não seja mais curável (SARRAZIN *et al.*, 1986).

Esta modalidade terapêutica possui efeitos colaterais importantes, que podem ser agudos ou crônicos. O efeito mais comum é a dermatite e/ou queimaduras e eritema de pele, semelhante a uma queimadura solar. Esses efeitos tendem a melhorar ao longo de várias semanas ou até meses após o término da radioterapia. Em longo prazo, pode haver linfedema, fratura de arcos costais e danos ao coração e pulmão (MARKS, 2004).

Os efeitos colaterais mais comuns são danos à pele, até desconforto e fadiga no braço, dor precordial e em tórax. O protocolo da radioterapia exige exato conhecimento da dose, a dose absorvida em órgãos internos e a dose na mama. A determinação da distribuição de doses nos tecidos é essencial para um efetivo tratamento, tanto para teleterapia como para braquiterapia (VAN LIMBERGEN, 2003). As figuras 13 a 16 mostram alguns dos efeitos colaterais da radioterapia.



Figura 13: Queimadura provocada por radioterapia (a); e evolução após o tratamento (b).

Fonte: Almeida (2010).



Figura 14: Lesão pós-radioterapia.

Fonte: Saron (2009).



Figura 15: Alterações cutâneas comuns observadas após a radioterapia que tendem a melhorar após o tratamento.

Fonte: Nunes (2016).



Figura 16: Efeitos cutâneos mais acentuados (Queimadura e hiperpigmentação da pele).

Fonte: Nunes (2016).

Classicamente, a modalidade usada para a radioterapia da mama é a teleterapia. São também utilizados em câncer de mama: braquiterapia intersticial de baixa dose (LDR) ou alta dose (HDR), radioterapia intraoperatória e a radioterapia conformacional ou em 3D (FARIA; LEITE, 1994).

Sob a argumentação de que o leito tumoral é o local mais frequente de recidivas e que maior controle poderia ser conseguido com um reforço de dose no quadrante acometido pelo tumor (incluindo a cicatriz cirúrgica) sem aumento considerável da morbidade, começou-se a considerar doses de reforço na prática clínica. O *boost* tipicamente adiciona uma dose de 10 a 16 Gy aos 45 a 50 Gy aplicados na mama toda. Em estudos anteriores foi observada recidiva local em 3,6% das pacientes que realizaram radioterapia convencional associada ao *boost* e em 4,5% das pacientes que realizaram apenas a radioterapia convencional (CLARK *et al.*, 1996; LILJEGREN *et al.*, 1994). Em outro estudo foi observada recidiva local após cinco anos consideravelmente menor em mulheres que receberam reforço de 1.600 a 2.600 cGy (4,3 versus 7,3%) (ROMESTAING *et al.*, 1997). Em ambos os estudos não houve diferenças em termos de sobrevida global e sobrevida livre de metástases à distância em ambos os grupos de pacientes. Na atualização de 10 anos do segundo estudo, o uso do reforço manteve o ganho de

controle local (recidiva local em 10,2% sem reforço versus 6,2% com reforço $p < 0,0001$) em todas as faixas etárias da amostra (BARTELINK *et al.*, 2001).

Um grande estudo randomizado mais recente demonstrou menor risco para recorrência tumoral na mama tratada com a dose do *boost*. Neste, o maior benefício foi notado em pacientes jovens; entretanto, todas as categorias de pacientes tiveram benefícios (BARTELINK *et al.*, 2007; CLARKE *et al.*, 2005). Esta tentativa clínica demonstrou também que nestas pacientes houve alta taxa de fibrose em tecidos moles com menor probabilidade de resultado estético bom/excelente.

3.2.2 Braquiterapia

Braquiterapia é uma modalidade de radioterapia onde são colocadas fontes radioativas em contato com o tecido a ser tratado. Tem a vantagem de proporcionar alta dose devido a menor distância entre a cavidade tumoral e a fonte radioativa. Pode-se aplicar a braquiterapia para tratar desde cavidades muito pequenas até intertúscios com lesão presente ou mesmo com risco de reincidência. A braquiterapia é caracterizada pelo tipo de local onde é aplicada, podendo ser intracavitária ou intersticial (MARKS, 2004).

Na braquiterapia intracavitária, aplicadores especiais são introduzidos em cavidades do paciente, irradiando a região de interesse por um intervalo previamente calculado e posteriormente são removidos (CARDOSO;CAMPOS, 2002).

Na braquiterapia intersticial, pequenas fontes (sementes) ou finos fios de material radioativo são posicionados cirurgicamente no interior do tecido a ser tratado. Este implante pode ser temporário ou permanente. A braquiterapia intersticial pode ser usada também em tumores superficiais (CARDOSO; CAMPOS, 2002).

Além do tipo de braquiterapia, a taxa de dose utilizada também varia. A braquiterapia de baixa dose, ou LDR (*low dose rate*), tem a distribuição de fontes e doses bem estabelecida, variando de 30 – 90 cGy h⁻¹ para a intersticial e 50 – 70 cGy h⁻¹ na intracavitária. A braquiterapia de alta dose, ou HDR (*high dose rate*), utiliza entre 60 – 300 cGy h⁻¹ (MARKS, 2004).

Na estimativa da dose absorvida é necessária a localização do volume alvo clínico e dos tecidos normais ao redor, por meio do uso de tomografia computadorizada, radiografias e outros métodos de imagem. Cálculos de dose são elaborados, otimizados para definir distribuição da dose com relação ao volume-alvo clínico, com a mínima cobertura de tecido normal, garantindo as limitações de dose necessárias.

3.2.2.1 Fontes para Braquiterapia

A Tabela 3 apresenta as fontes comumente utilizadas em braquiterapia.

Tabela 3: Características de alguns radionuclídeos utilizados em braquiterapia

Radionuclídeo	Meia-vida	Energia dos fótons (MeV)		Atenuação no chumbo (aprox.) (mm)		Constante de AKR ($\mu\text{Gy m}^2 \text{GBq}^{-1} \text{h}^{-1}$)
		Média	Máxima	CSR	CDR	
Cobalto-60 (^{60}Co)	5,27 anos	1,25	1,33	12	45	309
Césio-137 (^{137}Cs)	30,0 anos	0,662	0,662	6,5	22	78
Írídio-192 (^{192}Ir)	74 dias	0,37	0,61	4,5	15	113
Iodo-125 (^{125}I)	60 dias	0,028	0,035	0,03	0,1	33
Ouro-198 (^{198}Au)	2,7 dias	0,42	0,68	16	45	195
Rádio-226 (^{226}Ra)	1600 anos	~1	2,4	16	45	195

Nota: CSR: camada semi-redutora; CDR: camada deci-redutora; AKR: air-kerma-rate.

Fonte: Williams e Thwaites (2000).

Fontes de rádio-226 foram amplamente utilizadas no passado. O rádio-226 decai em radônio-222, um gás emissor de partículas alfa com meia-vida curta, que decai em outros emissores de partículas alfa.

O cobalto-60 foi um dos primeiros radionuclídeos artificiais aplicados à braquiterapia. Teve, entretanto, aplicação limitada devido à sua meia-vida relativamente curta (5,26 anos). O irídio-192 pode ser usado em câncer de mama como teleterapia ou braquiterapia (MammoSite[®]) (MONTAGUE; FLETCHER, 1985; STREETER *et al.*, 2003)

Sementes de ouro-198, iodo-125, césio-137 e irídio-192 podem ser empregadas em diferentes tipos de tumores como próstata, reto, dentre outros, levando-se em consideração o estágio do tumor e, assim, o tipo de fonte e aplicador indicados para cada caso (CARDOSO; CAMPOS, 2002).

3.2.2.2 Braquiterapia em câncer de mama

Em câncer de mama, maior taxa de controle local tem sido encontrada em estudos retrospectivos, assim como em estudos randomizados com a braquiterapia com doses elevadas no leito tumoral. O maior controle local foi obtido com implante intersticial na mama, quando comparada às doses de reforço com feixes externos de fótons ou elétrons. Este fato tem sido atribuído à maior dose efetiva aplicada no leito tumoral por esses implantes pela mesma dose nominal quando comparada à radioterapia de feixes externos. Alguns autores relatam melhor resposta em tumores em estágio inicial (GARSA *et al.*, 2013). As tabelas 4 e 5 mostram resultados de estudos em radioterapia parcial da mama com baixa taxa de dose, alta taxa de dose em diferentes instituições.

Tabela 4: Estudos da radioterapia parcial da mama (PBI) – baixa taxa de dose (LDR)

Instituição	Número de casos	Tempo médio de segmento (meses)	Esquema (cGyh ⁻¹)	Dose total (cGy)	% Recorrência local	% Resultado Estético excelente/bom
Oscchener Clinic, New Orleans, LA, USA	26	75	>40	4500	2	75
Guy's Hospital, London, England	27	72	40	5000-6000	37	83
University of Florence, Firenze, Italy	90	27	n.s	2000-2500	4.4	n.s
University of Kansas, Kansas City, ks, USA	25	47	-	4992	0	100
William Beaumont Hospital Royak Oak, MI, USA	120	82	52	4500	1	91
Radiation Terapy Oncology Group, USA	33	36	-	EL/MRM	-	-

Fonte: Streeter Júnior *et al.* (2003).

Tabela 5: Estudos da radioterapia parcial da mama (PBI) - Alta Taxa de Dose (HDR)

Instituição	Número de casos	Tempo Médio de segmento (meses)	Esquema (cGyh ⁻¹)	Dose total (cGy)	% Recorrência local	% Res. estético excelente/ bom
Oschner Clinic, New Orleans, LA, USA	26	75	400 X 8	3200	2	75
RoyalDevon/ExeterHospital, Exeter, England	45	18	100 X 2 700 X 4 600 X 6	2000 2800 3600	8.8	95
National Institute of Oncology, Budapest, Hungary, Phase VII	45	60	520 X 7 433 X 7	3640 3030	4.4	97
National Institute of Oncology, Budapest, Hungary, Phase III	221	30	520 X 7 (HDR) 200 X 25 (EBTR)	3640 5000	0 <1	Não estabelecido
London Regional Cancer Center, London, Ont, Canadá	39	20	372 X 10	3720	2.6	Não estabelecido
William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI, USA	79	52	400 X 8	3200	1	100
Radiation Therapy Oncology Group, USA	66	32	340 X 10	3400	-	-
Mammo City RTS (Proxima Therapeutics, Inc) Alpharetta, GA, USA	43	21	340 X 10	3400	0	88
Tuffs – New England Medical Center, Boston, MA, USA	32	33	340 X 10	3400	3	88

Fonte: Streeter Júnior *et al.* (2003).

Por outro lado, um pior resultado estético tem sido correlacionado com as doses de radiação na pele (telangiectasias: dilatação dos capilares ou dos pequenos vasos pré-existentes no local), e no tecido mamário (retração devido à fibrose). Estudos recentes mostram dependência não somente da dose radioterápica como também do volume da dose de reforço

tratado. O aspecto técnico da braquiterapia da mama é relevante para obter resultados de alta qualidade (VAN LIMBERGEN, 2003).

A terceira fase das tentativas clínicas envolvendo radioterapia com ou sem *boost* acompanhou pacientes com excisão microscópica completa da doença utilizando 50 Gy em 5 semanas. Destas pacientes, algumas receberam 16 Gy no *boost* e outras não. A conclusão foi que após a irradiação da mama toda, o reforço ou *boost* não aumenta a sobrevida, mas pode aumentar o controle local da doença, com benefícios absolutos em pacientes jovens apesar do aumento do risco de fibrose moderada. A dose de reforço ou *boost* pode não ser recomendada em pacientes de mais de 60 anos (BARTELINK *et al.*, 2015).

A braquiterapia pode ser feita com fios de irídio-192, entretanto, a aceitação tem sido limitada, entre outras razões, devido à complexidade do procedimento, que requer em alguns casos o posicionamento de 10 ou mais agulhas intersticiais e à divergência entre os centros de radioterapia na prescrição da dose. Normalmente se usam fios de irídio-192 em mamas volumosas e tumores profundos (mais de 4 cm da pele). A Figura 17 mostra o posicionamento dos fios de irídio-192 na pele.

