UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E
BIOLOGIA

JÉSSICA CAROLINE LIZAR

**Comparação dosimétrica 3D de tratamentos de câncer de mama com técnica
conformacional 3D usando filtros e com IMRT direto e inverso na presença do
movimento respiratório**

Ribeirão Preto - SP

2017

JÉSSICA CAROLINE LIZAR

Comparação dosimétrica 3D de tratamentos de câncer de mama com técnica conformacional 3D usando filtros e com IMRT direto e inverso na presença do movimento respiratório

Versão Corrigida

(Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação)

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia

Orientador: Prof. Dr. Juliana Fernandes Pavoni

Ribeirão Preto -SP
2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação
Departamento de Física
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo

Lizar, Jéssica Caroline

Comparação dosimétrica 3D de tratamentos de câncer de mama com técnica conformacional 3D usando filtros e com IMRT direto e inverso na presença do movimento respiratório. Ribeirão Preto, 2017.

83 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador: Pavoni, Juliana Fernandes.

1. Gel Magic-fMAGIC-f. 2. Dosimetria gel. 3. IMRT. 4. Radioterapia 3D conformacional. 5. Imagens por Ressonância Magnética Radioterapia de mama.

DEDICATÓRIA

Para minha mãe e meu pai, o apoio e amor imensurável de vocês são os elementos necessários para todas as minhas conquistas. Ao meu irmão por todas nossas risadas verdadeiras.

AGRADECIMENTOS

Aos meus parceiros de estudos, Daniel Balbin, João Uliana, Matheus Naves, Andre Pavanelli e Rodrigo Pena, sem a amizade, auxílio e paciência de vocês não seria possível trilhar essa nova etapa acadêmica.

Ao professor Garrido por sua amizade e sabedoria de vida compartilhada desde os tempos de graduação.

Aos melhores piores amigos, a família “Civil War”, a palavra família define exatamente o que sinto por cada um de vocês, obrigada por todos os momentos que passamos juntos.

Aos colegas, Julio Neto, Erick Rundo, Daiane Miron e Mehran Azimbagirad, por toda a “falta de respeito” que fortalece nossa amizade.

Ao parceiro, Matheus Silveira, por todo conhecimento, disponibilidade, e conversas de corredor, sou profundamente grata por todo o auxílio recebido.

Aos técnicos do serviço de ressonância do Hospital das Clinicas de Ribeirão Preto, por tornar os fins de semana reservados para pesquisa tão agradáveis, à Lilian Tomasela por todas as mensagens informativas, muito obrigada mesmo, à Thais Cerqueira e o Welton Silva pelo bom humor e flexibilidade, tornando possível realizar os protocolos de pesquisa. À Celia pelo carinho e a Luciana pela atenção dada nas adversidades.

Aos técnicos e professores do Departamento de Física e Matemática, obrigada por todo suporte e discussão de ideias.

Aos físicos Leandro, Fernanda e a dosimetrista Karina, pela prontidão em desenvolver pesquisas no ambiente clínico, sem vocês não seria possível a realização desse projeto.

À minha querida veterana/orientadora, Juliana Pavoni, por sua compreensão, atenção e cuidado para comigo e com o Erick, durante todas as dificuldades enfrentadas no decorrer do projeto.

Ao Centro de Radioterapia de São Carlos e o Hospital das Clinicas de Ribeirão Preto pelas irradiações realizadas.

À CAPES e FAPESP, pelo apoio financeiro.

“Eu tive muitas coisas que guardei em minhas mãos, e as perdi. Mas tudo o que eu guardei nas mãos de Deus, eu ainda possuo”

(Martin Luther King)

RESUMO

LIZAR, Jéssica Caroline. **Comparação dosimétrica 3D de tratamentos de câncer de mama com técnica conformacional 3D usando filtros e com IMRT direto e inverso na presença do movimento respiratório**. 2017. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A radioterapia externa pós-operatória em mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial é tido como um procedimento padrão, no entanto durante o planejamento para irradiação do volume alvo as possíveis incertezas dosimétricas introduzidas dado o movimento respiratório intrínseco da paciente são desconsideradas. Este estudo avalia não apenas a influência da respiração na distribuição tridimensional da dose, mas como essa distribuição se modifica dado a técnica radioterápica empregada para o tratamento. Três técnicas de planejamento foram analisadas: a radioterapia conformacional tridimensional (3D-RT) com filtros, a radioterapia com intensidade modulada (IMRT) usando planejamento direto e o IMRT inverso. A fim de simular o movimento de contração e expansão da caixa torácica, utilizou-se uma plataforma com amplitudes de oscilação pré-determinadas, sendo a frequência de oscilação provida por uma fonte de tensão variável. Para simular a mama usou-se objetos simuladores semiesféricos preenchidos com gel dosimétrico (*MAGIC-f*). Os planejamentos para cada técnica foram realizados sobre a mesma tomografia computadorizada (CT) do objeto simulador preenchido com água no modo estático. Foram produzidos três lotes de dosímetro gel para o projeto, cada lote foi irradiado com uma técnica radioterápica diferente, sendo que cada lote inclui cinco objetos simuladores e um conjunto de nove tubos de calibração preenchidos com gel *MAGIC-f*. O primeiro dos objetos simuladores é utilizado como referência, o segundo é irradiado no modo estático, os demais são irradiados em diferentes amplitudes, respectivamente: 0,34 cm, 0,88 cm e 1,22 cm. A informação volumétrica de dose foi obtida utilizando imagens por ressonância magnética nuclear (IRMN), para cada lote foram adquiridos IRMN com sequência *multi spin echo* e os mapas de relaxometria, que são associados à dose, foram extraídos em um *software* desenvolvido e aprimorado pelo nosso grupo de pesquisa. A comparação quantitativa dos mapas de relaxometria dos objetos simuladores em movimento em relação ao modo estático foi realizado pelo índice *gamma* tridimensional (3% / 3mm / 15% Threshold). Para o 3D-RT a porcentagem de pontos aprovados do objeto estático em relação ao oscilante na amplitude de 0,34 cm foi de 96,44%, para amplitude de 0,88 cm foi de 93,23% e para amplitude de 1,22 cm foi de 91,65%. Para o IMRT direto a porcentagem de pontos

aprovados do objeto estático em relação ao oscilante na amplitude de 0,34 cm foi de 98,42%, para amplitude de 0,88 cm foi de 95,66% e para amplitude de 1,22 cm foi de 94,31%. Para o IMRT inverso a porcentagem de pontos aprovados do objeto estático em relação ao oscilante na amplitude de 0,34 cm foi de 94,49%, para amplitude de 0,88 cm foi de 93,51% e para amplitude de 1,22 cm foi de 86,62%. A partir dos resultados, infere-se que a movimentação respiratória de baixa amplitude, para tratamentos de câncer de mama, não é um fator preocupante para a rotina clínica, porém o aumento da amplitude da oscilação aumenta a inomogeneidade de dose e pode afetar os parâmetros dosimétricos da cobertura do volume alvo em relação ao planejamento do tratamento. Observou-se em conjunto que a distribuição de dose se modifica claramente com a técnica em uso e no caso do IMRT inverso para amplitude de oscilação de 1,22 cm a aprovação no índice *gamma* foi menor que 90%.

Palavras-chave: Gel MAGIC-f. Dosimetria gel. IMRT. Radioterapia 3D conformacional. Radioterapia de mama.

ABSTRACT

LIZAR, Jéssica Caroline. **3D dosimetric comparison of breast cancer treatments with 3D conformational technique using filters and with direct and inverse IMRT in the presence of respiratory movement.** 2017. 83 f. Dissertation (Master of Science) – Faculty of Philosophy, Sciences and Literature of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

External postoperative radiotherapy in women diagnosed with early stage breast cancer is considered as a standard procedure, however during planning for target volume irradiation as possible dosimetric uncertainties reabsorption of the patient's intrinsic respiratory movement are disregarded. This study evaluates not only the influence of respiration on the three-dimensional distribution of the dose but how this distribution is modified due to the radiotherapy technique used for treatment. Three planning techniques were analyzed: three-dimensional conformational radiotherapy (3D-RT) with filters, intensity-modulated radiotherapy (IMRT) using direct planning and inverse IMRT. In order to simulate the movement of contraction and expansion of the chest wall, a platform with predetermined oscillation amplitudes was used, the oscillation frequency was provided by a variable voltage source. To simulate the breast, semi-spherical simulator objects filled with dosimetric gel (MAGIC-f) were used. The plannings for each technique were performed on the computerized tomography (CT) of the simulator object filled with water in static mode. Three batches of gel dosimeters were prepared for the project, each batch was irradiated with a different radiothermic technique and comprised five simulator objects and a set of nine calibration tubes filled with MAGIC-f gel. The first simulator objects is used as reference, the second is irradiated in the static mode, the others are irradiated using different amplitudes, respectively: 0,34 cm, 0,88 cm and 1,22 cm. Volumetric dose information was obtained using Nuclear Magnetic Resonance Imaging, each batch was scanned with a multi spin echo sequence and the dose-related relaxometry maps were extracted in a software developed and improved by our Group of research. The quantitative comparison of the relaxometry maps of the moving simulator objects with respect to the static mode was performed by the three-dimensional gamma index (3% / 3mm / 15% threshold). For the 3D-RT, the percentage of approved points of the static object with respect to the oscillator in the amplitude of 0.34 cm was 96.44%, for amplitude of 0.88 cm was 93.23% and for amplitude of 1.22 cm was 91.65%. For the direct IMRT the percentage of approved points of the static object in relation to the oscillator in the amplitude of 0.34 cm was

98.42%, for amplitude of 0.88 cm was 95.66% and for amplitude of 1.22 cm was 94.31%. For the inverse IMRT, the percentage of approved points of the static object in relation to the oscillator in the amplitude of 0.34 cm was 94.49%, for amplitude of 0.88 cm was 93.51% and for amplitude of 1.22 cm was 86.62%. From the results, it is inferred that a low-amplitude respiratory movement, for breast cancer treatments, is not a worrying factor for clinical routine, however, increasing the amplitude of the oscillation increases the inhomogeneity of the dose and this affects the dosimetry parameters of the target volume coverage. It was observed that the dose distribution changes with the technique in use and in the case of the inverse IMRT for amplitude of oscillation of 1.22 cm, less than 90% of points were approved in the gamma index evaluation.