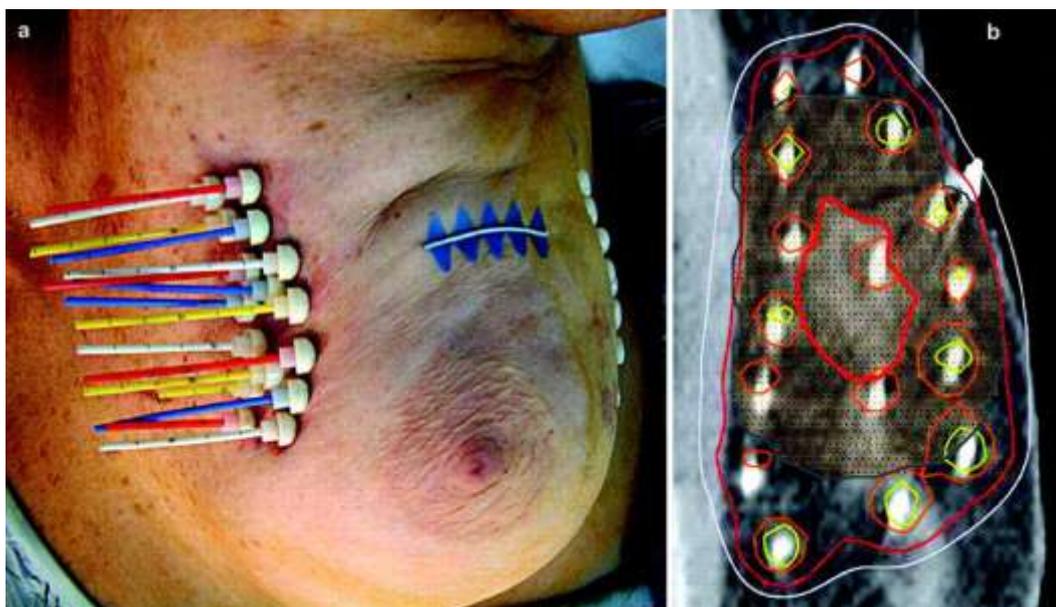


Figura 17: Braquiterapia com fios de irídio-192. Imagem externa dos fios (a) e imagem da seção de corte (b) mostram os cateteres posicionados no tecido mamário em vários planos.

Fonte: Arthur e Vicini (2005).

O *MammoSite Radiation Therapy System Balloon Applicator*, *MammoSite*[®], consiste de um aplicador e um cateter de irídio-192 centrado dentro de um balão. Este balão foi desenvolvido para fornecer uma técnica mais simples e segura para realização de tratamento complementar em câncer da mama. Pode ser usado para irradiação total da mama ou em

braquiterapia de alta taxa de dose. A dosimetria é simples, uma única fonte posicionada no centro do cateter que esta dentro do balão. Proporciona, por exemplo, 34 Gy em 10 frações, duas diárias, por cinco dias consecutivos para irradiação da mama total (BENITEZ *et al.*, 2007; DICKLER *et al.*, 2005; STREETER JÚNIOR *et al.*, 2003) ou quatro frações para braquiterapia (tratamento local, de reforço). O balão pode ser inserido na cavidade cirúrgica durante ou após procedimento conservador. Atenção deve ser dada à adaptação da cavidade cirúrgica à superfície do balão e a medida da superfície do balão à superfície da pele da paciente assegurando adequada cobertura, homogeneidade de dose e baixo risco de complicações (ARTHUR, 2003).

O MammoSite[®] tem aplicações bastante precisas e limitadas, podendo ser utilizado como irradiação de mama total ou como *boost*. É utilizado principalmente nos estádios iniciais de câncer de mama, idade (≥ 45 anos), estágio T1M0N0 ou tamanho do tumor (≤ 3 cm), carcinoma ductal *in situ*, margens cirúrgicas macroscopicamente negativas e *status* linfonodal negativo (MONTICCILOLO *et al.*, 2011; SHAH *et al.*, 2013). A Figura 18 mostra o posicionamento do MammoSite[®] na mama e a forma do balão.

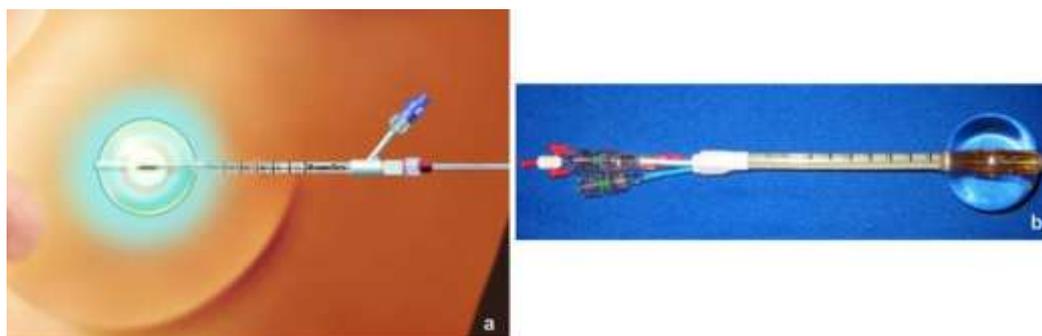


Figura 18: Posicionamento do balão de MammoSite[®] na mama (a) e balão de MammoSite[®] (b).

Fonte: University of California (2016).

Alguns estudos já mostram, entretanto, complicações em curto prazo. Para complicações em longo prazo existem poucos dados na literatura. Um estudo retrospectivo feito entre 2003 e 2008 comparou a irradiação convencional da mama com o MammoSite[®]. O seguimento médio das pacientes foi de quatro anos. Incidência de massas palpáveis e telangiectasias foram complicações frequentes a longo termo em pacientes que utilizaram a técnica do MammoSite[®] e ocorreu em níveis significativamente mais elevados que em pacientes que se submeteram a radioterapia convencional. Este aumento da taxa de toxicidade a longo termo deve ser considerado para este tipo de tratamento (ROSENKRANZ *et al.*, 2013).

Existem também algumas incertezas, como o posicionamento da fonte no balão e a deformidade do balão do MammoSite[®], podendo expor tecidos normais a uma dose excessiva. Por meio de cálculos feitos pelo Monte Carlo a deformidade de 1 mm causaria aproximadamente 7% de redução de dose no volume alvo a 1 cm da superfície do balão. O estudo sugere que devam existir protocolos para que a deformação do balão seja inferior a 2 mm e o desvio máximo da fonte inferior a 1 mm (BENSALEH; BEZAH, 2010).

Algumas outras raras complicações podem ocorrer com o MammoSite[®] incluem ruptura do balão, abscesso, seroma, eritema e hiperpigmentação da pele (NIEHOFF *et al.*, 2006). A chance de complicações também é maior se estiver muito próximo (inferior e 5-7 mm) à pele ou às costelas (SMIT, 2010).

3.2.3 Radioterapia Intraoperatória

Uma das técnicas de radioterapia no câncer de mama é a radioterapia intraoperatória, uma única dose é entregue sobre visão direita e palpação no leito tumoral. Isto diminui a recorrência local e a toxicidade já que existe menos irradiação do tecido saudável. Também não existe lapso de tempo entre a cirurgia e a radioterapia (RUANO-RAVINA; CANTENOMUÑOZ; ERASO URIÉN, 2011). Alguns autores sugerem que aumenta o controle local da doença, mas não a sobrevivência (CUNCINS-HEARN *et al.*, 2004; SKANDARAJAH *et al.*, 2003). A dose média é de 20 Gy. As complicações observadas foram necrose do quadrante irradiado e alta incidência de efeitos colaterais na pele. Estudos mostraram um desenvolvimento progressivo de fibrose durante os primeiros meses após a radioterapia, atingindo um pico em 24 meses. Mudanças na pigmentação da pele, telangectasias, edema e dor na área irradiada também foram observados (MUSSARI *et al.*, 2006). A Tabela 6 mostra o resultado de estudos de radioterapia parcial da mama intraoperatória.

Tabela 6: Estudos da radioterapia parcial da mama (PBI) - Intraoperatória

Instituição	Número de casos	Segmento médio (meses)	Esquema (cGynfr ⁻¹)	Dose total (cGy)	% Recorrência local	% Res. Estético Excelente/bom
European Institute of Oncology, Milano, Italy	84	8	1700-2100 x 1	1700-2100	-	-
University College of London, London, England	3	24	500-750 x 1	500-750	0	-

Fonte: Streeter Junior *et al.* (2003).

3.2.4 Radioterapia conformacional 3D

A radioterapia conformacional 3D é uma forma avançada de radioterapia externa que utiliza imagens adquiridas por tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética ou tomografia por emissão de pósitrons e as transfere ao computador de planejamento para criar uma imagem tridimensional do tumor, possibilitando que múltiplos feixes de radiação de intensidade uniforme possam ser conformados exatamente para o contorno determinado da área alvo de tratamento, com as margens de segurança determinadas. A Figura 19 mostra o planejamento da radioterapia conformacional 3D em uma paciente de 50 anos. Por escolha da paciente foi feito tratamento conservador e radioterapia conformacional 3D. Os efeitos colaterais foram mínimos. A área do tumor recebeu a dose maior de radiação, com os tecidos adjacentes recebendo dose mínima necessária.

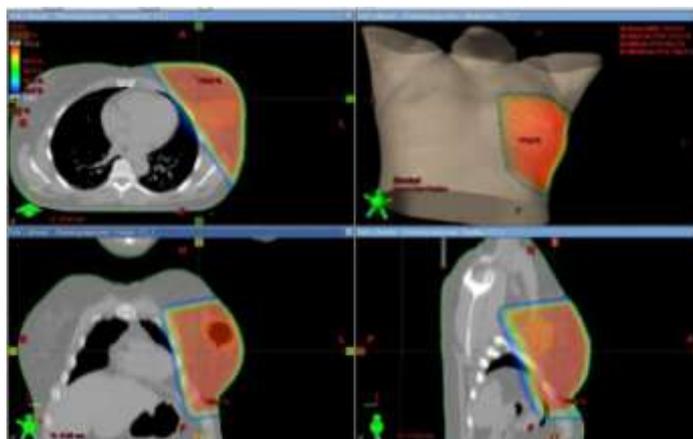


Figura 19: Planejamento de radioterapia de paciente de 50 anos, sexo feminino com câncer de mama no quadrante superior lateral da mama esquerda.

Fonte: The Austin Center for Radiation Oncology (2016).

Se o tecido sadio puder ser poupado da radiação o sucesso da terapia é maior e os efeitos colaterais são menores.

**DOSIMETRIA EXPERIMENTAL
COM BALÃO DE PERTECNETATO
DE SÓDIO-^{99m}Tc (Na^{99m}TcO₄⁻)**

4 DOSIMETRIA EXPERIMENTAL COM BALÃO DE PERTECNETATO DE SÓDIO-^{99m}Tc (Na^{99m}TcO₄⁻)

Com o objetivo de avaliar a possibilidade de tratamento radioterápico complementar proposto, atingindo dose adequada no sítio do tumor primário após ressecção do mesmo e dose mínima no tecido adjacente (pele, parede torácica, pulmão e outras estruturas) serão elaborados procedimentos para avaliação de dose experimental em simulador físico e dose computacional baseado em método estocástico. A avaliação da dose computacional será discutida no próximo capítulo.

4.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O FILME DOSIMÉTRICO E O PROGRAMA IMAGEJ[®]

A determinação da distribuição de dose através do tecido é um aspecto essencial para um tratamento efetivo, tanto em teleterapia, quanto em braquiterapia. Filmes radiocrômicos têm sido utilizados rotineiramente para estudos de dosimetria para estimar a dose absorvida em fantasmas (BUTSON *et al.*, 2011; AMARAL, 2012).

A dose (ou dose absorvida) D é a grandeza física que mede a quantidade de energia ΔE por unidade de massa Δm que é depositada por um feixe de radiação num meio material sendo a sua unidade o gray (Gy). O uso de materiais radiocrômicos tem sido cada vez mais utilizado, para o estudo de dosimetria em fantasmas, pela sua resolução espacial e ótima sensibilidade (THOMPSON; DIAS; CAMPOS, 2013).

Os materiais radiocrômicos podem ser encontrados em diversas formas e a mais comum é a de filmes, que são películas compostas por polímeros com aditivos sensíveis à radiação ionizante. A dose depositada no filme pode ser medida por meio do enegrecimento da película radiocrômica.

Este filme pode ser utilizado em ambientes claros e por ser protegido por dois substratos de poliéster pode ser imerso em água sem causar danos permanentes. São produzidos pelo *International Specialty Products* (ISP). De acordo com o fabricante o componente ativo é exposto à radiação e forma um polímero azul com absorção máxima de 636 nm e um pico menor de 585 nm; entretanto, a cor do filme aparece verde pela presença de um marcador amarelo cobrindo a camada ativa do filme. Como resultado, o intervalo de resposta da dose é

maior no componente vermelho, entretanto é também possível investigar no comprimento de onda da cor verde (INTERNATIONAL SPECIALITY PRODUCTS, 2009).

As principais características são: alta resolução espacial, baixa dependência energética na faixa de keV a MeV, uniformidade maior que 1,5%, resistência a temperaturas acima e 70°C e baixa sensibilidade à luz visível (INTERNATIONAL SPECIALITY PRODUCTS, 2009). Podemos incluir ainda: equivalência em densidade de massa com tecidos moles podendo ser submerso em água e não há necessidade de revelação (BUTSON *et al.*, 2011).

O filme é translúcido com tonalidade amarela antes da exposição à radiação e muda progressivamente para um tom verde escuro com a exposição. EBT2 pode ser lido em um *scanner* de transmissão ou pode ser digitalizado. A avaliação da dose absorvida é reproduzida pela intensidade dos componentes vermelho e verde analisados em imagens de filmes digitalizados em comparação a padrões obtidos de calibração.