Keywords: MAGIC-f gel. Gel Dosimetry. IMRT. Conformational three-dimensional radiotherapy. Breast cancer radiotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação das imagens de CT da respiração livre (direita) com o CT ao fim da inspiração (esquerda) para um dado paciente. As linhas de contorno da pele para a respiração livre (direita) foram sobrepostas sobre o CT da imagem ao fim da inspiração (esquerda).	21
Figura 2 – Exemplo de posicionamento em decúbito dorsal horizontal (DDH), fazendo uso de uma rampa de mama para facilitar imobilização no tratamento radioterápico do câncer de mama.	23
Figura 3 – Bloco de transmissão (esquerda) e MLC (direita).	25
Figura 4 - Exemplo de um planejamento FiF de mama com um subcampo diminuindo a dose em pulmão e demais campos homogeneizando a dose em incrementos de 5%	26
Figura 5 – Comportamento da magnetização em uma SE. A) Magnetização longitudinal (M_z) antes do pulso de RF. B) Pulso de RF de 90° transferindo M_z para o eixo x. C) Defasagem da magnetização transversal (M_{xy}). D) Pulso de 180° girando a magnetização ao longo do plano x. E) Reorientação e realinhamento dos spins. F) Produção do eco (sinal).	32
Figura 6 – Reconstrução dos mapas de R2 e dose, utilizando a sequência <i>multi spin echo</i> (MSE).	33
Figura 7- Representação do conceito teórico para o método de avaliação <i>gamma</i>	35
Figura 8 - Lote de gel <i>Magic-f</i> sobre o agitador magnético com aquecimento	37
Figura 9- Dimensões do tubo de calibração.	38
Figura 10 - Dimensões do objeto simulador de mama	38
Figura 11 – A) Representação da plataforma. B) <i>Setup</i> experimental: conjunto plataforma, fonte de tensão e objeto simulador	39
Figura 12 - tomógrafo <i>Philips Brilliance Big Bore</i> do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP).	40
Figura 13 - A) Identificação do isocentro com laser. B) Imagem do isocentro do CT marcado pelos bibs. C) Objetos simuladores do lote com isocentro identificado.	40
Figura 14 – Objeto simulador posicionado no isocentro sobre a plataforma oscilatória para ser irradiado no <i>Unique-Varian/6MV</i>	41
Figura 15 - Planejamento do objeto simulador de mama utilizando a técnica de radioterapia tridimensional conformacional (3D-RT), realizada no centro radioterápico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP).	42

Figura 16 - Planejamento do objeto simulador de mama utilizando a técnica de radioterapia de intensidade modulada direta (IMRT-FiF), realizada no centro radioterápico da Santa Casa de São Carlos.	43
Figura 17 - Planejamento do objeto simulador de mama utilizando a técnica de radioterapia de intensidade modulada inversa (IMRT), realizada no centro radioterápico da Santa Casa de São Carlos.	43
Figura 18 – Calibração pelo método curva Dose-R2: irradiação de vários tubos com doses conhecidas, utilizando um feixe único.	44
Figura 19 – A) Tomógrafo de ressonância magnética Philips Achieva 3T do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. B) Bobina de cabeça de 32 canais contendo a base de acrílico no seu interior. C) Base de acrílico nivelando o fundo arredondado da bobina.	45
Figura 20 – <i>Software</i> desenvolvido pelo grupo para o cálculo dos mapas de relaxometria (R2). Imagem do corte axial dos tubos de calibração.	47
Figura 21 – A) Dose de irradiação de cada tubo de calibração; B) Método de calibração Dose-R2.....	48
Figura 22 - <i>Software</i> desenvolvido pelo grupo para o cálculo dos mapas de relaxometria (R2). Imagem do corte axial do objeto simulador irradiado no isocentro.	49
Figura 23 - A) Imagem da ROI detectada pelo filtro <i>sobel</i> do isocentro da razão da IRMN do objeto simulador irradiado pela referência. B) Linearização da intensidade do sinal em função de TE, de acordo com a equação XX.....	50
Figura 24 – A) Mapa de R2 com ruído. B) Mapa de R2 sem ruído e normalizado.	50
Figura 25 – A). Exemplo de uma fatia da análise <i>Gamma</i> 3D (3% / 3 mm). B) Uso do <i>map color</i> personalizado, onde as regiões coloridas indicam os pontos reprovados,.....	51
Figura 26 - Curva de calibração pelo método Dose-R2.	52
Figura 27 - A) Bolha de ar no canto inferior esquerdo na IMRN do objeto simulador. B) Mapa de R2 mostrando a inibição da resposta do dosímetro à radiação devido à difusão do oxigênio.	54
Figura 28 - A) Exemplo de um corte da máscara referente ao objeto no modo estático. B) Máscara do objeto em movimento referente ao mesmo corte de (A). C) Sobreposição das máscaras. D) Máscara resultante da intersecção.	55
Figura 29 - A) Fatia da matriz de R2 do objeto simulador irradiado estático, considerando apenas a região de intersecção. B) Fatia da matriz de R2 do objeto simulador	

irradiado em movimento, considerando apenas a região de intersecção. As regiões destacadas em branco indicam a inibição da resposta pela difusão do oxigênio. ...55

Figura 30 – A) Fatia da matriz de R2 do objeto simulador irradiado estático, considerando apenas a região de intersecção, removendo a faixa de inibição. B) Fatia da matriz de R2 do objeto simulador irradiado em movimento, considerando apenas a região de intersecção, removendo a faixa de inibição.....56

Figura 31 – Técnica de radioterapia utilizada: 3D-RT. Mapas de R2 do objeto simulador, normalizados pelo máximo valor da matriz tridimensional de R2. A) Objeto simulador irradiado no modo estático (parado). B) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,34 cm (posição 1, sigla: pos1). C) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,88 cm (posição 2, sigla: pos2). D) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 1,22 cm (posição 3, sigla: pos3)..57

Figura 32 - Técnica de radioterapia utilizada: IMRT (FiF). Mapas de relaxometria do objeto simulador, normalizados pelo máximo valor da matriz tridimensional de R2. A) Objeto simulador irradiado no modo estático (parado). B) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,34 cm (posição 1, sigla: pos1). C) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,88 cm (posição 2, sigla: pos2). D) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 1,22 cm (posição 3, sigla: pos3).58

Figura 33 - Técnica de radioterapia utilizada: IMRT. Mapas de relaxometria do objeto simulador, normalizados pelo máximo valor da matriz tridimensional de R2. A) Objeto simulador irradiado no modo estático (parado). B) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,34 cm (posição 1, sigla: pos1). C) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,88 cm (posição 2, sigla: pos2). D) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 1,22 cm (posição 3, sigla: pos3).59

Figura 34- Técnica de radioterapia utilizada: 3D-RT. Mapa de distribuição do índice *gamma* corte a corte e seu respectivo histograma de frequência de pixels pelo índice *gamma*. A) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,34 cm e seu respectivo histograma. B) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,88 cm e seu respectivo histograma. C) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 1,22 cm e seu respectivo histograma.61

- Figura 35 - Técnica de radioterapia utilizada: FiF. Mapa de distribuição do índice *gamma* corte a corte e seu respectivo histograma de frequência de pixels pelo índice *gamma*. A) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,34 cm e seu respectivo histograma. B) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,88 cm e seu respectivo histograma. C) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 1,22 cm e seu respectivo histograma.62
- Figura 36 - Técnica de radioterapia utilizada: IMRT. Mapa de distribuição do índice *gamma* corte a corte e seu respectivo histograma de frequência de pixels pelo índice *gamma*. A) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,34 cm e seu respectivo histograma. B) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,88 cm e seu respectivo histograma. C) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 1,22 cm e seu respectivo histograma. O retângulo branco indica a posição 38.63
- Figura 37 - Gráfico da porcentagem de pontos aprovados para o índice *gamma* em relação à cada fatia analisa no volume. A pos1 refere-se ao *gamma* do objeto em movimento com amplitude de 0,34 cm em relação ao estático, pos2 a amplitude de 0,88 cm em relação ao estático e a pos3 a amplitude de 1,22 cm em relação ao estático. A) Análise *gamma* dos objetos simuladores irradiados com a técnica 3D-RT. B) Análise *gamma* dos objetos simuladores irradiados com a técnica FiF. C) Análise *gamma* dos objetos simuladores irradiados com a técnica IMRT.....64
- Figura 38 - Modulação do feixe de radiação utilizando MLC para o FiF, com o *gantry* a 90°. A) Irradiação de campo aberto. B) Subcampo 1. C) Subcampo 2.....66
- Figura 39 – Técnica utilizada: IMRT. Curvas de isodose para os mapas de R2 normalizados. A) Parado: objeto simulador irradiado no modo estático. B) Posição 1: objeto simulador irradiado com amplitude de 0,34 cm. C) Posição 2: objeto simulador irradiado com amplitude de 0,88 cm. D) Posição 3: objeto simulador irradiado com amplitude de 1,22 cm.67
- Figura 40 – Perfil de dose do corte axial do objeto simulador (isocentro) na direção anteroposterior. Parado: Objeto simulador irradiado no modo estático (parado). Pos1: Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,34 cm. Pos2: oscilando na amplitude de 0,388 cm. Pos3: oscilando na amplitude de 1,22 cm A) 3D-RT. B) FiF. C) IMRT68

Figura 41 – Comportamento da diferença percentual de dose em função da amplitude do movimento respiratório para as técnicas utilizadas nesse projeto (3D-RT, FiF e IMRT). A) Ajuste linear dos dados. B) Melhor ajuste para cada técnica.....69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição em massa do gel MAGIC-f	36
Tabela 2 – Descrição dos planejamentos.....	42
Tabela 3 – Solução para diminuir artefatos de diferença de susceptibilidade magnética, com seus reagentes em porcentagem em massa.	46
Tabela 4 - Sensibilidade e linearidade da calibração dos géis produzidos.	52
Tabela 5 – Resolução de dose do dosímetro gel, para cada lote produzido.	53
Tabela 6 – Porcentagem de aprovação com o índice <i>gamma</i> para os objetos simuladores irradiados com três diferentes técnicas de radioterapia. Parado: modo estático, amplitude 1: oscilação de 0,34 cm, amplitude 2: oscilação de 0,88 cm e amplitude 3: oscilação de 1,22 cm.....	65
Tabela 7 – Valor máximo da matriz <i>gamma</i> para as análises das três diferentes técnicas de radioterapia. Parado: modo estático, amplitude 1: oscilação de 0,34 cm, amplitude 2: oscilação de 0,88 cm e amplitude 3: oscilação de 1,22 cm.	65
Tabela 8 – Parâmetros do ajuste linear da diferença percentual de dose em função da amplitude respiratória, para três diferentes técnicas (3D-RT, FiF e IMRT) e valores do coeficiente de Pearson da literatura (Cao <i>et al</i> (14)).	70

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D-RT	Radioterapia conformacional tridimensional.
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada, do inglês <i>Intensity modulated radiotherapy</i> .
PTV	Volume alvo de planejamento, do inglês <i>Planning Target Volume</i> .
CT	Tomografia computadorizada
CTV	Volume clinico alvo, do inglês <i>Clinical Target Volume</i> .
2D-RT	Radioterapia convencional
FiF	<i>Field in Field</i> .
OAR	Órgãos de risco, do inglês <i>Organs at Risk</i> .
AL	Acelerador linear
MLC	Colimador multifolhas, do inglês <i>Multileaf Collimator</i> .
DVH	Histograma dose-volume, do inglês <i>Dose-Volume Histogram</i> .
TLD	Dosímetro termoluminescente, do inglês <i>thermoluminescent dosimeter</i> .
BANG	<i>Bis Acrylamide Nitrous Oxide Gel</i> .
PAG	<i>Polymer Acrylamide Gelatine</i> .
nPAG	<i>Normoxic Polymer Acrylamide Gelatine</i> .
MAGIC	<i>Methacrylic and Ascorbic Acid in Gelatin Initiated by Copper</i> .
nMAG	<i>Normoxic Methacrylic Acid</i> .
T1	Tempo de relaxação longitudinal ou spin-rede.
T2	Tempo de relaxação transversal ou spin-spin.
R1	Taxa de relaxação spin-rede $\left(R1 = \frac{1}{T1}\right)$.
R2	Taxa de relaxação spin-spin $\left(R2 = \frac{1}{T2}\right)$.
SE	Sequencia <i>spin echo</i> .
MSE	Sequência <i>multi spin echo</i> .
SSE	Sequencia <i>single spin echo</i> .
SNR	Relação Sinal Ruído, do inglês <i>Noise Signal Ratio</i> .
RF	Radiofrequência.
M _Z	Magnetização longitudinal.
M _{XY}	Magnetização transversal.
TE	Tempo ao eco.
TR	Tempo de repetição.