Os filmes radiocrômicos digitalizados podem ser analisados no programa ImageJ[®], de domínio público (imagej.nih.gov/ij). O mesmo pode calcular a área e valor de pixel, estatísticas de seleções definidas pelo usuário e objetos de diferente intensidade. Ele pode medir distâncias e ângulos e criar densidade, histogramas e gráficos de perfis de linha. Ele suporta funções de processamento de imagem padrão, tais como operações lógicas e aritméticas entre imagens, contraste manipulação, convolução, análise de Fourier, nitidez, alisamento, detecção de bordas, e filtragem. Faz ainda transformações geométricas, tais como dimensionamento e rotações. O programa suporta qualquer número de imagens em simultâneo, limitada apenas pela memória disponível (imagej.nih.gov/ij).

4.2 METODOLOGIA - FILMES DOSIMÉTRICOS

4.2.1 Preparo dos filmes para irradiação e digitalização

A dosimetria experimental em simulador físico, como será demonstrada, foi feita com filme radiocrômico. As características destes filmes descritas em item anterior permitiu a avaliação das medidas de dose absorvida, reproduzidas por diferentes valores de *pixel* analisados em imagens em função dos protocolos de padronização.

O filme utilizado neste trabalho para a dosimetria experimental foi o Gafchromic[®] EBT2 que é altamente sensível e usado para medidas de dose absorvida em radiação ionizante. As amostras dos filmes foram preparadas cortando-se o filme em tiras com dimensões de aproximadamente 0,8 cm x 1,5 cm, totalizando 10 tiras, tendo o cuidado de não

tocar a região onde foi feita a leitura para evitar que impurezas pudessem interferir no resultado. Os mesmos foram colocados em capa plástica.

Após cortados e numerados de 1 a 10 os filmes foram colocados em um suporte distanciados 1 cm um do outro, sendo que o número 1 é o filme mais próximo da fonte de radiação e o número 10 o mais distante, como mostra a Figura 20.

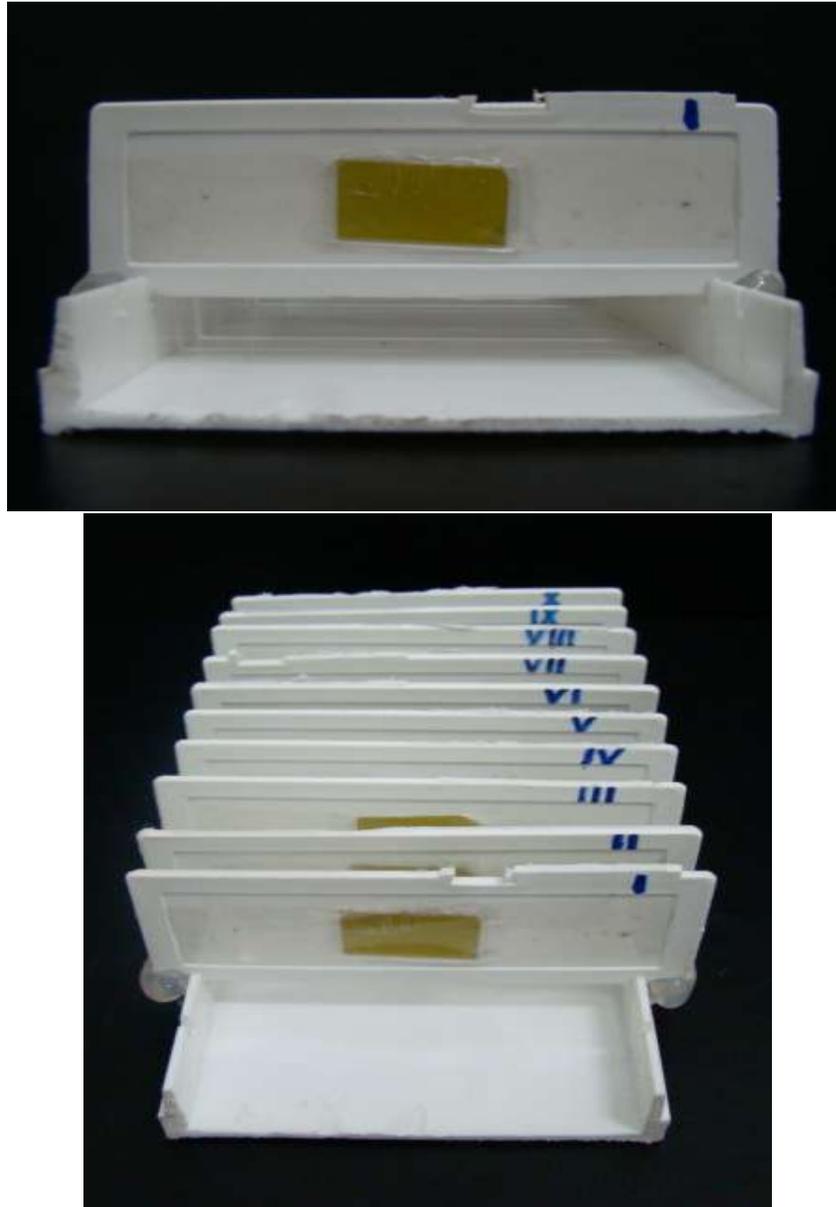


Figura 20: Preparo dos filmes dosimétricos para serem irradiados e digitalizados.

Fonte: Acervo da autora.

A fonte de radiação consistiu em uma sonda urológica pediátrica, de silicone 3cc, tamanho 2 FR, de dupla via, cujo balão foi preenchido com pertecnetato de sódio ^{99m}Tc , que tem uma energia média de 140 keV e uma meia-vida de seis horas. O radionuclídeo foi doado

pela ECOGRAF - Núcleo de Diagnóstico Cardiovascular S/C Ltda. A Figura 21 mostra a sonda utilizada no trabalho.

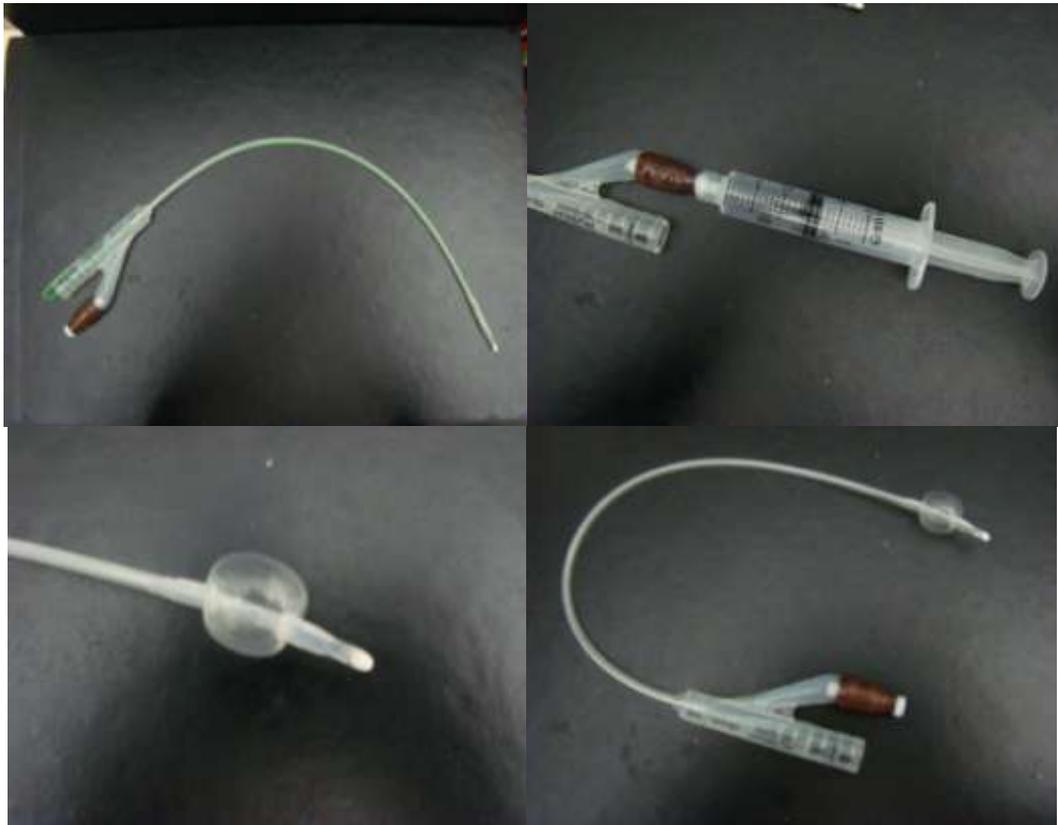


Figura 21: Detalhes da sonda.

Fonte: Acervo da autora.

Os 10 pedaços de filmes foram imersos em água, sendo o número 1 à superfície do balão e o número 10 a 9 cm distante. Todos os filmes foram digitalizados. A atividade no balão foi de 32.300 MBq (873 mCi) em um volume de 3 mL. A exposição do filme foi mantida por 24 horas, equivalente a 4 meias-vidas do radioisótopo. As Figuras 22 e 23 mostram os testes para o posicionamento do balão e a Figura 24 o balão com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ imerso em água.



Figura 22: Teste para posicionamento do balão (vazio) e montagem dos filmes a serem irradiados.

Fonte: Acervo da autora.



Figura 23: Posicionamento do balão inflado.

Fonte: Acervo da autora.

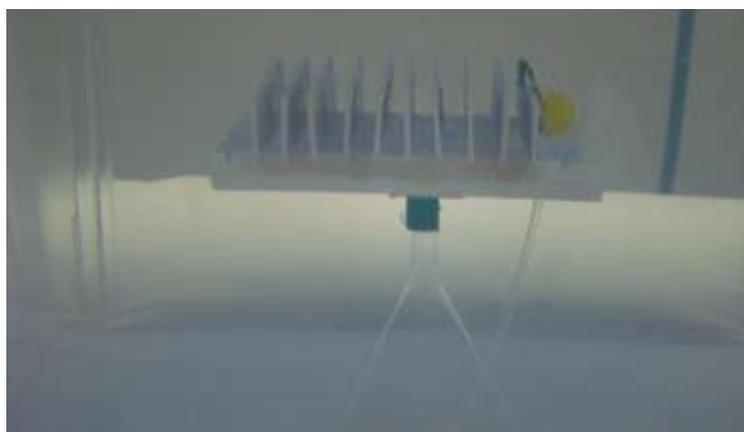


Figura 24: Balão com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ imerso em água.

Fonte: Acervo da autora.

Após 24 horas de exposição, o plástico que cobria os filmes sensibilizados foi removido. Para digitalização dos filmes radiocrômicos foi utilizado um escâner de mesa HP Scanjet G 4050, preservando a orientação dos filmes. As varreduras foram feitas no modo de transmissão a 300 dpi e com 48 bits RGB (*Red, Green e Blue*), sem correção de cor e sem ajuste. As imagens escaneadas foram analisadas utilizando a leitura de intensidade dos componentes vermelho (R - *Red*) e verde (G - *Green*). O programa ImageJ foi usado para decompor cada imagem RGB nos seus componentes R e G. O valor RGB de cada componente é estabelecido em uma faixa de 0 a 255. A quantidade de radiação absorvida no filme foi correlacionada à intensidade do vermelho e verde de cada imagem escaneada.

4.2.2 Correlação Dose *versus* Densidade Ótica

Os níveis médios dos componentes vermelho e verde foram utilizados para calcular as densidades óticas nas posições selecionadas dos filmes sensibilizados como segue:

$$d = \log_{10} \frac{I_0}{I} \quad (1)$$

onde d é a densidade ótica obtida da função logarítmica da média de I_0 , a qual representa a intensidade do componente vermelho ou verde no filme não irradiado sobre I , a intensidade do componente vermelho ou verde do filme. A leitura foi feita em 25 pontos em cada área analisada. A média de resultados foi usada para calcular a densidade ótica. O desvio padrão das densidades óticas dos filmes radiocrômicos sensibilizados e não sensibilizados foi calculada como se segue:

$$\sigma_{OD}(RGB) = \frac{1}{\ln 10} \sqrt{\frac{\sigma_1 (RGB)^2 + \sigma_o^2}{m_1 (RGB)^2 - m(FO)^2} + \frac{\sigma_n (RGB)^2 + \sigma_o^2}{m_n (RGB)^2 - m(FO)^2}} \quad (2)$$

o σ_{OD} é o desvio padrão da densidade ótica obtida das intensidades de R e de G do filme; σ_1 é o desvio padrão das médias dos componentes R ou G do filme irradiado; σ_o é o desvio padrão do filme opaco digitalizado; σ_n é o desvio padrão das médias dos componentes R ou G do filme não irradiado; m_1 é a média dos componentes R ou G do filme irradiado; m_n é a média dos componentes RGB do filme não irradiado; $m(FO)$ é a média dos componentes R ou G do filme opaco. A equações (1) e (2) foram geradas baseando-se em trabalhos publicados por BUTSON et al, (2003) e DEVIC et al, (2005), respectivamente.