DD	Critério de aceitação.
DTA	Distância de concordância.
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine.</i>
MV	<u>Megavoltagem.</u>
DF	<u>Departamento de Física.</u>
FFCLRP	Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto.
FOV	<i>Field of View.</i>
ROI	<i>Region of Interest.</i>
SSD	<i>Spurce Skin Distance</i>
IC3Dose	<i>International Conference on 3D Radiation Dosimetry.</i>
3D	Tridimensional.
2D	Bidimensional.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xv
LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xvi
Capítulo 1 – Introdução	20
1.1 - <i>Considerações iniciais</i>	20
1.2 – <i>Objetivos</i>	22
Capítulo 2 – Radioterapia de mama	23
Capítulo 3 - Dosimetria Gel	28
3.1 - <i>Fundamentos dos géis poliméricos</i>	28
3.2 - <i>Dosímetro gel MAGIC-f</i>	30
3.3 - <i>Imagens por ressonância magnética nuclear</i>	31
3.3.1 – <i>Comparação entre as distribuições de dose: Análise Gamma</i>	34
Capítulo 4 – Materiais e Métodos	36
4.1 - <i>Preparo do gel Magic-f</i>	36
4.2 - <i>Acondicionamento do gel</i>	37
4.2.1 - <i>Recipientes usados para calibração</i>	37
4.2.2 - <i>Recipientes usados para simular tratamento</i>	38
4.2.3 – <i>Simulação do efeito respiratório</i>	38
4.3 – <i>Planejamentos e Irradiações</i>	39
4.3.1 - <i>Curvas de calibração</i>	44

<i>4.4 - Aquisição das IRMN</i>	44
4.4.1 - Leitura de calibração	45
4.4.2 - Leitura do objeto simulador.....	46
<i>4.5 - Análise das IRMN</i>	46
4.5.1 - Tubos de calibração	46
4.5.1.1 – Resolução de dose.....	48
4.5.2. – Objeto simulador.....	49
Capítulo 5 – Resultados e Discussões	52
<i>5.1 - Curvas de calibração do gel</i>	52
<i>5.2 - Planejamentos</i>	53
5.2 .1- Mapas de R2	57
5.2.2- Comparação das distribuições de dose	60
5.2.3 – Discussão dos dados	64
5.2.4 – Comparação com a literatura	68
5.2.5 – Considerações finais	70
Capítulo 6 - Conclusões	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
ANEXO A	79

Capítulo 1 – Introdução

1.1 - Considerações iniciais

O câncer é umas das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, com aproximadamente 8,2 milhões de mortes em 2012. (1) Para o ano de 2016 estimou-se cerca de 57.960 novos casos de câncer de mama no Brasil, sendo que o índice de mortalidade entre as mulheres com câncer de mama independe do grau de desenvolvimento do país. (2)

O tratamento padrão para o câncer de mama em estágio inicial deve-se a combinação da cirurgia conservadora e radioterapia pós-operatória. (3) Tradicionalmente esse tipo de tumor é irradiado utilizando uma técnica convencional, a radioterapia conformacional tridimensional (3D-RT) que consiste em campos tangentes opostos com a possibilidade de uso de filtros físicos para homogeneizar a dose. (4)

Com o avanço das técnicas radioterápicas, o câncer de mama pode ser tratado com a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), que faz uso de feixes de radiação com intensidade não uniformes que conformam a radiação entregue de acordo o formato do volume alvo, permitindo uma melhor cobertura e maior homogeneidade da dose quando comparada com 3D-RT. Outro fator importante deve-se que mamas tratadas com IMRT tem uma diminuição significativa de dose nos órgãos adjacentes, como a mama contralateral, coração e pulmões. (5; 6; 7)

No entanto, durante o planejamento para a irradiação do volume alvo, o movimento respiratório é negligenciado, descartando as possíveis incertezas associadas à dose devido a esse efeito. (8; 9) A taxa respiratória média para adultos em repouso está entre 12 a 18 respirações por minuto (10) e o movimento em órgãos induzido pela respiração pode introduzir erros significativos no planejamento de radioterápico e no próprio tratamento (11).

Na literatura, existem diversos estudos que analisam a influência da respiração para tratamentos de câncer de mama. Em 1997, Chen *et al* (12) observou com uso Imagens por Ressonância Magnética Nuclear (IRMN) da mama esquerda que controles inspiratórios simples reduziam significativamente o volume cardíaco na porção a ser irradiada e esse controle poderia evitar a toxicidade cardíaca a longo prazo nos sobreviventes. Em 2003, George *et al* (13), para tratamentos de mama com IMRT, utilizando um sistema de rastreamento com câmera filmadora com proposito de determinar as novas margens do CTV (*Clinical Target Volume*), detectou que o movimento devido a respiração intrafração aumentava a heterogeneidade de dose, tanto para

o PTV (*Planning Target Volume*) como para o coração e o pulmão. Nos últimos anos, análises comparativas entre diferentes técnicas de controle respiratório em relação a respiração livre, para tratamentos de câncer de mama, mostraram que o *gating* diminui a dose recebida pelos órgãos de risco evitando complicações tardias (8).

Em um estudo *in vivo* realizado em 2008, pelo Cao *et al* (14), pacientes com câncer de mama em estágio inicial tiveram a pele demarcada com material radiopaco a fim de analisar a amplitude de deslocamento das mamas em função da respiração na aquisição da tomografia computadorizada (CT) de raios-x, observou-se que ao fim da inspiração o deslocamento na direção anteroposterior foi 1,8 cm, sendo a amplitude média de 8 mm (figura 1). Pacientes com deslocamentos acima de 0,6 cm apresentaram uma diferença da cobertura do CTV no $V_{100\%}$ da respiração livre em relação ao fim da inspiração na ordem de 10%.

Figura 1 – Comparação das imagens de CT da respiração livre (direita) com o CT ao fim da inspiração (esquerda) para um dado paciente. As linhas de contorno da pele para a respiração livre (direita) foram sobrepostas sobre o CT da imagem ao fim da inspiração (esquerda).

Fonte: CAO et al. Calculation and prediction of the effect of respiratory motion on whole breast radiation therapy dose distributions. Medical Dosimetry, Vol. 34, No. 2, pp. 126-132, 2009

No levantamento de estudos com objetos simuladores de mama sob a influência respiratória, Liu *et al* (15) verificou a distribuição de dose com a dosimetria bidimensional, onde filmes radiográficos foram inseridos em um objeto simulador antropomórfico de poliestireno, utilizando a técnica IMRT e um *bolus* virtual. O objeto simulador de mama apresentou pontos quentes na região anterior quando submetidos ao movimento unidimensional anteroposterior. A fim de complementar os estudos de Liu *et al*, Menon *et al* (8) avaliou a distribuição de dose, posicionando filmes radiocrômicos nos planos sagital e axial, para três

diferentes técnicas de IMRT (*forward-planned, surface-compensated and hybrid intensity-modulated radiation therapy*) e para a radioterapia convencional bidimensional (2D-RT). Os resultados demonstraram que o movimento respiratório alterou a distribuição da dose mais para os planos IMRT do que para o 2D-RT, porém o autor atribui a maior contribuição para as diferenças de dose medida (ordem <4%) entre as imagens estáticas e oscilantes, devido às incertezas e limitações da instalação experimental e da dosimetria filme.

A falta de estudos que fizessem uso da dosimetria tridimensional, a fim de avaliar o gradiente da inhomogeneidade de dose inserida pela respiração, foi a principal motivação desse projeto. Para isso utilizou-se o dosímetro gel polimérico (*MAGIC-f*) (16) que se destaca, dentre vários fatores, pela sua alta resolução espacial, sua equivalência com o tecido, possibilidade de desenvolvimento de objetos simuladores antropomórficos e independência angular com a radiação incidente (17).

1.2 – Objetivos

Neste trabalho aplicou-se a dosimetria gel, a fim de avaliar a interferência do movimento respiratório na distribuição de dose entregue ao tumor em tratamentos câncer de mama (técnica conformacional 3D-RT, o IMRT direto ou *Field in Field* (FiF) e o IMRT inverso). Para isso, utilizaremos objetos simuladores de mama preenchidos com gel *MAGIC-f* oscilando durante a irradiação com diferentes amplitudes e simulando o movimento respiratório.

Capítulo 2 – Radioterapia de mama

O câncer de mama é foco deste projeto, por ser uma das causas mais frequentes de morte por câncer em mulheres (1), seu prognóstico depende do estadiamento (extensão da doença) e as características do tumor (18). O câncer de mama, em geral, é tratado com dois ou mais métodos adjuntos, sendo eles a cirurgia, radioterapia, quimioterapia e a hormonioterapia. No tratamento com cirurgia pode ocorrer a retirada completa da mama (mastectomia) ou a retirada do tumor circundado por margens de tecido sadio (quadrantectomia ou tumorectomia), com ou sem a dissecação de linfonodos da axila. A radioterapia curativa é quase sempre combinada com a cirurgia, sendo que o tratamento padrão para tumores de mama em estágio inicial deve-se a combinação da cirurgia conservadora, após tumorectomia, com radioterapia pós-operatória. Esse tipo de tratamento foca em um melhor controle local, sobrevida e uma mama cosmeticamente aceitável. Nos tratamentos conservadores, a mama residual é completamente irradiada e a paciente deve ficar em uma posição confortável, porem imobilizada a fim de garantir a reprodutibilidade diária dos campos tratados. Durante a irradiação a paciente deve estar posicionada em decúbito dorsal horizontal (DDH), com o rosto virado para o lado oposto da mama a ser irradiada, e o braço referente a mama tratada, deve estar aberto no mínimo a 90° acima da cabeça, como exemplificado na figura 2 (19; 20).

Figura 2 – Exemplo de posicionamento em decúbito dorsal horizontal (DDH), fazendo uso de uma rampa de mama para facilitar imobilização no tratamento radioterápico do câncer de mama.

Fonte: *Print screen* da reconstrução de imagens de CT no formato *DICOM* (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), utilizando o *software 3DSlicer®*. Imagens disponibilizadas na internet com aprovação do paciente para estudo (2015).

Os fatores essenciais para o sucesso de tratamentos radioterápicos a longo prazo, devem-se principalmente ao fracionamento de dose total e a técnica de irradiação aplicada (20). O fracionamento é importante, pois permite a recuperação do tecido normal dos danos subletais entre frações separadas por um intervalo de tempo. Entende-se por dano subletal quando não ocorre morte celular, devido a irradiação, permitindo o reparo e sobrevivência celular. Para tratamentos de câncer de mama, o fracionamento de dose convencional é de 1,8 a 2 Gy/dia durante 5 dias na semana, como uma dose total de 4,500 a 5000 cGy (20) na mama toda, que pode ser seguida por um reforço no leito tumoral. No entanto, pode-se tratar a mama com doses hipofracionadas (acima de 2 Gy/dia), sem aumento da toxicidade acelerando o tratamento. É importante salientar que as regiões de altas doses da mama residual quando tratadas com o hipofracionamento estão sujeitas a efeitos severos adversos, como dermatites e fibroses, por isso faz-se necessário a garantia de uma distribuição de dose homogênea, a fim de minimizar os pontos quentes (21).

Para esse estudo, trabalhamos com a técnica conformacional 3D-RT, o IMRT direto (FIF) e o IMRT inverso. A técnica radioterápica padrão empregada nas rotinas clínicas, é a 3D-RT, pois as doses que os órgãos de risco (OARs) são submetidos durante o tratamento raramente excedem os valores estipulados pelo ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) (19). No entanto a irradiação de mama completa frequentemente proporciona toxicidades agudas a longo prazo para o paciente, como dor, desconforto e dureza da mama, essas toxicidades observadas devem-se primordialmente à inhomogeneidade de dose durante o tratamento (pontos quentes). Com o avanço tecnológico dos aceleradores lineares (AL) e o surgimento dos colimadores multifolhas (*multileaf collimator* – MLC), tornou-se possível uma melhor modulação do feixe de radiação, introduzindo novas técnicas radioterápicas, como o IMRT. A modulação do feixe permite uma melhor conformação da dose na mama reduzindo significativamente a toxicidade em relação aos efeitos gerados pela técnica 3D-RT. Como a morbidade e mortalidade dos pacientes são dependentes da técnica radioterápica utilizada e da dose, faz-se necessário um estudo mais aprofundado sobre as diferenças e vantagens de cada tratamento.

Com o avanço tecnológico dos *hardwares* e *softwares* no sistema de planejamento, os tratamentos radioterápicos passaram a ser conformados tridimensionalmente. No 3D-RT de mama, imagens tridimensionais do paciente são adquiridas por CT ou ressonância magnética nuclear (RMN), o contorno torácico do paciente é delimitado, incluindo a mama e os OARs, como coração, pulmão ipsilateral e mama contralateral. A distribuição de dose volumétrica é

calculada em toda região irradiada e a estimativa de dose que cada órgão recebe durante o tratamento é representada graficamente por um histograma dose-volume (DVH). O DVH é uma ferramenta auxilia no estudo da homogeneidade do tratamento, sendo o valor da dose entregue aos OARs, o limiar da aprovação do tratamento (20; 22). No 3D-RT dois feixes tangentes paralelo opostos, garantem a melhor cobertura possível da mama, minimizando a dose nos OARs. Filtros físicos ou virtuais são adicionados em cada campo de radiação, a fim de promover uma melhor homogeneidade da dose no PTV, de acordo com a espessura da mama tratada, portanto a intensidade de radiação é a mesma dentro de cada feixe de tratamento, tanto para o PTV como para os OARs incluídos no volume alvo do tratamento (23). A irradiação de mama completa frequentemente leva a toxicidade aguda e tardia dos tecidos, resultando em dor, desconforto, descamação e dureza da mama (24; 25).

O aperfeiçoamento da técnica 3D-RT, tornou possível a modulação da intensidade dos feixes de irradiação (IMRT), onde a segmentação dos campos em diversos subcampos, devido ao MLC ou aos blocos de transmissão (figura 3), assim como o movimento do *gantry*, permitem a deposição de dose não uniforme dentro do PTV. Como o IMRT apresenta a melhor cobertura de dose na mama, quando comparada em relação a técnica 3D-RT apresenta menos toxicidade e melhor morbidade dos pacientes.

Figura 3 – Bloco de transmissão (esquerda) e MLC (direita).

Fonte: edisciplinas.usp.br – Radioterapia (59190149), docente: Juliana Pavoni (2017).

O planejamento de IMRT direto, FiF para tratamentos de câncer de mama, é feito com dois feixes de radiação tangenciais à parede torácica, com pesos iguais e abertos (sem filtros ou blocos). Regiões com dose não uniforme são identificadas e bloqueadas usando o MLC em subcampos que compensam a diferença de dose da inhomogeneidade bloqueada, esse processo

geralmente é feito em incrementos de dose de 2 a 5%. Embora não usado neste trabalho, pode-se usar um subcampo também para minimizar exposição desnecessária do tecido pulmonar. Um exemplo do campo principal e dos subcampos usados em um planejamento FiF é apresentado na figura 4. Com isso, diferentemente dos feixes convencionais que geram distribuições de dose não homogêneas na mama, sobretudo nas regiões de menor espessura, o FiF permite a homogeneização da dose.

No planejamento inverso, IMRT, há uma liberdade para a escolha dos ângulos do feixe e estes, devem inicialmente ser fornecidos ao sistema de planejamento. Em seguida, todos os limites de dose aos OARs e as doses desejadas ao PTV devem ser incluídos para que o planejamento inverso com a otimização automática seja iniciado. Interativamente é possível alterar as informações em busca do melhor DVH para o planejamento. Uma vez aceito o planejamento obtido, inicia-se o processo de sequenciamento das lâminas que, no caso do IMRT *sliding window* usado neste trabalho, é responsável pela determinação dos movimentos das lâminas, para entrega das doses planejadas à paciente. Em seguida, finaliza-se o processo com um novo cálculo da distribuição de dose usando agora, as fluências reais resultantes do sequenciamento das lâminas. (22; 26).

Figura 4 - Exemplo de um planejamento FiF de mama com um subcampo diminuindo a dose em pulmão e demais campos homogeneizando a dose em incrementos de 5%

Fonte: CZERMINSKA, M; LYATSKAYA. Improving Homogeneity in Breast Radioterapy Plans.
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. PowerPoint Presentation.

Ao comparar as técnicas de modulação do feixe, sabe-se que os feixes tangenciais do FiF poupam melhor os OARs e homogeneízam melhor a dose, porém a conformidade do feixe é mais limitada. Os múltiplos campos utilizados pelo IMRT, em diferentes angulações permite uma melhor conformidade da dose, ou seja, possui um gradiente de dose elevado, porém aumenta a dose recebida pelos OARs (27).

Capítulo 3 - Dosimetria Gel

Com o avanço das técnicas de tratamento radioterápico tridimensionais, devido a evolução tecnológica e ao desenvolvimento de hardwares com algoritmos de cálculo complexos, a modulação dos feixes de radiação com a conformação espacial das distribuições de doses tornou-se uma prática na clínica (28). No entanto, as complexas distribuições de dose usadas necessitam de um rigoroso controle de qualidade desde o comissionamento das tecnologias, até a sua aplicação nos pacientes (29). A validação dosimétrica dos planejamentos ficou mais desafiadora, abrindo espaço para a aplicação da dosimetria gel, a fim de avaliar a distribuição tridimensional da dose (30), pois na rotina clínica utiliza-se basicamente a dosimetria pontual e bidimensional, como as câmeras de ionização, TLDs, filmes radiocrômicos, arranjos de detectores 2D, entre outros.

A dosimetria gel polimérica tem por característica principal o registro tridimensional da dose, o que é um diferencial na detecção de pequenas variações no gradiente de dose produzido atualmente. A informação de dose do gel irradiado pode ser obtida utilizando diferentes técnicas tridimensionais de imagem, sendo que cada técnica detecta a alteração um parâmetro físico diferente na imagem do gel, devido à polimerização. As técnicas mais utilizadas são as imagens por ressonância magnética nuclear (IRMN), o CT-ótico e o CT, sendo as IRMN conhecida como padrão ouro (*gold standard*) por possuir mais estudos em dosimetria gel. Nas IMRN o parâmetro de contraste que se altera devido a polimerização do gel é a relaxometria. No CT-ótico as regiões polimerizadas tornam-se mais opacas, o que altera a absorção da luz. Para a CT de raios-x a polimerização altera o coeficiente de absorção que está ligado com a variação da densidade de massa e provoca alteração no valor Hounsfield/Gy do CT. A ultrassonografia por imagem, também pode ser utilizada como uma ferramenta para avaliação das distribuições de dose, pois as alterações que ocorrem na viscosidade e densidade do gel devido à polimerização do gel, resultam na alteração da velocidade do som (31).

3.1 - Fundamentos dos géis poliméricos

Géis poliméricos consistem basicamente em uma matriz hidro gel no qual os monômeros encontram-se suspensos. Quando a matriz gelatinosa que é constituída por água na ordem de 90% sofre irradiação, radicais altamente reativos e íons são liberados devido a radiólise da água, processo sintetizado na equação 1 que ocorre com uma taxa de dissociação

proporcional à dose absorvida (k_d). Os principais radicais ($R^\bullet$) produzidos são os elétrons aquosos, o radical *hidroxila* ($OH^\bullet$) e o íon *hidrônio* (H_3O^+), sendo que eles desencadeiam o processo de polimerização ao reagirem com os monômeros suspensos na matriz do gel (32).

O início da polimerização, que ocorre com a formação do monômero radical com uma taxa de reação (k_I) é descrito pela equação 2, neste processo ocorre a ligação do radical a um dos elétrons da dupla ligação presente no monômero (M). No início como não há polimerização, portanto, o valor de n é um, mas à medida que a cadeia de monômeros cresce, n torna-se maior que um. Quando monômeros *crosslinking* (monômeros com duas ligações duplas) estão presentes no gel, os radicais podem reagir com eles produzindo radicais monoméricos com duas ligações reativas e assim dar origem a um polímero com mais ligações. A propagação da reação de polimerização ocorre pela ligação do monômero radical a outros monômeros ($m=1$) ou polímeros ($m>1$) presentes na amostra (equação 3) e possui uma taxa de reação determinada por k_p . Tanto k_I , quanto k_p são funções do número de monômeros n e m .

O término da reação de polimerização é dado quando dois radicais se combinam, gerando um polímero estável; por desproporcionamento, processo de transferência do hidrogênio do radical para um segundo radical, gerando dois polímeros estáveis, ou também pela transferência do radical para outra molécula. O resultando final é um polímero de tamanho $m+n$.

Um fator adicional que pode encerrar a formação da cadeia polimérica e que não está relacionado à polimerização, é a presença de radicais-peróxidos que são criados na presença do oxigênio na matriz gelatinosa. Os radicais-peróxido reagem com os demais radicais resultando na terminalização da polimerização, suprimindo o crescimento das cadeias poliméricas e inibindo a polimerização. Para evitar a influência deste efeito na dosimetria, deve-se remover o oxigênio da amostra do dosímetro, submetendo a solução gel à gases inertes durante seu preparo, processo usado nos géis chamados de hipóxicos, ou adicionando um antioxidante na formulação do dosímetro químico, processo usado nos géis chamados de normóxicos.