A curva de calibração do filme radiocrômico permite relacionar a densidade ótica (OD) do filme com o valor da dose absorvida pelo mesmo. A correlação de dados foi feita no programa OriginLab[®] (ORIGINLAB CORPORATION, 2016). Na calibração, a densidade ótica na superfície do balão até 9 cm de distância na água foi correlacionada com a dose absorvida; previamente estimada no código de Monte Carlo - MCNP[®], simulado com as mesmas condições experimentais. A relação densidade ótica versus porcentagem de dose foi obtida por meio do polinômio de 2ª ordem ajustado entre os valores obtidos da OD na calibração com a dose, tomados nas distintas distâncias referentes à superfície do balão, pela expressão:

$$D_i(d) = A d^2 + B d + C \quad (3)$$

onde D_i é a dose absorvida, em Gy e d a densidade ótica. O ajuste polinomial de 2ª ordem escolhido se justifica pelo valor do χ^2 ou qui-quadrado melhor se aproxima da unidade, referente aos dados do ajuste.

4.3 METODOLOGIA - DOSIMETRIA NO FANTOMA DE ÁGUA

A dosimetria foi feita com o balão imerso em um fantoma de água. Um filme radiocrômico plano foi cortado para receber o balão ao redor do seu eixo central. O balão recebeu 32.301 MBq (873 mCi) da solução de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. A forma geométrica do balão não reproduziu uma esfera pura, mas foi inflado tomando uma forma elipsoidal com um raio médio de 8 mm. Entretanto, a superfície não ficou equidistante das bordas do filme cortado. A análise dosimétrica iniciou a uma distância de 12 mm do centro.

4.4 RESULTADOS

A correlação matemática entre a dose e a densidade ótica foi gerada da análise de filmes dosimétricos e da simulação computacional. Os filmes radiocrômicos sensibilizados pelo balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ é mostrado na Figura 25 que representa os componentes digitalizados de uma área de 5 mm² utilizada para análise.



Figura 25: Imagem do filme radiocrômico após calibração e exposição de 1 a 9 cm da fonte de radiação (esquerda para direita), tomado de uma área de 5 mm².

Fonte: Acervo da autora.

A medida dos valores de densidade ótica, d , seu desvio padrão e sua correlação com a dose absorvida medida do componente vermelho é mostrado na Tabela 7. Os valores de dose por unidade de atividade, gerados no MCNP[®] v.5, foram ajustados para uma dose experimental de 23.347 MBq (631 mCi). A dose acumulada compartilhada foi avaliada integrando, no período de 4 meias-vidas ($4T$), a taxa de dose \dot{D} , no tempo como se segue:

$$D_i = \dot{D}_0 \int_0^{4T} e^{-((\ln 2)/T) t} dt \quad (4)$$

Tabela 7: Valores de distância da superfície versus densidade ótica d (OD), desvio padrão σ (OD), taxa de dose \dot{D}_0 do MCNP (Gy.h⁻¹.mCi⁻¹) e dose acumulada D_i em Gy após 24 horas de exposição a 631 mCi

X [mm]	d	σ (d) (EBT2)	\dot{D}_0 [MCNP5] [Gy.h ⁻¹ mCi ⁻¹]	D_i [Gy] 631mCi
0	1.196	0.0775	8.00E-03	4.10E+01
10	0.482	0.0087	1.91E-03	9.81E+00
20	0.317	0.0173	8.58E-04	4.40E+00
30	0.231	0.0223	4.85E-04	2.49E+00
40	0.181	0.0115	3.10E-04	1.59E+00
50	0.134	0.0100	2.13E-04	1.09E+00
60	0.114	0.0131	1.55E-04	7.94E-01
70	0.084	0.0050	1.17E-04	5.97E-01
80	0.077	0.0091	8.79E-05	4.50E-01
90	0.063	0.0068	7.05E-05	3.61E-01

Fonte: Achados da tese.

A Figura 26 representa a correlação matemática da dose absorvida com a densidade ótica para emissões gama em 24 horas de exposição. Na calibração experimental, com o aumento da distância, a densidade ótica e a dose absorvida decrescem. A curva de calibração foi encontrada seguindo a Equação 3 na qual D_i é a dose absorvida, em unidades Gy e d é densidade ótica e o parâmetro A é 20.211 e B 10.632, com C igual a 0.6541 e R igual a 0,9993, tal que:

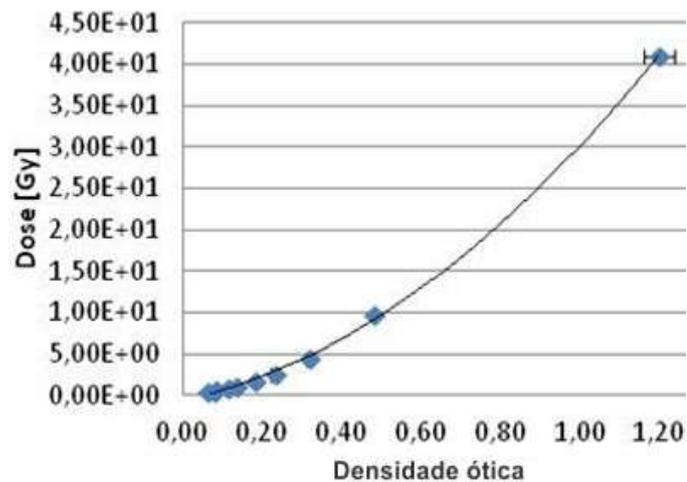


Figura 26: Correlação dose versus densidade ótica.

Fonte: Achados da tese.

A Figura 27 representa o componente vermelho digitalizado, em níveis de cinza, tomado de um filme radiocrômico de 7 x 11,5 cm, no qual o balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ foi preenchido com 32.301MBq ($873 \pm 0,010$ mCi). O furo central com 20 mm foi preparado para posicionar o balão.

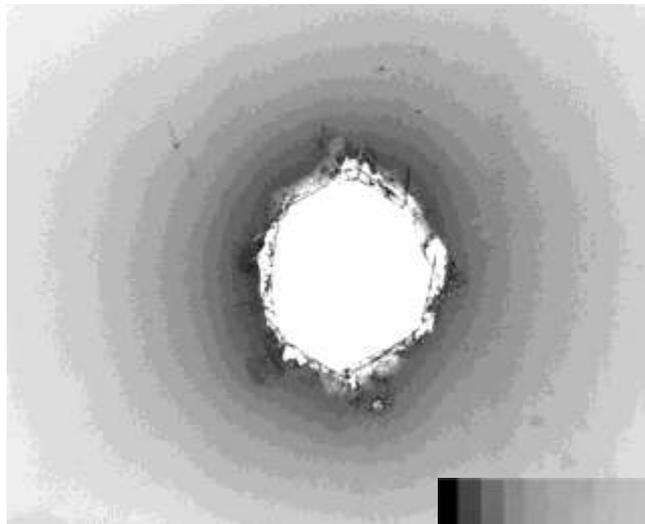


Figura 27: Componente vermelho digitalizado, em níveis de cinza, do filme radiocrômico de 7 x 11.5 cm.

Fonte: Acervo da autora.

A Figura 28 mostra que o filme dosimétrico anterior foi obtido desta configuração.



Figura 28: Configuração do filme dosimétrico da figura anterior.

Fonte: Acervo da autora.

A Figura 29 mostra a distribuição da dose espacial tomada do filme radiocromático. Os dados da Figura 27 foram convertidos em dose pela Equação 3. A Figura 29a representa os valores de dose tomados do eixo central da imagem da componente vermelha do filme, ilustrado na Figura 29b.

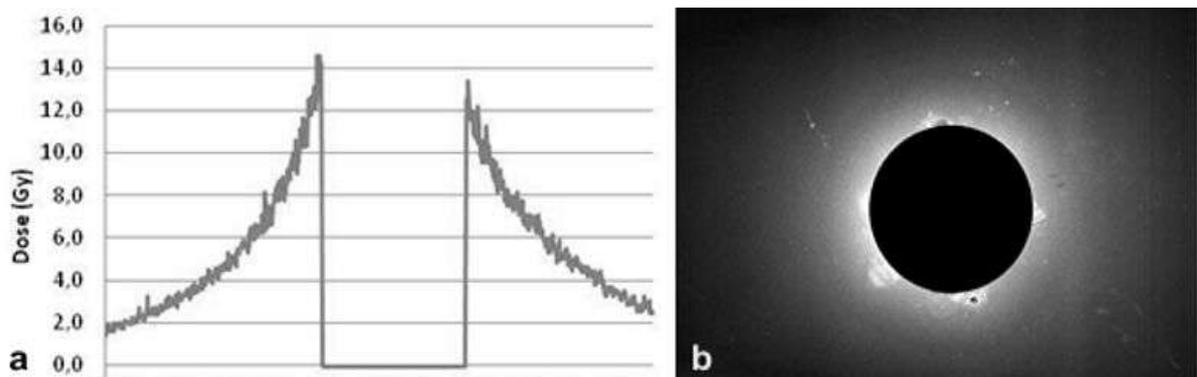


Figura 29: (a) Dose versus posição de pixel tomados da distribuição de dose em níveis de cinza. (b) Distribuição de dose espacial em níveis de cinza, tomados da resposta do filme radiocromático.

Fonte: Achados da tese.

O perfil de dose radial na água para um balão de 16 mm de diâmetro preenchido com $873.00 \pm 0,01$ mCi de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, ajustado com dados experimentais é sumarizado pela Equação 5, apresentando a tendência de dose, D, em Gy, com $R^2 = 0,9911$.

$$D(x) = -3E-07(x+r)^5 + 6E-05(x+r)^4 - 0.0038(x+r)^3 + 0.1337(x+r)^2 - 2.6389(x+r) + 28.081 \quad (5)$$

na qual 'x' é distância, em milímetros, da superfície do balão e r é o raio do balão. Entretanto, para configuração experimental, a 10 mm da superfície, a dose acumulativa foi $8,14 \pm 0,42$ (Ue) Gy, na qual Ue representa a incerteza do experimento. O corte adicional de 2 mm para introduzir o balão foi considerado, conforme mostra Figura 29b.

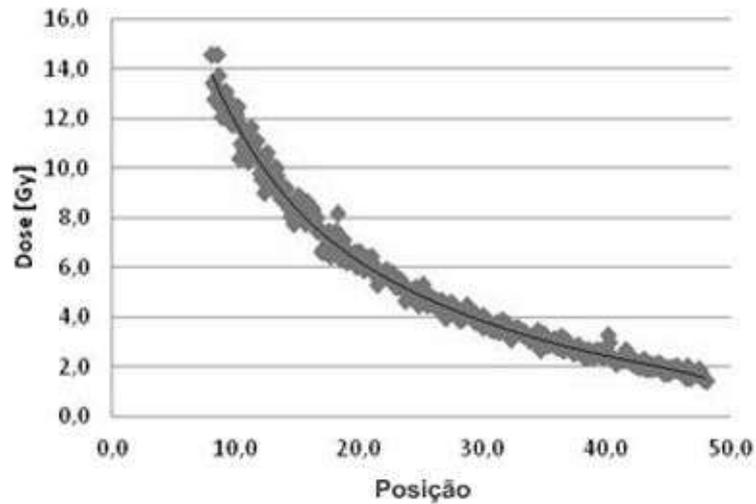


Figura 30: Dose experimental, Gy, versus distância, em mm, de 8 mm do raio do balão preenchido com $873,00 \pm 0,01$ mCi de atividade.

Fonte: Achados da tese.

**DOSIMETRIA COMPUTACIONAL
COM BALÃO DE PERTECNETATO
DE SÓDIO-^{99m}Tc (Na^{99m}TcO₄⁻)**

5 DOSIMETRIA COMPUTACIONAL COM BALÃO DE PERTECNETATO DE SÓDIO - ^{99m}Tc ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$)

5.1 SISTEMA COMPUTACIONAL DE CRIAÇÃO DE MODELO DE VOXEL

O método de Monte Carlo é uma técnica matemática aplicada para reproduzir um processo estatístico, por exemplo, transporte de partículas nucleares. Esta técnica é particularmente interessante na resolução de problemas complexos que não podem ser modelados por métodos computacionais determinísticos. O Monte Carlo N Particle[®] (MCNP) aplica essa técnica no transporte de partículas nucleares, acompanhando cada uma das muitas partículas primárias ou secundárias, geradas por uma fonte radioativa, entre sua emissão até algum evento terminal tal como: absorção, espalhamento, fuga do sistema, entre outros (LOS ALAMOS NATIONAL LABORATORY, 2003). A simulação tridimensional do transporte de partículas nucleares visa eliminar as deficiências do planejamento bidimensional por método analítico em meio homogêneo, sendo uma importante ferramenta para a melhoria da qualidade dos procedimentos radioterápicos em oncologia (KALOS; WHITLOCK, 1986; CAMPOS, 2006). Métodos computacionais tem sido de elevada relevância para avaliação dosimétrica utilizando modelos heterogêneos.

O sistema computacional para dosimetria por nêutrons e fótons por métodos estocásticos (SISCODES[®]) é uma ferramenta para construção de fantasmas computacionais e simulação de tratamentos radioterápicos via códigos estocásticos como o MCNP[®] (CAMPOS, 2006; TRINDADE *et al.*, 2012). Tendo a sua disposição um banco de dados de composição química de tecidos e de dados nucleares, o SISCODES[®] permite a associação de dados nucleares e químicos aos voxels do modelo, pela seleção do tecido de cada voxel, bem como o posicionamento de fontes de braquiterapia e teleterapia. O sistema usa o MCNP[®] para a simulação do transporte de partículas nucleares no modelo. Os dados relevantes dos resultados são exibidos e apresentados na forma de distribuições espaciais de doses e histogramas dose *versus* volume (CAMPOS, 2006).