Diversas formulações de dosímetros géis poliméricos foram desenvolvidas, no entanto, existem duas principais classes desses dosímetros de acordo com o tipo do monômero que as

constituem. A primeira delas é a dos géis baseados em acrilamida, denominados inicialmente de BANG® (*Bis Acrylamide Nitrous Oxide Gel*) (33) e posteriormente de PAG (*Polymer Acrylamide Gelatine*) (34) e nPAG (*Normoxic Polymer Acrylamide Gelatine*) (35). A outra classe é a do gel baseado em ácido metacrílico o primeiro destes géis, denominado MAGIC que marcou um avanço na dosimetria gel, pois sua inovação permitiu a fabricação do gel em ambientes na presença de oxigênio, devido ao antioxidante em sua formulação (17). Estudos mais recentes substituíram o agente antioxidante do gel MAGIC (*Methacrylic and Ascorbic Acid in Gelatin Initiated by Copper*) por antioxidantes mais potentes, estes géis são chamados na literatura de nMAG (36). Embora os géis do tipo PAG apresentam algumas pequenas vantagens dosimétricas em relação aos géis do tipo MAG, como exemplo: maior faixa de doses com resposta linear (37), menor dependência com a taxa de dose (38) e menor dependência com o fracionamento da dose (39), neste trabalho optamos por trabalhar com o gel *MAGIC-f* devido a sua menor toxicidade (35). Além disso, as características dosimétricas desta formulação, apresentadas no item seguinte, são adequadas para as aplicações deste estudo, como por exemplo, a faixa de resposta de 0 a 15 Gy considerando que para o estudo trabalhou-se com 2 Gy.

3.2 - Dosímetro gel *MAGIC-f*

O dosímetro gel *MAGIC-f* trata-se de uma versão aprimorada do gel MAGIC que conta com a adição de formaldeído em sua formulação para aumentar o ponto de fusão para 69°C (16), melhorando as condições de preparo e manuseio em altas temperaturas ambiente.

Cada reagente que compõe o gel *MAGIC-f*, desempenha um papel no processo de polimerização. A gelatina 250 *bloom* constitui a matriz gelatinosa onde estão dissolvidos os monômeros, o valor de *bloom* indica a dureza da gelatina. O ácido metacrílico é o monômero cujos radicais energéticos se ligam devido a radiólise da água *Mili-Q*. A água *Mili-Q* trata-se de uma água deionizada, livre de impurezas. O sulfato de cobre e o ascórbico são os antioxidantes responsáveis pela formação de um complexo organometálico que captura o oxigênio (31) e por fim, o formaldeído aumenta o ponto de fusão do gel. Na ausência de irradiação, o gel apresenta uma leitura de fundo devido à polimerização desencadeada pelo processo de captura do oxigênio, que pode ser quantificada na IRMN da amostra de referência e subtraída das amostras a serem estudadas.

Nos estudos de Pavoni et al (40) a caracterização do gel *MAGIC-f* foi realizada e as medições de dose profunda no gel foram compatíveis com os dados da tabela dosimétrica com +/- 4% de incerteza. A curva de resposta R2-Dose do dosímetro variou linearmente em um range de dose de 0 a 15 Gy. A sensibilidade do dosímetro após a irradiação, indicou estabilização após 2 semanas. A resposta do dosímetro à irradiação alterou-se em 6% quando aumentou-se a energia dos feixes de cobalto para 10 MV. A dependência da taxa de dose foi menos de 2,5% para uma variação de 200 a 500 cGy/min e a dependência com o fracionamento da dose, em relação ao MAGIC padrão, foi 50% menor. A influência da temperatura de varredura das amostras foi verificada e a integridade da distribuição da dose foi confirmada por um período de 90 dias. Os resultados indicaram a aplicabilidade do dosímetro *MAGIC-f* em medidas tridimensionais de distribuição de dose e por isso, ele é usado neste trabalho.

3.3 - Imagens por ressonância magnética nuclear

Os principais parâmetros de contraste das IRMN que se alteram na presença da polimerização são os tempos de relaxação T1 e T2, isso deve-se aos conglomerados poliméricos criados na matriz gelatinosa que alteram a mobilidade da água presente no gel, resultando na alteração da taxa de relaxação spin-rede $(R1 = \frac{1}{T1})$ e da taxa de relaxação spin-spin $(R2 = \frac{1}{T2})$. A polimerização induzida em função da dose absorvida possui uma maior sensibilidade e um range dinâmico maior para R2 em relação a R1, o que faz com que taxa de relaxação spin-spin (R2) seja mais frequentemente utilizada para determinar dos mapas de relaxometria (41; 42)

As imagens quantitativas de R2 podem ser calculadas a partir de diferentes imagens ponderadas em T2 adquiridas com sequências *spin echo* (SE). As sequências *multi spin echo* (MSE) são preferidas, em relação às sequências *single spin echo* (SSE), pois várias imagens ponderadas em T2 são adquiridas dentro do mesmo tempo de medição e aumenta a relação sinal-ruído nas imagens de R2 calculadas (31). A relação sinal-ruído compara o sinal medido com o ruído de fundo. Quanto mais alta for a relação sinal-ruído (SNR), menor é o efeito do ruído de fundo sobre a medição do sinal.

As imagens por ressonância medem a magnetização dos núcleos de hidrogênio em moléculas de água, baseado na manipulação do movimento de precessão dos prótons (spin) quando submetidos a um campo magnético externo e pulsos de radiofrequência (RF) (43). A

sequência SE utiliza um pulso de RF de 90° para excitar a magnetização e um pulso de 180° para reorientar os spins, gerando um sinal de eco (figura 5).

Figura 5 – Comportamento da magnetização em uma SE. A) Magnetização longitudinal (M_z) antes do pulso de RF. B) Pulso de RF de 90° transferindo M_z para o eixo x. C) Defasagem da magnetização transversal (M_{xy}). D) Pulso de 180° girando a magnetização ao longo do plano x. E) Reorientação e realinhamento dos spins. F) Produção do eco (sinal).

Fonte: en.wikipedia.org/wiki/Spin_echo (2017)

O pulso de excitação de 90° transfere a magnetização longitudinal (M_z) para o plano xy e iniciando a defasagem da magnetização transversal (M_{xy}). O pulso de reorientação de 180° gira a magnetização ao longo do plano x e tem por finalidade realinhar os spins, fazendo-os recuperar a magnetização transversal (M_{xy}), produzindo um eco de spin. A recuperação da magnetização longitudinal (M_z) ocorre com o tempo de relaxação T1 e tipicamente em uma taxa muito mais lenta do que o decaimento T2. (44)

Em uma sequência MSE é dado um pulso de RF de 90° seguido de múltiplos pulsos de 180° , após cada pulso de 180° coleta-se o eco. O tempo entre os ecos é definido como TE e o tempo de repetição (TR) é referente a repetição de sucessivas sequências de pulsos aplicadas ao mesmo corte, onde ocorre a aquisição de várias imagens ponderadas em T2. Em sequências MSE, o TR e o TE são os parâmetros que definem o contraste das IMRN. O sinal do eco (SE) é modelado por:

$$SE = S_o \left(1 - e^{-TR/T_1}\right) e^{-TE/T_2} + S_{BG} \quad (4)$$

Sendo S_o a função da densidade de prótons e S_{BG} o sinal de fundo. Para adquirir o valor de T2 em imagens spin eco deve-se utilizar um TR longo (muito maior que TE), o que simplifica a equação que descreve a intensidade do sinal do eco:

$$SE = S_o \cdot e^{-TE/T_2} \quad (5)$$

Como tem-se duas incógnitas na equação 5 (S_o e T2), faz-se necessários duas ou mais imagens com diferentes TEs para que os valores de T2 ($R2 = 1/T2$) sejam determinados (16). O valor de R2 em cada pixel é obtido pelo ajuste da curva de decaimento exponencial (equação 5) correspondentes a cada imagem adquirida (figura 6).

Figura 6 – Reconstrução dos mapas de R2 e dose, utilizando a sequência *multi spin echo* (MSE).

Fonte: De Deene et al. Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry. 1998, Signal Process 70:2:85–101

3.3.1 – Comparação entre as distribuições de dose: Análise Gamma

Uma vez adquiridos os mapas de relaxometria, a comparação qualitativa da diferença de distribuições de doses pode ser realizada.

A primeira tentativa de definir um método de avaliação quantitativo para a comparação entre distribuições de doses foi com a utilização da diferença percentual de dose, em que a diferença de dose entre duas distribuições é calculada ponto a ponto e deve ser menor que um dado critério de aceitação (DD). Uma limitação deste método é que ele é supersensível em regiões de alto gradiente de dose, onde pequenos desvios no posicionamento dos pontos, por incertezas experimentais, podem resultar altos desvios mesmo em distribuições de dose idênticas. Dessa forma, esta comparação é útil em áreas de baixo gradiente de dose.

Em 1993, Van Dyk et al (45) propôs a subdivisão entre as comparações de distribuição de dose em regiões de alto e baixo gradiente de dose, cada um com um critério de aceitação diferente, introduzindo o conceito de distância de concordância (DTA), o qual Harms et al (46), em 1998, aplicou em um software para comparar distribuições bidimensionais de dose. O DTA é tipicamente calculado como a menor distância entre pontos com o mesmo valor de dose em duas distribuições de dose. Diferentemente da análise de diferença de dose, o DTA não é supersensível em regiões de alto gradiente de dose, enquanto que em regiões de dose mais homogêneas um grande valor DTA pode ser obtido mesmo para diferenças de dose relativamente pequenas. Isso se dá porque as regiões de alto gradiente de dose são tipicamente muito menores em tamanho do que regiões de baixo gradiente de dose, o que faz com que grande parte das distribuições de DTA exiba regiões de desacordo maiores do que o critério clinicamente aceitável. Mesmo que a visualização da distribuição das diferenças de dose identifique regiões de discordância, a análise pode ser errônea para regiões de gradiente de dose alto.

Para superar as limitações das análises descritas acima, a análise *gamma* foi proposta por Low et al (47), em 1998. Trata-se de um método que incorpora simultaneamente os critérios de dose (DD) e distância (DTA), figura 7. Este método fornece um índice de qualidade

numérico, o valor gama que mede o desacordo das regiões que falham nos critérios de aceitação e indica a qualidade do cálculo nas regiões aprovadas (48; 49).

O índice *gamma* (γ) (equação 7) é definido como o valor mínimo da distância generalizada (Γ) (equação 6).

$$\Gamma = \sqrt{\frac{|\mathbf{r}_c - \mathbf{r}_r|}{DTA^2} + \frac{(D_c(\mathbf{r}_c) - D_r(\mathbf{r}_r))^2}{DD^2}} \quad (6)$$

$$\gamma(\mathbf{r}_r) = \min\{\Gamma(\mathbf{r}_c, \mathbf{r}_r)\} \forall \{\mathbf{r}_c\} \quad (7)$$

Onde, $\mathbf{r}_c$ é o vetor da posição do ponto avaliado e $\mathbf{r}_r$ o vetor da posição do ponto de referência. $D_c(\mathbf{r}_c)$ é a dose avaliada e $D_r(\mathbf{r}_r)$ a dose de referência. Na distância generalizada (Γ), os eixos de distância e de dose são divididos pelos critérios DTA e diferença de dose (DD). Na figura 7, ΔD_M é o critério de diferença de dose e Δd_M o critério DTA.

Se γ tem valores ≤ 1 , o índice passa no critério de aprovação. Caso os valores sejam > 1 o critério é reprovado. Nesse trabalho utilizou-se o critério de variação de 3 mm de distância e 3% de variação de dose.