5.2 MÉTODOS

Neste trabalho, a dosimetria computacional foi feita por meio de simulações com modelos de transporte de partículas, sendo que o MCNP[®] foi aplicado para calcular a dose

absorvida no modelo computacional. O código SISCODES[®] é uma ferramenta para o planejamento da radioterapia. Ele opera em uma interface tridimensional ao código MCNP[®]. Este sistema permite simular protocolos tridimensionais de radioterapia, levando em consideração a heterogeneidade das estruturas anatômicas e morfológicas (TRINDADE; CAMPOS, 2011). O SISCODES[®] auxilia também na preparação do modelo de voxel, em sua conversão em um formato usado no código MCNP-5[®] e também na representação dos resultados.

Um modelo de voxel da mama, incluindo vários tecidos, com o balão colocado no tecido mamário foi preparado. Neste trabalho criamos um protocolo pré-clínico. Utilizamos o programa computacional intitulado SISCODES[®], desenvolvido pelo grupo de pesquisa Núcleo das Radiações Ionizantes da Universidade Federal de Minas Gerais (NRI/UFMG) (TRINDADE; CAMPOS, 2011), onde foi criado o modelo de voxel da mama. O SISCODES[®] é capaz de realizar identificação de estruturas anatômicas em cada um dos 23 planos selecionados, criando uma estrutura tridimensional de voxels. A cada plano de corte de imagem de graus de cinza da mama, foi criada uma matriz bidimensional de voxel que quando concatenada, forma o modelo tridimensional de voxel. A cada elemento cúbico da matriz sobreposta está associado um voxel, volumetricamente equivalente a um tecido identificado por uma cor específica.

Por meio do estudo pela ressonância magnética na fase de estudo morfológico foram selecionadas imagens sequenciais dos cortes tomográficos da mama de uma paciente jovem. Estas imagens selecionadas foram digitalizadas e concatenadas para formação de um modelo de voxel de graus de cinza. A avaliação da dosimetria computacional foi baseada em modelo estocástico.

Foi empregado o código MCNP5[®] para investigar a extensão e padrão de deposição da dose absorvida na mama considerando um balão de silicone preenchido com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ como fonte. Portanto, o SISCODES[®] auxilia na preparação do modelo de voxel e em sua conversão em formato legível ao MCNP-5[®], tão bem quanto na representação dosimétrica.

A Tabela 8 mostra características nucleares do $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ utilizado neste trabalho. As características de emissões nucleares dos elementos envolvendo energias e percentuais de emissões foram adotadas de acordo com ENSDF Decay Data no MIRD (Medical Internal Dose) (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2015; KOREA ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE, 2012; SHACKETT *et al.*, 2009). A composição química dos tecidos foi definida conforme mostrado na Tabela 9.

Tabela 8: Características nucleares do $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

Isótopo - Nome	$\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$
Emissão média (MeV) de beta	-
Percentual de emissão (%)	-
Emissão de gama (MeV) (1)	0,140
Percentual de emissão (%)	89%

Fonte: Shackett *et al.* (2009).

Tabela 9: Definição da constituição química dos elementos em fração proporcional por peso adotada no modelamento

Elementos	Pele	Tecido adiposo	Tecido fibroglandular	Músculo	Costela	Pulmão	Ar
Hidrogênio	10	11,4	10,6	10,2	6,4	10,3	-
Oxigênio	64,5	27,8	52,7	71	43,6	74,9	76,7
Nitrogênio	4,2	0,7	3	3,4	3,9	3,1	0,1
Carbono	20,4	59,8	33,2	14,3	26,3	10,5	-
Cálcio	-	-	-	-	-	-	-
Sódio	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	-
Potássio	0,1	-	-	0,4	0,1	0,2	-
Fósforo	0,1	-	0,1	0,2	6	0,2	-
Magnésio	-	-	-	-	0,1	-	-
Enxofre	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	-
Cloro	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	-
Densidade	1,09	0,86	1,02	1,04	1,92	0,26	0,001

Nota: Os valores são em percentagem por peso, exceto a densidade que é por g/cm^3 .

Fonte: Disponível em: <www.abfm.org.br/c2004/trabalhos/weos73.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2004.

Para fins de cálculos dosimétricos em braquiterapia em estágios iniciais de carcinoma de mama, utilizando o código de Monte Carlo (MCNPTM, 1977), se fez necessário o uso de um fantoma virtual da glândula mamária e seus tecidos adjacentes.

A construção de uma estrutura tridimensional, reproduzindo a glândula mamária e tecidos adjacentes, foi realizada utilizando imagens obtidas a partir da digitalização de cortes tomográficos de uma ressonância magnética de mama adulta normal. A sequência de imagens foi transferida para o programa SISCODES, devidamente centralizada, enquadrada e concatenada.

Da ressonância magnética (RMN) da glândula mamária foram tomados 23 cortes sequenciais de 146 cortes tomográficos com espessura de 4 mm de uma paciente jovem, como exemplifica a Figura 31. A cada corte foi acoplada uma matriz de 61 x 60 x 23 elementos, totalizando 28.980 elementos cúbicos ou voxels.

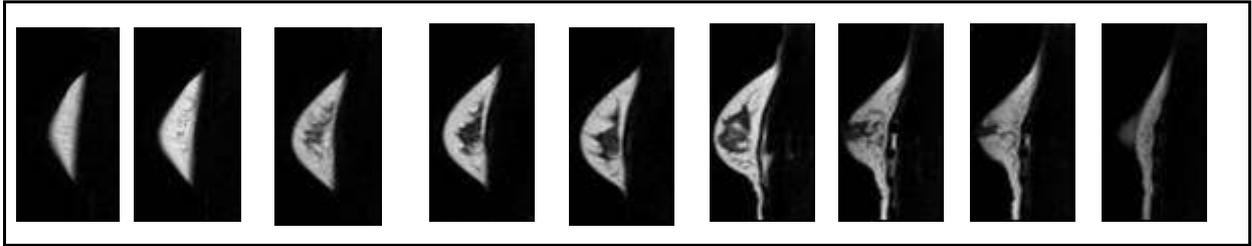


Figura 31: Sequência de onze imagens de RMN das 23 utilizadas para construção de modelo de voxel.

Fonte: Pesquisa direta (2003).

Estas imagens selecionadas foram digitalizadas e concatenadas para a formação de um modelo de voxel de graus de cinza. Pelas variações dos tons de cinza, representados na ressonância magnética, os componentes da glândula mamária e estruturas adjacentes foram identificados um a um e associados a respectiva composição química referenciada pela ICRU44. Utilizado o programa computacional SISCODES[®] foi criado o modelo de voxel da mama discretizado em $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. O SISCODES[®] realizou a identificação de estruturas anatômicas em cada um dos 23 planos selecionados criando uma estrutura tridimensional de voxels. A cada elemento cúbico da matriz sobreposta foi associado um voxel, volumetricamente equivalente a um tecido. Após a identificação, foi atribuída uma cor a cada tecido. Uma imagem colorida da representação de voxels foi gerada, cujo agrupamento, permitiu a confecção de uma estrutura tridimensional colorida. A Figura 32 ilustra o modelo tridimensional construído.

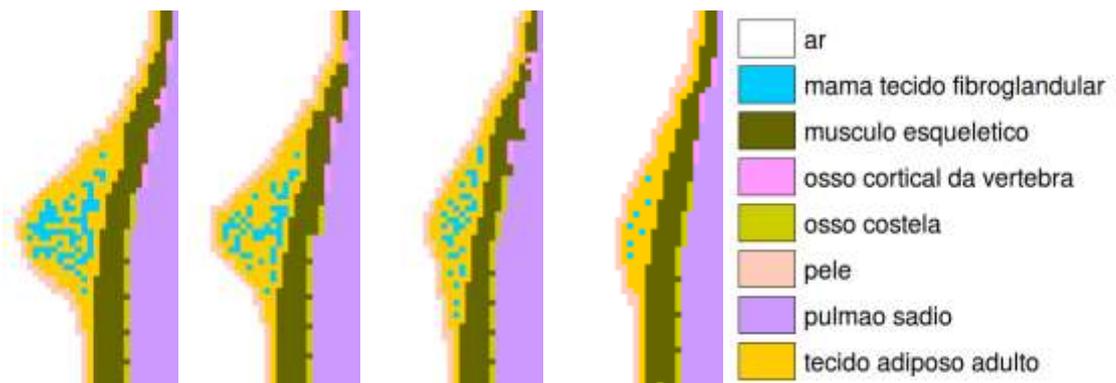


Figura 32: Quatro seções do modelo de voxels seguido pela lista de cores e tecido equivalente, correspondente ao tecido do banco do SISCODES.

Fonte: Achados da tese.

O programa SISCODES[®] foi usado para gerar um arquivo com todas as informações do modelo computacional em voxel, em um formato compreendido pelo MCNP5. Foi avaliado pelo código a deposição de energia nos voxels do modelo, em MeVg^{-1} por transição (t). Foi feita a transformação de unidades de taxa temporal de deposição de energia ($\text{MeVg}^{-1}\text{t}^{-1}$) em

taxa de dose absorvida por atividade presente no balão de pertecnetato de sódio com emprego do fator de conversão de valor, para que a dose absorvida possa ser avaliada em termos do tempo acumulado de exposição. Após a simulação no MCNP os resultados foram importados pelo código SISCODES[®]. Foram então geradas as distribuições espaciais de dose do procedimento.

As incertezas computacionais são geradas para cada voxel do modelo pelo código MCNP5[®], sendo estas dependentes do número de partículas executadas. As incertezas foram mantidas para cada *voxel* inferior a 5% para o tecido mamário. Estas incertezas são reduzidas à medida que os voxels se aproximam da fonte emissora.

5.3 RESULTADOS

O modelo o modelo de *voxel* de tecidos foi gerado, cujo agrupamento, permitiu a confecção de uma estrutura tridimensional da mama. Na Figura 33 está representada a seção de *voxel* do modelo usado na dosimetria gerado no código SISCODES ao longo da lista de tecidos usado neste modelo. A mesma ilustra a distribuição de dose espacial gerada pelo código MCNP-5[®]. As distribuições espaciais de dose foram ilustradas na Figura 33(b) e 33(c). Nesta figura a distribuição espacial de dose é retratada por pequenas porcentagens de intervalo de dose em função do valor máximo do *voxel* cruzando a superfície do balão. A 1 cm da superfície do balão, a distribuição de dose atingiu $20\% \pm 5\%$ (Ue) e a 8 mm $25\% \pm 5\%$ (Ue) do valor máximo. A avaliação de incerteza levou em consideração a imprecisão do cálculo de dose devido ao volume do *voxel*, discretização da superfície esférica do balão, incertezas das definições dos tecidos próximas ao balão. São apresentadas as seções laterais, sagitais e axiais que tiveram valores de dose superior a 10%. A dose foi induzida por fonte distribuída, homogênea da solução aquosa de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. O balão foi simulado com diâmetro de 16 mm, preenchido com solução radioativa. Neste caso, o máximo valor de taxa de dose normalizada pela atividade injetada foi de $0,428 \text{ cGy h}^{-1} \text{ mCi}^{-1}$.