Figura 7- Representação do conceito teórico para o método de avaliação *gamma*

Fonte: Depuydt et al. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. Radiotherapy and Oncology 62 (2002) 309–319

Capítulo 4 – Materiais e Métodos

4.1 - Preparo do gel *MAGIC-f*

Por se tratar de um dosímetro químico, todas as etapas que envolvem o preparo e manuseio dos componentes que constituem o gel *MAGIC-f* devem ser muito bem controladas para garantir a reprodutibilidade dos resultados. Nesse estudo trabalhou-se com a versão do gel *MAGIC* aprimorada pelo grupo (16) que conta com a adição de formaldeído, provendo o aumento o ponto de fusão do gel a fim de facilitar o manuseio durante e pós-produção. Os componentes que constituem o gel *MAGIC-f*, encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 - Composição em massa do gel *MAGIC-f*

Reagentes	Porcentagem em massa (%)
Água MiliQ	82,70
Gelatina – 250bloom (Gelita®)	8,25
Ácido metacrílico (Sigma-Aldrich®)	6,00
Formaldeído (Sigma-Aldrich®)	3,00
Ácido ascórbico (Sigma-Aldrich®)	0,03
Sulfato de cobre	0,02

Para este trabalho, três lotes de gel com 3,5 litros foram necessários. O preparo do gel *MAGIC-f* pode ser dividido em três etapas. Na etapa inicial o volume de água Mili-Q necessário para produzir o lote é acondicionado em dois béqueres, os recipientes são dispostos sobre agitadores magnéticos com aquecimento e a temperatura da água é monitorada até atingir 50°C, esta divisão foi necessária devido ao grande volume de gel produzido em cada lote. Mantendo a temperatura constante, a gelatina é polvilhada cuidadosamente de modo que a dissolução seja uniforme. Ao obter-se uma solução homogênea, a temperatura do gel deve ser resfriada para 35°C. A segunda etapa consiste na inserção do ácido ascórbico e o sulfato de cobre na solução e após 5 minutos, na adição do ácido metacrílico e o formaldeído, resultando em uma nova solução homogênea conhecida como gel *MAGIC-f* (figura 8). Na terceira etapa acondicionamos o gel cuidadosamente em recipientes, como será detalhado na seção 4.2, e os mesmos devem ficar na geladeira por 24 horas para finalizar o processo de gelificação antes da irradiação. Em

todas as etapas do processo de manufatura os reagentes foram submetidos à constante agitação em um agitador magnético com aquecimento.

Figura 8 - Lote de gel *MAGIC-f* sobre o agitador magnético com aquecimento

4.2 - Acondicionamento do gel

O acondicionamento do gel deve ser feito em recipientes que não permitam a difusão de oxigênio, pois tal elemento inibe a resposta do dosímetro químico quando exposto à radiação. Dessa forma, todos os recipientes usados são bem vedados.

Cada lote em estudo corresponde à cinco objetos simuladores plásticos e nove tubos de coleta à vácuo de vidro, todos contendo gel *MAGIC-f* no seu interior. Um total de três lotes foi produzido para esse projeto, como será explicado na seção 4.3.

4.2.1 - Recipientes usados para calibração

Por ser tratar de um dosímetro químico, existem fatores que podem alterar a resposta do gel, como a temperatura durante o preparo, o armazenamento, leitura, presença de oxigênio na amostra ou a qualidade dos reagentes. Por isso, cada lote possui sua própria calibração (50). Nesse estudo utilizou-se 9 tubos de coleta à vácuo de vidro, geralmente usados para coleta de sangue, com volume de 5 ml, 8 cm de comprimento e 1 cm de diâmetro, de acordo com a figura 9.

Figura 9- Dimensões do tubo de calibração.

4.2.2 - Recipientes usados para simular tratamento

Para simular a mama, utilizou-se recipientes plásticos semiesféricos da marca *Tupperware®* com capacidade para 0,5 L, com as dimensões de 7 cm de altura e 15 cm de diâmetro (figura 10). Um total de cinco potes, que chamaremos de objetos simuladores, foi utilizado. Cada objeto simulador tem a sua aplicação que será detalhada na seção 4.2.3. O volume de 0,5 L foi escolhido baseado nos estudos de *Kayar et al* (51) que obteve um volume médio da mama de 615,7 ml pelo método mamográfico e nos estudos de *McGhee et al* (52) que encontrou o volume médio de 642 ml para a mama esquerda e 643 ml para a direita.

Figura 10 - Dimensões do objeto simulador de mama

4.2.3 – Simulação do efeito respiratório

Para simular o movimento de contração e expansão da caixa torácica durante a respiração, utilizou-se uma plataforma oscilatória com amplitudes de oscilação pré-determinadas: 0,34cm, 0,88 cm e 1,22 cm (figura 11), produzida em estudo prévio pelo grupo (53). Esta plataforma de material acrílico possui um suporte por hastes metálicas que possibilitam a movimentação e conta com um sistema de amortecimento para máxima estabilidade e homogeneidade na oscilação que é gerada por um motor DC 12V. O motor está acoplado a um disco metálico sob a plataforma, no qual orifícios em posições determinadas

possibilitam as diferentes amplitudes de oscilação usadas. A frequência de oscilação foi provida por uma fonte de tensão variável e utilizou-se a tensão de 2,3 Volts que corresponde a uma frequência de oscilação de 15,9 respirações por minuto.

Figura 11 – A) Representação da plataforma. B) *Setup* experimental: conjunto plataforma, fonte de tensão e objeto simulador

Cada amplitude de oscilação foi associada a um objeto simulador do lote. O primeiro dos objetos simuladores foi utilizado como referência, o segundo foi irradiado no modo estático, ou seja, com a plataforma parada, e os demais foram irradiados usando diferentes amplitudes, respectivamente: 0,34 cm, 0,88 cm e 1,22 cm.

4.3 – Planejamentos e Irradiações

A etapa inicial para realização de um tratamento radioterápico, é a aquisição do CT do paciente, no caso do projeto, do objeto simulador de mama no modo estático. Para isso fizemos uso do tomógrafo *Philips Brilliance Big Bore* do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). O objeto simulador foi preenchido com água e teve seu volume todo adquirido utilizando o protocolo de simulação de sistema nervoso central, para resultar em imagens com alta resolução. Para planejar o lote referente a técnica 3D-RT adquiriu-se imagens DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) com 512x512 pixels de 1,63x1,63 mm com espessura de 1 mm por fatia, para os lotes do IMRT a espessura foi de 0,5 mm.

Figura 12 - tomógrafo *Philips Brilliance Big Bore* do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP).

Fonte: www.philips.com.br/healthcare/product/HCNCTB606/brilliance-ct-big-bore-radiology-ct-scanner (2017).

O isocentro do objeto simulador foi localizado aproximadamente no centro do objeto simulador com os lasers localizados na sala do CT (figura 13 – A) e as marcas de referência para seu posicionamento foram marcadas em fitas adesivas no próprio objeto e foram repassadas posteriormente para os demais do lote (figura 13 – C). A aquisição do CT foi realizada com pequenas esferas radiopacas nas marcas de referência do isocentro que permitem sua identificação nas imagens tomográficas (figura 13 – B).

Figura 13 - A) Identificação do isocentro com laser. B) Imagem do isocentro do CT marcado pelos bibs. C) Objetos simuladores do lote com isocentro identificado.

Os planejamentos para cada técnica foram realizados sobre o CT do objeto simulador no modo estático. Para a técnica 3D-RT o planejamento foi feito no sistema de planejamento

XiO® da *Elekta* e a irradiação foi feita pelo acelerador linear *Siemes Primus* com feixe de energia de 6 MV no centro de radioterapia do HCRP. Para o IMRT os planejamentos direto e inverso foram efetuados no sistema *Eclipse™* da *Varian Medical Systems* e a irradiação foi realizada pelo acelerador linear *Unique-Varian* com feixe de 6 MV no Centro de Radioterapia de São Carlos (figura 14). Os detalhes de cada planejamento realizado são apresentados na tabela 2 e uma imagem ilustrativa do resultado do planejamento para cada técnica são apresentados nas figuras 15, 16 e 17, que correspondem aos planejamentos usando 3D-RT, FiF e IMRT, respectivamente.

Para as irradiações, os objetos simuladores foram posicionados baseado nas marcações do isocentro (figura 14). A dose prescrita e entregue foi de 2 Gy, referente a uma fração do tratamento.

Figura 14 – Objeto simulador posicionado no isocentro sobre a plataforma oscilatória para ser irradiado no *Unique-Varian/6MV*.

Figura 16 - Planejamento do objeto simulador de mama utilizando a técnica de radioterapia de intensidade modulada direta (IMRT-FiF), realizada no centro radioterápico da Santa Casa de São Carlos.

Fonte: Imagem do sistema de planejamento *Eclipse™* da *Varian Medical Systems* (2017).

Figura 17 - Planejamento do objeto simulador de mama utilizando a técnica de radioterapia de intensidade modulada inversa (IMRT), realizada no centro radioterápico da Santa Casa de São Carlos.

Fonte: Imagem do sistema de planejamento *Eclipse™* da *Varian Medical Systems* (2017).

4.3.1 - Curvas de calibração

O método de calibração aplicado nesse estudo é o da curva $R2 \times Dose$ obtida com pequenas amostras do dosímetro irradiado com doses conhecidas (54), mais detalhes serão informados na seção 4.5.1. Para realizar a calibração, nove tubos foram irradiados com doses conhecidas e na faixa de interesse para o estudo, sendo que um tubo foi mantido como referência sem ser irradiado. A irradiação destes tubos foi feita com um único feixe com seu eixo perpendicular ao comprimento do tubo, o campo de irradiação foi de 10x10 cm, para o *setup* SSD (*Source Skin Distance*) a 100 cm. Placas de acrílico na espessura de equilíbrio eletrônico (*build-up*) foram colocadas sobre os tubos.

Figura 18 – Calibração pelo método curva R2-Dose: irradiação de vários tubos com doses conhecidas, utilizando um feixe único.

4.4 - Aquisição das IRMN

Um dia após a irradiação, as IRMN do lote (objetos simuladores e tubos de calibração) foram adquiridas no tomógrafo de ressonância *Philips Achieva 3T* do HCRP (figura 19 – A). O lote ficou acondicionado por 10 horas na sala de ressonância magnética para entrar em equilíbrio térmico com o ambiente, antes da aquisição, pois a temperatura é um dos fatores determinantes nos erros associados a leitura do dosímetro gel (16). A bobina de cabeça de 32 canais foi utilizada e em seu interior acoplou-se uma base de acrílico (figura 19 – B/C), construída na oficina do Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (DF-FFCLRP). A base evita inclinações tanto dos tubos como dos objetos

simuladores no momento da aquisição diminuindo os erros associados ao posicionamento no momento do corregristo das imagens, vide seção 4.5.2.

A sequência utilizada na aquisição das IRMN foi a MSE com 8 TEs múltiplos de 35 ms, TR de 1000 ms, espessura da imagem de 2mm e voxel de tamanho de $0,6 \times 0,6 \times 2 \text{ mm}^3$, matriz de aquisição de 256×256 pixels e o *Field of View* (FOV) de $150 \times 150 \text{ mm}^2$.