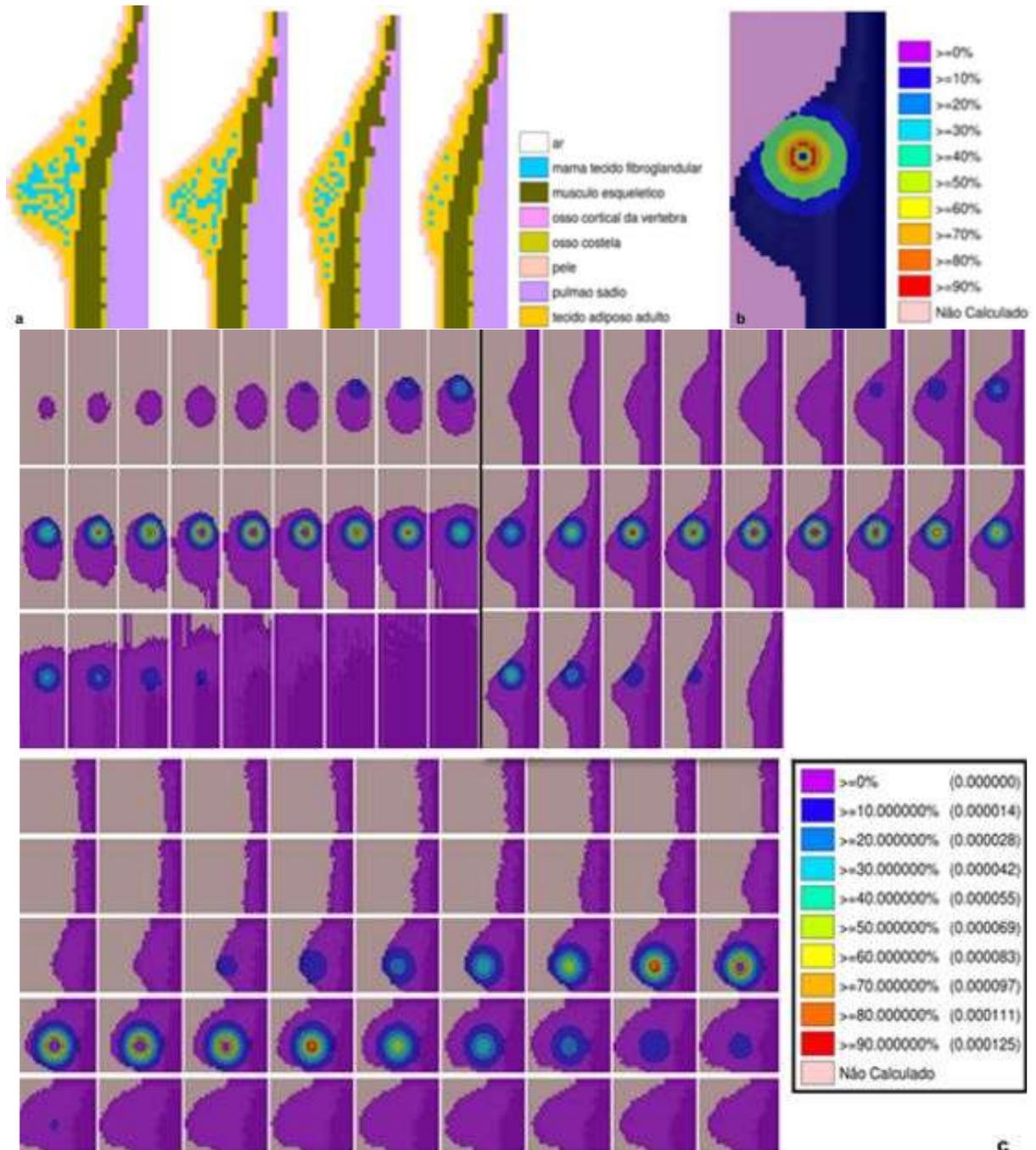


Figura 33: (a) Quatro seções do modelo de voxel seguido pela lista de cores e tecidos equivalente correspondente aos tecidos do banco de tecidos do SISCODES; (b) Perfil da profundidade da dose em porcentagem em uma seção arbitrária do balão preenchido de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$; (c) Sequência de seções sagitais do modelo de mama com superposição das representações das porcentagens da dose absorvida.

Fonte: Achados da tese.

A dose absorvida no modelo computacional foi maior na região próxima à superfície do balão, o que contribui para a maior irradiação do leito tumoral. Considerando um tempo de exposição de 24 horas, o tempo do fator acumulativo (F_c) é de 8,1261, encontrado de:

$$F_c = (1 - \exp(-\lambda T)) / \lambda \quad (6)$$

onde λ é o decaimento do pertecnetato de sódio. A dose na distância 'x' do balão pode ser calculada pela multiplicação dos seguintes valores: do valor máximo da taxa de dose normalizada pela atividade encontrado nas simulações, F_c , atividade injetada e percentagem da dose à distância 'x' da superfície. Das simulações, a taxa de dose máxima foi normalizada pela atividade $4.9889 \cdot 10^{-1} \text{cGy h}^{-1} \text{mCi}^{-1}$.

A Tabela 10 sumariza valores de dose absolutos do experimento configurado e do modelo computacional para duas posições próximas à superfície do balão. Valores experimentais foram obtidos pela Equação 5, uma função matemática representativa ajustada aos dados experimentais. Os valores dosimétricos no modelo computacional foram obtidos pelas simulações no MCNP, obtendo doses em posições de voxels de 2 mm de dimensão. Estas foram ajustadas para atividade de $873 \pm 0,01 \text{mCi}$ de atividade em um período de exposição de 24 horas.

Tabela 10: Intercomparação dosimétrica para modelo experimental e computacional do balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

Distância da superfície do balão [mm]	Dose [Gy] do balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (16 mm de diâmetro, $871.00 \pm 0.01 \text{mCi}$)	
	Experimental	Modelo Computacional
8	$9,05 \pm 0,64 \text{ (Ue)}$	$10,59 \pm 1,76 \text{ (Ue)}$
10	$8,13 \pm 0,42 \text{ (Ue)}$	$8,82 \pm 1,76 \text{ (Ue)}$

Fonte: Achados da tese.

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA
RADIOBIOLÓGICA *IN VITRO***

6 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA RADIOBIOLÓGICA *IN VITRO*

6.1 INTRODUÇÃO

A função da radioterapia moderna é alcançar um índice terapêutico favorável, levando células malignas a perderem sua clonogenicidade, ao mesmo tempo em que se preserva os tecidos normais. Estudos *in vitro* têm trazido grande interesse na radioterapia no intuito de investigar as respostas celulares produzidas frente às doses de radiação administradas, a fim de fornecer melhor suporte à radioterapia clínica. Além do nível de dose e taxa de dose, a resposta clínica do tratamento também está relacionada à radiosensibilidade e resistência das células alvo.

O presente estudo investigou o comportamento *in vitro* de linhagem de adenocarcinoma mamário MDA MB-231 radorresistentes, submetidas à técnica de balão com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

6.2 MÉTODOS

Garrafas T-25 preenchidas com um tapete de células de adenocarcinoma mamário MDB MB-231, em cultivo em meio RPMI 1640 suplementadas com soro fetal bovino 10% como fator de crescimento, foram preparadas. Este tipo celular foi escolhido por ser de uma linhagem muito radorresistente. Os frascos foram colocados na estufa de CO_2 a 37°C até a confluência total das células.

Após a confluência, os frascos foram vedados e transportados para o local da irradiação. O balão inflado, sem material radioativo é mostrado na Figura 34. As células foram expostas à irradiação do balão preenchido com uma atividade de 32.301 MBq (873 mCi) de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, em um volume de 3 mL. O balão foi posicionado logo acima do tapete de células. As mesmas foram mantidas em exposição por um período de 24 horas ou 4 $T_{1/2}$ do tecnécio metaestável. O balão de silicone contendo o $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ foi fixado em um suporte posicionado interno à garrafa T-25 diretamente sobre a superfície das células, como mostra a Figura 35.



Figura 34: Sonda inflada

Fonte: Acervo da autora.



Figura 35: Balão com material radioativo.

Fonte: Acervo da autora.

Após a irradiação o sobrenadante foi retirado, lavado com água destilada e fixado com metanol. A resposta radiobiológica foi documentada a partir da análise morfológica das células por meio de fotografia em microscopia, durante o processo de irradiação no tempo de 0, 2, 12 e 24 horas. A coloração das células com violeta de genciana foi elaborada em uma garrafa T-25 para demonstração do halo controle, após 24 horas de exposição.

6.3 RESULTADOS

As figuras 36 a 41 apresentam fotografias do frasco irradiado em cinética de tempo, mostrando alterações do número de células e da morfologia das mesmas e a presença de halo controle.

A Figura 36 apresenta fotografia das células, em condições fisiológicas não-irradiadas, no frasco controle mostrando 100% de confluência. Estas células estavam no meio RPMI 1640 com soro fetal bovino. A Figura 37 mostra a morfologia das células MDA MB-231 previamente à irradiação, onde há células viáveis e em cobertura ao frasco T-25. Este controle mostra 100% de confluência e o meio de cultura sem o soro fetal. Estas células estão prontas para a irradiação.

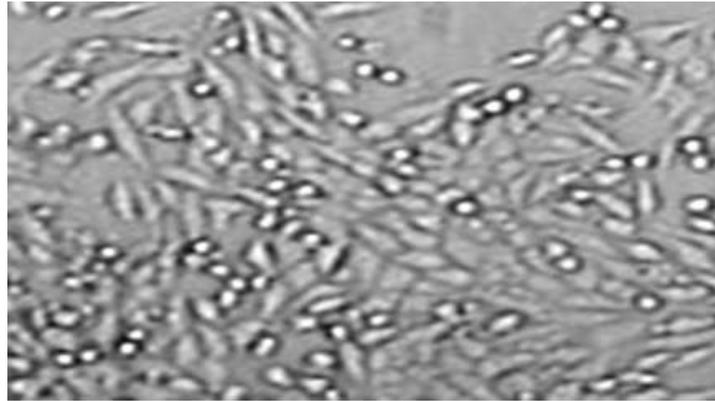


Figura 36: Morfologia das células MDAMB231 não irradiadas, previamente ao experimento num campo onde há células viáveis.

Fonte: Acervo da autora.

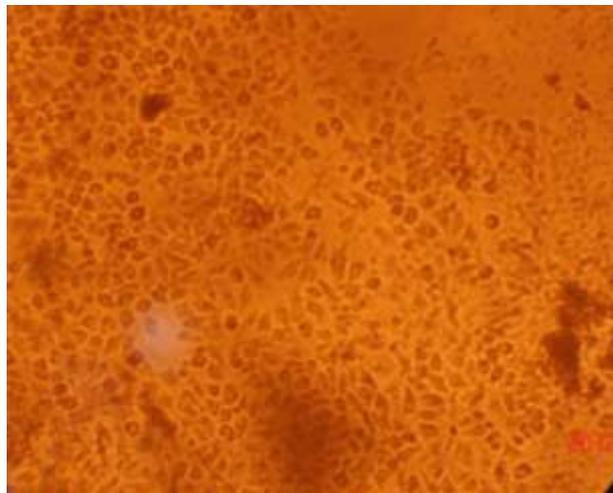


Figura 37: Morfologia das células MDAMB231 não irradiadas, sem o soro fetal. Mostra células viáveis e em cobertura da garrafa T-25.

Fonte: Acervo da autora.

A Figura 38 mostra as células duas horas após a irradiação onde se observa campos de células viáveis e várias já em processo de sofrimento. As figuras 39 e 40, obtidas após 12 e 24 horas da irradiação mostram poucas viáveis, várias em processo de sofrimento e finalmente após 24 horas apenas debris de células.



Figura 38: Morfologia das células MDAMB231 em processo de irradiação após 2 horas pós-enchimento do balão, mostrando campos onde há células viáveis e em processo de sofrimento.

Fonte: Acervo da autora.



Figura 39: Morfologia das células MDAMB231 irradiadas, em um campo onde há células viáveis e em processo de apoptoses e necroses, 12 horas após exposição.

Fonte: Acervo da autora.



Figura 40: Morfologia das células MDAMB231 irradiadas 24 hs após exposição, em campos onde há debris de células.

Fonte: Acervo da autora.

A Figura 41 ilustra o balão posicionado internamente ao frasco T-25, com meio de cultura, bem como o frasco com células coradas após exposição. Observou-se um halo controle com diâmetro 5 a 8 mm superior ao diâmetro do balão preenchido. Nesta região todas as células sofreram apoptose ou necrose, perdendo a clonogenicidade e desprendendo-se do frasco. Portanto, no entorno do balão foi identificada presença apenas de células apoptóticas.



Figura 41: Imagens do balão em meio de cultura e os frascos corados com violeta de genciana após exposição.

Fonte: Acervo da autora.

Observou-se, portanto, por imagem microscópica a presença da evolução um “halo” junto e no entorno do balão onde havia a presença de células apoptóticas. As células apoptóticas apresentaram uma morfologia diferenciada em relação ao tamanho e granulosidade, sendo muito mais granulosas do que aquelas que não sofreram os danos

decorrentes da radiação. Houve indícios da presença de vacúolos e corpos apoptóticos existentes. Houve também a presença de células disformes com possível indicação de necrose.

A redução da viabilidade celular com a exposição confirma dados de literatura (CHOCKERHAM; KENNERDELL, 2002) onde se sugere que os efeitos tóxicos da radiação dependem da dose absorvida.

**AVALIAÇÃO DO CUSTO-
EFETIVIDADE E ANÁLISE DA
TÉCNICA AVALIADA**

7 AVALIAÇÃO DO CUSTO-EFETIVIDADE, E ANÁLISE DA TÉCNICA AVALIADA

Estabelecer tratamento eficaz para o câncer de mama trazendo menor morbidade, melhor qualidade de vida e possivelmente, melhorando o prognóstico pela diminuição de recidivas locais, deve ser considerado fator imprescindível para a prática clínica.

Os resultados da simulação da braquiterapia com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ neste estudo revelam uma absorção de dose espacialmente concentrada no leito tumoral, equivalente a braquiterapia intersticial em alta dose (HDR). É um método mais simples, requer menor período para curva de aprendizado e a dosimetria é de menor complexidade, pois se trata de uma única fonte que fica dentro do balão do cateter.

Os resultados dosimétricos computacionais e experimentais validaram a dose no tumor e em tecidos saudáveis adjacentes. A dosimetria mostra que a aplicação do balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ implica em altas doses no tecido mamário adjacente ao tumor e preserva estruturas vitais adjacentes.

A correlação entre a dosimetria e a resposta biológica *in vitro* mostrou que as doses prescritas atingiram 5 Gy a 1,5 cm e 40 Gy na superfície do balão, para a atividade de 631 mCi. Nestas condições as células foram levadas a apoptose, como demonstra a resposta *in vitro*.