Figura 19 – A) Tomógrafo de ressonância magnética Philips Achieva 3T do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. B) Bobina de cabeça de 32 canais contendo a base de acrílico no seu interior. C) Base de acrílico nivelando o fundo arredondado da bobina.

4.4.1 - Leitura de calibração

Para realizar a aquisição das IRMN dos tubos de calibração, utilizou-se um suporte acrílico fabricado na oficina do DF-FFCLRP com capacidade para acomodar 24 tubos. O suporte foi acondicionado dentro de um vasilhame plástico e o conjunto foi preenchido com uma solução de água Mili-Q, cloreto de manganês e cloreto de sódio. Artefatos gerados pela diferença de susceptibilidade magnética entre o ar e o meio (tubos), podem ser evitados utilizando a solução (tabela 3).

Tabela 3 – Solução para diminuir artefatos de diferença de susceptibilidade magnética, com seus reagentes em porcentagem em massa.

Reagentes	Porcentagem em massa (%)
Água Mili-Q	99,5
Cloreto de manganês	0,3
Cloreto de sódio	0,2

4.4.2 - Leitura do objeto simulador

Posicionou-se o isocentro do objeto simulador no centro da bobinha de cabeça, utilizando os lasers do equipamento. Um marcador contendo óleo vegetal em seu interior foi usado sobre as marcações do isocentro em todos os objetos simuladores para indicar a sua localização nas IRMN e possibilitar o correto registro de todas as imagens. Marcações para alinhamento na base de acrílico e na bobina foram realizadas, a fim de garantir as mesmas coordenadas para os demais objetos garantindo uma melhor superposição das imagens no momento do registro. A análise e correto registro das IRMN serão detalhados na seção 4.5.2.

4.5 - Análise das IRMN

Para a análise das IRMN utilizamos o *software* desenvolvido em *Matlab*® pelo grupo, que carrega as imagens exportadas pelo tomógrafo de ressonância em formato DICOM (figura 20). O *software* permite a seleção da região de interesse (ROI - *Region of Interest*) de modo automático ou manual e dentro dessa delimitação o programa calcula o mapa de relaxometria (R2) que é obtido com a linearização da intensidade do sinal em função de TE, de acordo com a equação 5, sendo R2 o coeficiente angular da reta.

4.5.1 - Tubos de calibração

Para os tubos de calibração a ROI foi delimitada manualmente para o TE de 35 ms, as demais fatias referentes a cada TE foram calculadas automaticamente. A fim de evitar regiões próximas das paredes de vidro, selecionou-se uma pequena ROI no centro das imagens de cada tubo.

Figura 20 – *Software* desenvolvido pelo grupo para o cálculo dos mapas de relaxometria (R2). Imagem do corte axial dos tubos de calibração.

Fonte: *Print Screen* da interface do *software* elaborado em *Matlab*® (2017)

Uma vez obtido os valores de R2 médios para cada tubo com seus respectivos desvios padrões, conhecendo as doses quais cada tubo foi irradiado, a curva de calibração R2-Dose é plotada e o ajuste linear é realizado para obter-se a sensibilidade (coeficiente angular) e a linearidade (coeficiente de Pearson) do dosímetro gel (figura 21).

Figura 21 – A) Dose de irradiação de cada tubo de calibração; B) Método de calibração Dose-R2.

O valor de R2 do tubo não irradiado é subtraído dos demais para remover artefatos referentes a inomogeneidade de campo durante aquisição das imagens.

Neste trabalho foram montadas curvas de calibração para todos os lotes de gel preparados a fim de avaliar a linearidade do dosímetro, no entanto a análise dos resultados foi feita de maneira normalizada dentro do objeto simulador, uma vez que *Vandecasteele and De Deene* (55) mostraram que a calibração do dosímetro usando esta metodologia pode acrescentar incertezas aos resultados e para calibração em dose absoluta, uma renormalização usando uma medida independente da dose deve ser realizada.

4.5.1.1 – Resolução de dose

Da literatura, sabe-se que a partir dos parâmetros obtidos com o ajuste linear da curva de calibração (56), é possível calcular a resolução de dose (D_{Δ}^p). A resolução do dosímetro gel é dada pela mínima diferença de dose em nível de confiança p (57), de acordo com a equação 8 (32).

$$D_{\Delta}^p = \frac{k_p \sqrt{2} \sigma_D}{D_{max} - D_{min}} \quad (8)$$

Onde k_p é o fator de cobertura, obtido pela distribuição de probabilidade estatística t de *student* e σ_D é a incerteza combinada da dose. Para esse estudo assumiu-se um nível de confiança de 95%.

4.5.2. – Objeto simulador

Na aquisição de R2 dos objetos simuladores o processo foi diferente do realizado para os tubos de calibração. Primeiro carregou-se as imagens DICOM do objeto simulador irradiado (figura 22), depois carregou-se as imagens do objeto simulador não irradiado (referência). O programa faz a razão das imagens automaticamente, com intuito de remover artefatos gerados pelas inhomogeneidade de campo no momento da aquisição das IRMN.

Figura 22 - *Software* desenvolvido pelo grupo para o cálculo dos mapas de relaxometria (R2). Imagem do corte axial do objeto simulador irradiado no isocentro.

Fonte: *Print Screen* da interface do *software* elaborado em *Matlab*® (2017)

A ROI do objeto simulador foi gerada automaticamente utilizando o filtro *sobel* (figura 23) que detecta os contornos ao realizar o processamento da imagem, caso a detecção seja ineficiente, o programa disponibiliza uma opção de correção manual.

Figura 23 - A) Imagem da ROI detectada pelo filtro *sobel* do isocentro da razão da IRMN do objeto simulador irradiado pela referência. B) Linearização da intensidade do sinal em função de TE, de acordo com a equação XX.

Os mapas de R2 obtidos necessitam ser processados, por isso primeiramente remove-se os pontos negativos gerados por ruídos associados (figura 24). Posteriormente as dimensões de todos os objetos simuladores são adquiridas e as imagens são redimensionadas de modo a terem o mesmo tamanho. Essa etapa é necessária pois os recipientes da marca *Tupperware*® foram comprados em remessas diferentes, o que implica em pequenas variações de tamanho. Dado os ajustes, pode-se realizar o corregristo dos mapas de relaxometria normalizados. A normalização pode ser realizada quando se obtém uma relação linear entre dose e R2, como foi explicado na seção 5.1.

Figura 24 – A) Mapa de R2 com ruído. B) Mapa de R2 sem ruído e normalizado.

No corregristo analisa-se se os isocentros realmente correspondem as IRMN marcadas com o marcador externo, pois, por não serem capsulas pontuais podem ocorrer desvios de posicionamento no momento da marcação. Fatia a fatia do gel irradiado em movimento é comparado com gel irradiado no modo estático. Esse processo foi feito três vezes por lote, cada

processo corresponde a uma amplitude de oscilação. Para os três lotes produzidos foi realizada uma análise de 630 fatias.

Encerrado o corregristo, uma análise *gamma* 3D (3% / 3 mm / 15% threshold) seguindo o trabalho de Low *et al* (49) foi realizada (figura 25-A). Utilizou-se um *map color* (figura 25-B) personalizado para ver com mais facilidade os pontos aprovados ($\gamma \leq 1$) e rejeitados ($\gamma > 1$) na análise de comparação do objeto simulador irradiado no modo estático em relação aos irradiados em diferentes amplitudes de oscilação.

Figura 25 – A). Exemplo de uma fatia da análise *Gamma* 3D (3% / 3 mm). B) Uso do *map color* personalizado, onde as regiões coloridas indicam os pontos reprovados,

Capítulo 5 – Resultados e Discussões

5.1 - Curvas de calibração do gel

A fim de avaliar a sensibilidade e linearidade de resposta do dosímetro gel (*MAGIC-f*) foram realizadas curvas de calibração, esses parâmetros foram calculados automaticamente pelo processo de ajuste linear do *software Origin®*. Cada uma das técnicas de radioterapia utilizadas para irradiar os objetos simuladores, foi estudada com um lote de dosímetro gel diferente e, portanto, teve sua própria calibração como observa-se na figura 26.

A sensibilidade foi obtida com o coeficiente angular da reta e a linearidade com o coeficiente de correlação de Pearson (R). O valor de R assume valores entre ± 1 , o sinal indica a direção e o valor implica na força da correlação, portanto quanto mais próximo de 1 mais forte a correlação positiva entre duas variáveis (58). Os valores obtidos para os lotes de dosímetros produzidos são apresentados na tabela 4.

Figura 26 - Curva de calibração pelo método Dose-R2.

Tabela 4 - Sensibilidade e linearidade da calibração dos géis produzidos.

Técnica	Coefficiente linear	Sensibilidade (Coeficiente angular)	Coefficiente de Pearson (R)
3D-RT	$0,1313 \pm 0,0749$	$0,4281 \pm 0,0472$	0,9822
FiF	$-0,4926 \pm 0,0240$	$0,4627 \pm 0,0358$	0,9882
IMRT	$-0,1201 \pm 0,0403$	$0,4474 \pm 0,0167$	0,9891

Obter uma correlação forte é de extrema importância para nosso estudo, pois assim, pode-se assumir uma relação linear entre R2 e dose, justificando a normalização dos mapas de relaxometria (apresentados na seção 5.2). Para esse estudo os mapas de R2 foram normalizados pelo valor máximo da matriz tridimensional de R2.

A literatura infere que os tubos de calibração são muito sensíveis as flutuações de temperatura que ocorrem na sala de ressonância durante a aquisição das imagens e essa, é a principal incerteza associada quando se calibra os mapas de R2 em objetos simuladores grandes com a dose entregue em tubos de calibração menores (59), por essa razão, utilizou-se a normalização dos mapas de relaxometria, a fim de não adicionar incertezas devido à calibração na análise dos dados.

Embora tenhamos usado os dados de R2 normalizados para a análise dos tratamentos de mama, com os dados obtidos no ajuste linear das curvas de calibração (tabela 4), foi possível determinar a resolução de dose para cada lote produzido, de acordo com a equação 8. Os resultados obtidos são apresentados na tabela 5. A variação da resolução de dose deve-se aos fatores físico-químicos que influenciam a calibração do dosímetro gel, como oxigênio e variações de temperatura ao longo do processo. A resolução de dose média obtida foi de $0,060 \pm 0,004$ Gy, equivalente a $3,0 \pm 0,2$ % da fração de dose dos planejamentos.

Tabela 5 – Resolução de dose do dosímetro gel, para cada lote produzido.

	3D-RT	FiF	IMRT
Resolução de dose (Gy)	0,059	0,064	0,055

5.2 - Planejamentos

Como dito no capítulo anterior (seção 4.3), os planejamentos foram realizados sobre o CT do objeto simulador no modo estático. Para irradiação, posicionou-se os objetos no modo estático sobre a plataforma, alinhou-se as marcas do isocentro com o laser do AL e quando necessário, após o posicionamento inicial a fonte de tensão foi ligada para oscilar a plataforma com amplitudes pré-determinadas, simulando a frequência média de 15,9 respirações por minuto. O Procedimento de irradiação foi realizado quatro vezes: no modo estático, oscilando com amplitude de 0,34 cm, 0,88 cm e por fim a 1,22 cm.