A técnica de implante intersticial temporário com balão preenchido com pertecnetato de sódio $^{99\text{m}}\text{Tc}$, provido de geradores $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$ tem suporte na disponibilidade do material em forma solúvel advinda de geradores de tecnécio em atividades de 37.000 MBq (1 Ci) ou 74.000 MBq (2 Ci), por exemplo. A eluição destes geradores pode gerar de 1 a 6 mL de solução aquosa de pertecnetato de sódio- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ com atividade suficiente para produzir efeitos radioterápicos.

Pela técnica proposta neste trabalho estudamos a possibilidade de se fazer uma dose de reforço maior, em um tempo menor, a um custo mais baixo e provavelmente sem prejuízos para os órgãos vitais adjacentes, podendo minimizar os danos à pele, possibilitando assim, possivelmente, um controle mais efetivo e uma menor taxa de recidiva local do tumor.

A irradiação da mama com feixe externo (irradiação externa + *boost*) é paga como um “pacote” pelos planos de saúde. No SUS o valor recebido pelo hospital é de US\$1.000,00 (valor de janeiro de 2016), o que não cobre todos os custos envolvidos. O “pacote” pago por

alguns convênios varia entre US\$ 1.500,00 a US\$ 2.500,00 (valores de janeiro de 2016) (TORRES, 2015; BRASIL, 2016).

O tratamento com fios de irídio-192 tem um custo de US\$6.250,00 (valor de janeiro de 2016). O fio tem uma vida média de 3,5 meses e depende de importação (TORRES, 2015).

No Brasil, o MammoSite[®] não está mais disponível, pois a única empresa que importava o equipamento não o faz mais já que o custo é muito alto. A autorização para importação do mesmo na ANVISA chega ao equivalente a US\$ 32.500,00, em janeiro de 2016 e tem de ser renovada periodicamente. Um tratamento com o MammoSite[®] chega a custar aproximadamente US\$ 9.000,00 em valor de janeiro de 2016, sendo impraticável para a grande maioria da população brasileira. Este procedimento não está previsto pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), apenas na tabela Associação Médica Brasileira (AMB) (TORRES, 2015). Para a realização da braquiterapia com o balão de pertecnetato de sódio, podemos colocar como custos os procedimentos médicos (colocação e retirada do balão), o pertecnetato de sódio, a sonda e matérias hospitalares diversos (agulhas, seringas, curativos, etc.).

O custo do gerador de tecnécio de 1 Ci é de US\$ 854,00 (valor de fevereiro de 2016). Com este gerador é possível fazer pelos menos dois procedimentos com balão além de exames de medicina nuclear convencionais durante a semana. A sonda de silicone custa cerca de US\$20,00 e os materiais hospitalares são de valor muito baixo. A colocação e a retirada da sonda podem ser feitas pelo mastologista no momento da cirurgia e o custo do procedimento (a ser discutido), atrelado à cirurgia. O custo final, portanto, provavelmente não atingirá US\$ 1.000,00, valor em fevereiro de 2016 incluídos a colocação e a retirada da sonda. A colocação e a retirada da sonda são procedimentos simples, similares à colocação de um dreno, não sendo de alto risco.

Neste trabalho, como podemos ajustar a dose ao volume, o tamanho do balão pode ser ajustado ao tamanho da mama. A dose recebida se equivale à mesma do MammoSite, sem os problemas e limitações relacionados, inclusive de custos. Os custos são também mais baixos que os outros tratamentos como a radioterapia externa e o fio de irídio-192. Não há restrição referente com a importação de nenhum dos componentes deste procedimento, pois todos os componentes e materiais são nacionais, o que facilita muito a realização do procedimento. Provavelmente, se a técnica for adotada o custo será mais baixo e cobrirá as despesas hospitalares e ambulatoriais.

Por ser um material disponível e de relativo baixo custo, comparativamente às técnicas utilizadas, temos a possibilidade de ampliar a dose de reforço e reduzir custos. Pode-se

também diminuir o tempo do tratamento, fator muito importante para pacientes que residem distante dos grandes centros.

Além disso, há a possibilidade de aplicações sucessivas em múltiplas frações até atingir doses preconizadas de referência. Este procedimento pode ser acoplado ao ato cirúrgico conservador e a radiação pode proceder no pós-operatório imediato, antes da irradiação de toda a mama. Assim, o tratamento pode ser feito em apenas uma sessão, mantendo-se o balão por cerca de quatro meias-vidas físicas do radioisótopo, não sendo necessário isolamento total do paciente ou blindagem do quarto onde o mesmo se encontra.

DISCUSSÃO, PERSPECTIVAS FUTURAS E CONCLUSÃO

8 DISCUSSÃO LIVRE, PERSPECTIVAS FUTURAS E CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos dosimétricos experimental e computacional evidenciaram altas doses de radiação no entorno do balão e doses menores nas adjacências. Isto evidencia uma possível dose de reforço adequada na mama, com preservação dos tecidos adjacentes. Portanto, há indicativo de possível diminuição dos efeitos colaterais dos procedimentos já existentes.

A resposta *in vitro* da aplicação do balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ sugeriu a efetividade dos efeitos tóxicos da radiação sobre a linhagem celular de adenocarcinoma mamário, tendo como possível impacto clínico a possibilidade de controle da infiltração tumoral e dos resíduos celulares cancerosos ainda presentes no leito tumoral em distâncias limitadas, mas onde a probabilidade de recorrência é maior.

Como correlação entre os resultados computacionais dosimétricos que demonstram que as doses prescritas atingiram de 5 Gy a 1,5 cm e 40 Gy na superfície do balão, observamos que nestas condições, as células foram levadas a apoptose, como demonstrou a resposta *in vitro*.

O custo do procedimento é significativamente menor se comparado aos outros disponível, sendo que a colocação e a retirada da sonda são procedimentos simples, similares à colocação de um dreno. Neste trabalho, como podemos ajustar a dose ao volume e a atividade injetada, o tamanho do balão pode ser ajustado ao tamanho da mama. Não há restrição referente com a importação de nenhum dos componentes deste procedimento, pois todos os componentes e materiais são nacionais, o que facilita muito a realização do procedimento. Provavelmente, se a técnica for adotada o custo será mais baixo e cobrirá as despesas hospitalares e ambulatoriais.

Além disso, há a possibilidade de aplicações sucessivas em múltiplas frações até atingir doses preconizadas de referência. Este procedimento pode ser acoplado ao ato cirúrgico conservador e a radiação pode proceder no pós-operatório imediato, antes da irradiação de toda a mama.

Portanto, a utilização do balão com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ para braquiterapia deverá se consolidar contribuindo para positivamente para o tratamento do câncer de mama. Destacam-se a disponibilidade do produto, considerando a distribuição de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ para todos os centros de medicina nuclear e a facilidade da realização do procedimento; mas, também pelo relativo baixo custo, eficácia de concentrar dose alta no leito tumoral e

adjacências. A dosimetria da braquiterapia com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ revelou uma absorção de dose no leito tumoral suficiente para o controle de células de câncer de mama radorresistentes. As análises dosimétricas e de resposta biológica apontam para a viabilidade da técnica.

Como o $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ é um emissor gama pode-se obter imagem em gama câmara para se checar o posicionamento e a integridade do balão. É possível ainda ajustar o diâmetro do balão e a atividade injetada de acordo com o tamanho do tumor ou da mama, não se alterando a dose absorvida no leito do tumor. Assim, o procedimento com balão de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ pode ser realizado no pós-operatório imediato, tem custo reduzido, não há necessidade de se isolar o paciente, sendo minimamente invasivo e relativamente confortável onde existam indicações clínicas apropriadas. A paciente já sairá do hospital tratada com o *boost* e vai seguir fazendo o restante do tratamento proposto: quimioterapia, irradiação total da mama, dentro do que for indicado e necessário.

Como conclusão final podemos inferir que o objetivo geral principal e os objetivos secundários foram alcançados: Estudamos a técnica de braquiterapia com balão de pertecnetato de sódio - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) como provável complementar no câncer de mama e esta se mostrou viável nos modelos experimental, computacional e *in vitro* com as vantagens já anteriormente discutidas sobre as técnicas atualmente utilizadas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. P. A. Diário câncer de mama: diário de uma paciente e seu cotidiano. Brasília, 19 jun. 2010. Disponível em: <<http://diariocancerdemama.blogspot.com.br/2010/06>>. Acesso em: 15 jan. 2016.
- AMARAL, L. L. Programa de controle da qualidade dosimétrico, validado com auxílio de filme radiocrômico, aplicado à radioterapia estereotáxica. 2012. 84p. Dissertação [Mestrado em Física Aplicada a Medicina e Biologia] - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.
- ARAÚJO, C. M. M.; FERRIGN, R. Radioterapia baseada em evidências: recomendações da Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT). São Paulo: SBRT 2010.
- ARTHUR, D. Accelerated partial breast irradiation: a change in treatment paradigm for early stage breast cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 84, n. 4, p. 185-191, 2003.
- ARTHUR, D. W.; VICINI, F. A. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 8, p. 1726-1735, 2005. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/content/23/8/1726.full.pdf+html>>. Acesso em: 10 fev. 2016.
- BARTELINK, H. *et al.* Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. **Journal of clinical oncology**, v. 25, n. 22, p. 3259-3265, 2007.
- BARTELINK, H. *et al.* Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. **The New England journal of medicine**, v. 345, n. 19, p. 1378-87, 2001.
- BARTELINK, H. *et al.* Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 16, n. 1, p. 47-56, 2015.
- BENITEZ, P. R. *et al.* Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. **The American Journal of Surgery**, v. 194, n. 4, p. 456-462, 2007.
- BENSALEH, S.; BEZAH, E. Investigation of source position uncertainties & balloon deformation in MammoSite brachytherapy on treatment effectiveness. **Australasian physical & engineering sciences in medicine**, v. 33, n. 1, p. 35-44, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Troca de Informações na Saúde Suplementar (TISS). **Anexo I: Tabela Terminologia Unificada da Saúde Suplementar (TUSS)**. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/in/anexo_in34_dides.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2016.

BUTSON, E. *et al.* Scanner uniformity improvements for radiochromic film analysis with matt reflectance backing. **Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine**, v. 34, n. 7, p. 401-407, 2011.

BUTSON, M.J.; YU, P.K.N. CHEUNG, T. .; METCALFEB, P. Radiochromic film for medical radiation dosimetry. In: Elsevier (Eds.) **Materials Science and Engineering Australia. Science Direct**, 2003 p. 61–120.

CAMPOS, T. P. R. Computacional Simulations in Medical Radiation: A New Approach to Improve Therapy. **Boletim da Sociedade Brasileira de Matemática**, v. 2, n. 2, p. 720, 2006.

CARDOSO, I. C. R. A.; CAMPOS, T. P. R. Avaliação de radioterapia e/ou associações terapêuticas em câncer de próstata através do antígeno prostático específico (PSA). In: NATIONAL MEETING ON NUCLEAR APPLICATION, 6., Rio de Janeiro, 2002. **Anais...** Rio de Janeiro: ENAN, 2002. Disponível em: <https://www.ipen.br/biblioteca/cd/inac/2002/ENAN/E07/E07_757.PDF>. Acesso em: 15 fev. 2016.

CHOCKERHAM, K. P.; KENNERDELL, J. S. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? View 1. **British Journal of Ophthalmology**, v. 86, n. 1, p. 102-107, 2002.

CLARK, R.M. *et al.* Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 22, p. 1659-1664, 1996.

CLARKE, M. *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2087-2106, 2005.

CLÍNICA DR YODEIRI DIAGNÓSTICO. Cirurgia General e Oncológica. **Galeria: Radioterapia Intraoperatória.** Disponível em: <<http://www.clinicayodeiri.com/galeria/radioterapia-intraoperatoria/>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

CUNCINS-HEARN, A. *et al.* A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 85, n. 3, p.271-280, 2004.

DEVIC, S. ; SEUNTJENS, J.; SHAM, E.; PODGORSKAK, E.B.; SCHMIDTLEIN, C.R.; KIROV, A. S.; SOARES, G.C.; Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner. Maryland. Med. Phys. 32.7. Am. Assoc.Phys.Med. July. 2005.

DICKLER, A. *et al.* The MammoSite breast brachytherapy applicator: a review of technique and outcomes. **Braquiterapy**, v. 4, n. 2, p. 130-136, 2005.

EMAMI, B. *et al.* Three dimensional conformal therapy: Clinical aspects. In: PEREZ, C. A.; BRADY, L. W. (eds.) **Principles and practice of radiation oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1998. p. 371-386.

FARIA, S. L.; LEITE, M. T. T. Indicações e Tipos de Radioterapia em Câncer de Mama. In: FARIA, S. L.; LEME L. H. S.; OLIVEIRA FILHO J. A.. **Câncer da Mama**. 1. ed. São Paulo: Medsi, 1994. cap. 13. Disponível em:

<<https://www.bibliomed.com.br/book/showchptrs.cfm?bookid=85&bookcatid=0>>. Acesso em: 14 fev. 2016.

FISHER, B. *et al.* Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **The New England journal of medicine**, v. 333, n. 22, p. 1456-1461, 1995.

FORTIN, A. *et al.* Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. **Journal of clinical oncology**, v. 17, n. 1, p. 101-109, 1999.

FRANCO, S. **Exploración de mama:** examen de mamas. Enfermería de La Mujer, Técnicas Y Procedimientos de Enfermería, 28 feb. 2014. Disponível em: <<http://enfermeria.me/exploracion-de-mamas/>>. Acesso em: 20 fev. 2016.

GARSA, A.A. *et al.* A prospective longitudinal clinical trial evaluating quality of life after breast-conserving surgery and high-dose-rate interstitial brachytherapy for early-stage breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 87, n. 5, p. 1043-50, 2013.

GONZÁLEZ VÁZQUEZ, A.; ATIENZA MERINO, G. **Tratamiento del cáncer de mama de estágio inicial mediante cirugía conservadora y braquiterapia com balón intravaginal.** Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t, 2010. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2010/02.

GONZÁLEZ, L. P. *et al.* Control de calidad en braquiterapia intersticial con iridio-192 en cáncer de mama. **Clinical & Translational Oncology**, v. 4, n. 6, ago. 2002. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/es-revista-clinical-translational-oncology-57-pdf-13036415-S300>>. Acesso em: 15 jan. 2016.

GUINOT, J. L. *et al.* Mejora en el control local en mujeres jóvenes con cáncer de mama precoz añadiendo una sola fracción de braquiterapia de alta tasa de dosis. **Revista de Senología y Patología Mamaria**, v. 27, n. 1, p. 4-9, 2014. Disponível em: <http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90264825&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=131&ty=81&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=131v27n01a90264825pdf001.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2016.

HAQUE, H. *et al.* 10-year safety of radiotherapy among older breast cancer survivors. **Clinical Medicine & Research**, v. 9, n. 3-4, p. 148-149, 2011

HOLOGIC® The Science of Sure. MammoSite Targeted Radiation Therapy. **About MammoSite:** MammoSite 5-Day Targeted Radiation Therapy simplifies radiation therapy. Disponível em: <<http://www.mammosite.com/physicians/radiation-therapy/about-mammosite.cfm>>. Acesso em: 15 jan. 2016.

HOSPITAL SÃO RAFAEL. **Radioterapia:** Chega ao Brasil o primeiro equipamento de radioterapia intraoperatória. Salvador: HSR, 2014. Disponível em: <http://www.portalhsr.com.br/wp-content/uploads/2014/08/release_intrabeam_portalhsr.pdf>. Acesso em: 6 mar. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124p.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). Nuclear Data Service. **Medical Application and Nuclear Data Section (MIRD)**. Disponível em: <<https://www.nds.iaea.org/medportal>>. Acesso em: 15 jan. 2015.

INTERNATIONAL SPECIALITY PRODUCTS. Advanced Materials. **Gafchromic® EBT2 self-developing film for radiotherapy dosimetry**. 19 Feb. 2009. Wayne (NJ): ISP, 2009.

KALOS, M. H.; WHITLOCK, P. A. **Monte Carlo methods**. New York: John Wiley and Sons, 1986. v. I: Basics.

KEISCH, M. *et al.* Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 55, n. 2, p. 289-293, 2003.

KOREA ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE (KAERI). **Nuclide Chart**. Disponível em: <<http://atom.kaeri.re.kr>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

LI, C. I.; URIBE, D. J.; DALING, J. R. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 93, n. 9, p. 1046-1052, 2005.

LILJEGREN, G. *et al.* Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 86, n. 9, p. 717-22, 1994.

LOS ALAMOS NATIONAL LABORATORY. X-5 Monte Carlo Team. **MCNP - A General Monte Carlo: N-Particle Transport Code, Version 5**. Los Alamos: Los Alamos National Laboratory, 2003. 416p. Volume I: Overview and Theory. Disponível em: <https://laws.lanl.gov/vhosts/mcnp.lanl.gov/pdf_files/la-ur-03-1987.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2014.

LYRA, T. S. Implantes mamários revestidos de poliuretano - vinte anos de utilização no serviço do Professor Ivo Pitanguy. 53p. 2010. Monografia [Especialização em Cirurgia Plástica] - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <http://boletim.med.br/boletim/admin/arquivos/2535_0_ImplantesyMamuriosyRevestidosydeyPoliuretano:yVint_OCOC7053.pdf>. Acesso em: 3 fev. 2016.

MARKS, L. B. Radiotherapy techniques the breast comprehensive management of benign and malignant disorders. In: BLAND, K. I; COPERLAND, E. M. **The breast: comprehensive management of benign and malignant disorders**. 3. ed. Amsterdam: Elsevier, 2004. v. II 1139-1144.

MARTA, G. N. *et al.* Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 4, p. 468-474, 2011.

MATTES, A. C. S.; MATTES, A. G. Z. A oncoplastia no tratamento conservador do cancer de mama. **FEMINA**, v. 36, n. 6, p. 367-372, 2008.

MONTAGUE, E. D.; FLETCHER, G. H. Local regional effectiveness of surgery and radiation therapy in the treatment of breast cancer. **Cancer**, v. 55, n. 9 Suppl, p. 2266-2272, 1985.

MONTICCIOLO, D. L. *et al.* Breast conserving therapy with accelerated partial breast versus external beam whole breast irradiation: comparison of imaging sequela and complications in a matched population. **The breast journal**, v. 17, n. 2, p. 187-190, 2011.

MUSSARI, S. *et al.* Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 182, n. 10, p. 589-595, 2006.

NETTER, F. H., **Atlas de Anatomia Humana**. 2011. Disponível em:
<<https://netterimages.com/glacircndula-mamaacuteria-labeled-anatomy-atlas-4e-brazil-gynecology-frank-h-netter-51060.html>>
Acesso em: 1 jun. 2016

NETTER, F. H., **Atlas de Anatomia Humana**. 2011. Disponível em:
<<https://www.netterimages.com/vasos-linfaacuteticos-e-linfonodos-da-glacircndula-mamaacuteria-labeled-anatomy-atlas-5e-brazil-general-anatomy-frank-h-netter-58861.html>>
Acesso em: 1 jun 2016

NIEHOFF, P. *et al.* Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: results from an international phase II trial. **Radiotherapy and oncology**, v. 79, n. 3, p. 316-320, 2006.

NUNES, A. **Radioterapia: câncer de mama**. Casa da Mama. Jundiaí, 2016. Disponível em:
<<http://www.casadamama.com/pagina.asp?codigo=30>>. Acesso em: 10 fev. 2016.

ORIGINLAB CORPORATION. **Origin® 2016: Graphing & Analysis**. Northampton: OriginLab, 2016.

PAIVA, Eduardo de. Princípios do cálculo de blindagem em radioterapia. Revista Brasileira de Ensino de Física, v. 36, n. 3, p. 1-5, set. 2014. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-11172014000300011>.
Acesso em: 6 mar. 2016.

PASTORELLO, B. F. Montagem e caracterização de um fantoma para utilização em radioterapia utilizando imagens convencionais por ressonância magnética e contraste por transferência de magnetização. 119p. 2006. Dissertação [Mestrado em Física Aplicada à Medicina e Biologia] - Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2006. Disponível em:
<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59135/tde-11092007-160124/publico/DissertacaoFinal_Bruno.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2016.

PURDY, J. A. Three dimensional physics and treatment planning. In: PEREZ, C. A.; BRADY, L. W. (eds.) **Principals and practice of radiation oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1998. p. 343-370.

RADIOTERAPIA MATER DEI. **Tratamentos:** Radioterapia Conformacional 3D. Disponível em: <<http://www.radioterapiamaterdei.com.br/tratamentos/radioterapia-conformacional-3d/>>. Acesso em: 10 fev. 2016.

ROMESTAING, P. *et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. **Journal of clinical oncology**, v. 15, n. 3, p. 969-8, 1997.

ROSENKRANZ, K. M. *et al.* Increased rates of long-term complications after MammoSite brachytherapy compared with whole breast radiation therapy. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 217, n. 3, p. 497-502, 2013.

RUANO-RAVINA, A.; CANTENO-MUÑOZ, P.; ERASO URIÉN, Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review. **Cancer Letters**, v. 313, n. 1, p. 15-25, 2011.

SARON, T. Reabilitação na Dor Oncológica. **A Dor Atual:** a dor relatada de maneira simples e didática. São Paulo: 19 mar. 2009. Disponível em: <<https://adoratual.wordpress.com/tag/cancer/>>. Acesso em: 10 fev. 2016.

SARRAZIN, D. *et al.* Conservative management of breast cancer. **The British journal of surgery**, v. 73, n. 8, p. 604-606, 1986.

SCHNITT, S. J., GUIDI, A. J. Pathology of invasive breast cancer. In: HARRIS, J. R. *et al.* **Diseases of Breast**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams e Wilkins, 2004. p. 393.

SHACKETT, P. *et al.* **Nuclear Medicine Technology:** Procedures and Quick Reference. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams e Wilkins, 2009.

SHAH, C. *et al.* The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. **Brachytherapy**, v. 12, n. 4, p. 267-277, 2013.

SKANDARAJAH, A. R. *et al.* The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. **Annals of surgical oncology**, v. 16, n. 3, p. 735-744, 2003.

SMIT, B. J. Could the eventual results of the NSABP* 39/RTOG** 0413 trial for partial breast irradiation (PBI) be improved by combining spherical applicators and whole breast irradiation? Radiobiology suggests it may. **European journal of gynaecological oncology**, v. 31, n. 3, p. 241-249, 2010.

START TRIALISTS' GROUP *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. **Lancet**, v. 371, n. 9618, p. 1098-1107, 2008.

STAUBESAND, J. Paredes Torácica e Abdominal. SOBOTTA, J. **Atlas de anatomia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. v. 2, p. 48-53.

STOTTER, A. T. *et al.* Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. **Cancer**, v. 64, n. 11, p. 2217-2225, 1989.

STREETER JÚNIOR, O. E. *et al.* MammoSite[®] radiation therapy system. **The breast**, published by Elsevier, 2003.

TAGHIAN, A. G.; POWELL, M. D. O papel da radioterapia no câncer primário de mama. In: JATOI, I. Clínicas cirúrgicas da América do Norte: condutas no câncer de mama. Madri: Harcourt, 1999. p. 881-912.

THE AUSTIN CENTER FOR RADIATION ONCOLOGY. Radiation Therapy IMRT/IGRT: Three Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D CRT). Austin: ACFRO, 2016. Disponível em: <<http://acfro.com/what-to-expect-during-your-treatment/radiation-therapy-imrtigrt-oncology-physical-therapy/>>. Acesso em: 3 Mar. 2016.

THOMPSON, L. D.; DIAS, H. G.; CAMPOS, .P. R. Dosimetry in brain tumor phantom at 15 MV 3D conformal radiation therapy. **Radiation Oncology**, v. 8, n. 1, p. 168, 2013.

TIDITO. Anatomia de la Mama y zonas de cáncer habituales. **Imagen Diagnóstica y Enfermería: Diagnóstico Clínico y Enfermería**. 31 jul. 2012. Disponível em: <<http://www.needgoo.com/anatomia-de-la-mama/>>. Acesso em: 18 fev. 2016.

TIMMERMAN, R. D. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 18, n. 4, p. 215-222, 2008.

TORRES, M. **Comunicação Pessoal**. Belo Horizonte, 2015.

TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. **Principles of Human Anatomy**. New York: John Wiley & Sons. Inc., 2012.

TOUBOUL, E. *et al.* Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 43, n. 1, p. 25-38, 1999.

TRINDADE, B. M. *et al.* Dosimetria comparativa de braquiterapia de próstata com sementes de I-125 e Pd-103 via SISCODES/MCNP. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 5, p. 267-272, 2012.

TRINDADE, B. M.; CAMPOS, T. P. R. Sistema computacional para dosimetria de nêutrons e fótons baseado em métodos estocásticos aplicado a radioterapia e radiologia. **Radiologia Brasileira**, v. 44, n. 2, p. 109-116, 2011.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Faculdade de Ciências Médicas. Departamento de Anatomia Patológica. **Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem: Fibroadenoma da mama - Lam. A. 150**. Campinas: FCM-UNICAMP, 2016.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA. **Partial Breast Irradiation (PBI)**. San Diego: UC San Diego, 2016. Disponível em: <<http://cancer.ucsd.edu/care-centers/radiation-oncology/procedures/Pages/pbi.aspx>>. Acesso em: 5 mar. 2016.

V. S. HOSPITAL. Department of Radiation Oncology. The Healing Touch. **Radiation Oncolog**. Disponível em: <<http://www.vshospitals.com/radiation-oncology.html>>. Acesso em: 10 fev. 2016.

VAN LIMBERGEN, E. Indications and technical aspects of brachytherapy in breast conserving treatment of breast cancer. **Cancer Radiothérapie**, v. 7, n. 2, p. 107-120, 2003.

WILLIAMS, J. R.; THWAITES, D. I. **Radiotherapy Physics in Practice**. Oxford: Oxford Medical Publications, 2000. 332 p.

YAMADA, A. M. *et al.* Edema bilateral das mamas secundário a obstrução da veia cava superior e trombose de veia subclávia. **Radiologia Brasileira**, v. 46, n. 4, 2013. Disponível em: <http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2435&idioma=Portugues>. Acesso em: 5 mar. 2016.