Nas IRMN dos objetos simuladores, pode-se notar em algumas fatias a formação de bolhas de ar entre o gel e a tampa do recipiente usado, resultando na inibição de resposta do dosímetro gel à radiação neste ponto e ao seu redor, devido à difusão do oxigênio na matriz gelatinosa (figura 27 - A). Isso pode ser verificado pela alteração dos valores de R2 nesta região no levantamento dos mapas de R2 (figura 27 - B).

Figura 27 - A) Bolha de ar no canto inferior esquerdo na IMRN do objeto simulador. B) Mapa de R2 mostrando a inibição da resposta do dosímetro à radiação devido à difusão do oxigênio.

Como observou-se formação de bolhas de ar na base dos objetos simuladores em diferentes pontos, a comparação direta entre os dados das máscaras externas do objeto simulador resultaria na comparação das regiões com ar e da região ao seu redor com resposta inibida pela difusão de oxigênio. Então, a fim de analisar todos os pontos com valores de dose medidos e evitar ao máximo a perda de informação para análise dos dados adquiridos, fez-se o seguinte tratamento das imagens: baseado nas matrizes normalizadas de R2 do objeto simulador irradiado no modo estático e em movimento, primeiramente fez-se uma máscara referente ao objeto parado excluindo as bolhas de ar (figura 28 – A) e, em seguida, fez-se uma segunda máscara referente ao objeto em movimento, também excluindo as bolhas de ar (figura 28 – B), o processo foi repetido para todas as fatias das matrizes disponíveis. Então uma sobreposição das máscaras, corte a corte, foi realizada (figura 28 – C) e considerou-se, para a análise, apenas a área referente a intersecção de ambas (figura 28 – D).

Figura 28 - A) Exemplo de um corte da máscara referente ao objeto no modo estático. B) Máscara do objeto em movimento referente ao mesmo corte de (A). C) Sobreposição das máscaras. D) Máscara resultante da intersecção.

Terminada a aquisição das interseções, aplicou-se as máscaras resultantes nas matrizes de dados estáticos e em movimento (figura 29), maximizando assim o número de pontos para análise e removendo assim, as regiões espaciais em discordância, devido as bolhas de ar entre as imagens a serem comparadas.

Figura 29 - A) Fatia da matriz de R2 do objeto simulador irradiado estático, considerando apenas a região de intersecção. B) Fatia da matriz de R2 do objeto simulador irradiado em movimento, considerando apenas a região de intersecção. As regiões destacadas em branco indicam a inibição da resposta pela difusão do oxigênio.

No entanto, ao se analisar as novas matrizes de R2 geradas usando a máscara resultante da intersecção descrita acima, observou-se que as regiões ao redor das bolhas de ar,

apresentavam inibição da resposta devido à difusão do oxigênio, o que seria refletido como pontos reprovados na análise *gamma* subsequente. Esta região corresponde a faixa de baixa dose normalizada em destaque na figura 29. Como as distribuições de R2 ainda não correspondiam em função da difusão do oxigênio dentro da amostra, optou-se por diminuir as regiões a serem comparadas em 9 pixels ao redor das bolhas de ar, para isso, implementou-se um algoritmo que varre os pixels de baixo para cima, esquerda-direita e ao encontrar o primeiro valor diferentes de zero, que corresponde a um ponto da distribuição de R2, remove 9 pixels acima que correspondem a faixa estimada de inibição de resposta devido à difusão de oxigênio, resultando nas imagens apresentadas na figura 30.

Figura 30 – A) Fatia da matriz de R2 do objeto simulador irradiado estático, considerando apenas a região de intersecção, removendo a faixa de inibição. B) Fatia da matriz de R2 do objeto simulador irradiado em movimento, considerando apenas a região de intersecção, removendo a faixa de inibição

Finalizados os ajustes nas matrizes de dados de R2, pode-se prosseguir para a comparação quantitativa dos dados utilizando o índice *gamma* tridimensional (3%/3mm/ 15% *threshold*).

Os resultados contendo os mapas de R2 normalizados e o *gamma* 3D, para cada uma das técnicas em estudo encontra-se nas próximas seções. É importante ressaltar que uma faixa de saturação indo de dois ao máximo valor de *gamma* (vermelho), foi realizada, a fim de discriminar de modo qualitativo as regiões reprovadas. Para esse estudo assumimos como critério de aprovação o valor mínimo de 90%.

5.2 .1- Mapas de R2

A distribuição de R2 normalizada para o máximo valor obtido de R2 para cada IRMN adquirida com a irradiação estática e oscilando com as amplitudes usadas neste estudo (0,34; 0,88 e 1,22cm) estão apresentadas para as técnicas: 3D-RT, FiF e IMRT, nas figuras 31, 32 e 33, respectivamente.

Figura 31 – Técnica de radioterapia utilizada: 3D-RT. Mapas de R2 do objeto simulador, normalizados pelo máximo valor da matriz tridimensional de R2. A) Objeto simulador irradiado no modo estático (parado). B) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,34 cm (posição 1, sigla: pos1). C) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,88 cm (posição 2, sigla: pos2). D) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 1,22 cm (posição 3, sigla: pos3).

Figura 32 - Técnica de radioterapia utilizada: IMRT (FiF). Mapas de relaxometria do objeto simulador, normalizados pelo máximo valor da matriz tridimensional de R2. A) Objeto simulador irradiado no modo estático (parado). B) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,34 cm (posição 1, sigla: pos1). C) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,88 cm (posição 2, sigla: pos2). D) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 1,22 cm (posição 3, sigla: pos3).

Figura 33 - Técnica de radioterapia utilizada: IMRT. Mapas de relaxometria do objeto simulador, normalizados pelo máximo valor da matriz tridimensional de R2. A) Objeto simulador irradiado no modo estático (parado). B) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,34 cm (posição 1, sigla: pos1). C) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,88 cm (posição 2, sigla: pos2). D) Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 1,22 cm (posição 3, sigla: pos3).

5.2.2- Comparação das distribuições de dose

A fim de, avaliar a influência do movimento na distribuição de dose em função da amplitude de oscilação, foi feita uma análise *gamma* 3D para todas as distribuições normalizadas de R2 obtidas na irradiação estática e a distribuição de R2 normalizada para o objeto simulador irradiado em movimento.

Para a técnica 3D-RT, as distribuições dos valores de *gamma* obtidos para todas as distribuições de dose comparadas e para as três amplitudes de oscilação diferentes estão indicadas (figura 34, coluna esquerda). Obteve-se aprovações de 98,44%; 93,24% e 91,66% dos pontos analisados na comparação entre as distribuições de R2 obtidos sem movimento e o com movimento de amplitude 0,34cm; 0,88cm e 1,22cm respectivamente. O mesmo foi feito para a técnica FiF (figura 35, coluna esquerda) e obteve-se aprovações de 98,43%; 95,67% e 94,31%. Já para a técnica IMRT (figura 36, coluna esquerda) as aprovações foram de 94,49%; 93,51% e 86,62%.

Uma informação complementar que foi obtida dos resultados da análise *gamma* é a distribuição dos valores de *gamma*, através dos histogramas da frequência de pixel em função do índice *gamma* para subsequente análise. Para a técnica 3D-RT (figura 34, coluna direita), os histogramas tiveram o valor máximo de *gamma* de 4,26; 5,52 e 7,28, para as amplitudes de 0,34cm, 0,88cm e 1,22cm respectivamente. Seguindo a mesma análise para o FiF (figura 35, coluna direita) os valores máximos de *gamma* foram de 3,41; 4,61 e 7,30. Para o IMRT (figura 36, coluna direita) os valores máximos de *gamma* foram de 7,02; 4,32 e 5,77.

Figura 34- Técnica de radioterapia utilizada: 3D-RT. Mapa de distribuição do índice *gamma* corte a corte e seu respectivo histograma de frequência de pixels pelo índice *gamma*. A) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,34 cm e seu respectivo histograma. B) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,88 cm e seu respectivo histograma. C) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 1,22 cm e seu respectivo histograma.

Figura 35 - Técnica de radioterapia utilizada: FiF. Mapa de distribuição do índice *gamma* corte a corte e seu respectivo histograma de frequência de pixels pelo índice *gamma*. A) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,34 cm e seu respectivo histograma. B) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,88 cm e seu respectivo histograma. C) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 1,22 cm e seu respectivo histograma.

Figura 36 - Técnica de radioterapia utilizada: IMRT. Mapa de distribuição do índice *gamma* corte a corte e seu respectivo histograma de frequência de pixels pelo índice *gamma*. A) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,34 cm e seu respectivo histograma. B) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 0,88 cm e seu respectivo histograma. C) *Gamma* resultante da análise do objeto simulador estático com o oscilante a 1,22 cm e seu respectivo histograma. O retângulo branco indica a posição 38.

Como somente as porcentagens de pontos aprovados pela análise *gamma*, não informam diretamente o comportamento da distribuição espacial de valores *gamma*, ou seja, não indicam o posicionamento das distribuições de dose com maior falha nesta análise, o gráfico de pontos aprovados por fatia, varrendo todo o volume analisado, foi apresentado na figura 37.

Figura 37 - Gráfico da porcentagem de pontos aprovados para o índice *gamma* em relação à cada fatia analisa no volume. A pos1 refere-se ao *gamma* do objeto em movimento com amplitude de 0,34 cm em relação ao estático, pos2 a amplitude de 0,88 cm em relação ao estático e a pos3 a amplitude de 1,22 cm em relação ao estático. A) Análise *gamma* dos objetos simuladores irradiados com a técnica 3D-RT. B) Análise *gamma* dos objetos simuladores irradiados com a técnica FiF. C) Análise *gamma* dos objetos simuladores irradiados com a técnica IMRT

5.2.3 – Discussão dos dados

A tabela 6 sintetiza os resultados das aprovações da análise *gamma* e como esperado, observa-se que a porcentagem de aprovação no índice *gamma* decai de acordo com o aumento da amplitude respiratória para todas as técnicas de planejamento estudadas. Isso é mais evidente para o IMRT, pois essa técnica faz uso de uma modulação complexa na fluência dos feixes de radiação e, quando submetidos à oscilação, resulta em uma alteração maior na dose entregue ao objeto simulador. Considerando o critério de aprovação estabelecido de que mais de 90% dos pontos deveriam ser aprovados na análise *gamma*, a irradiação do objeto simulador com IMRT e amplitude de 1,22cm foi reprovada, ou seja, a discrepância entre a distribuição de dose obtida com a irradiação estática e em movimento, excede o critério mínimo de aceitação.

Tabela 6 – Porcentagem de aprovação com o índice *gamma* para os objetos simuladores irradiados com três diferentes técnicas de radioterapia. Parado: modo estático, amplitude 1: oscilação de 0,34 cm, amplitude 2: oscilação de 0,88 cm e amplitude 3: oscilação de 1,22 cm.

Técnica	Aprovação (%)		
	<i>Parado-Amplitude 1</i>	<i>Parado- Amplitude 2</i>	<i>Parado- Amplitude 3</i>
3D-RT	98,44	93,24	91,66
FIF	98,43	95,67	94,31
IMRT	94,49	93,51	86,62

A resposta da aprovação do índice *gamma* isolada não fornece a informação dos valores máximos desse índice. Sabe-se que quanto maior o valor do índice *gamma*, maior a discrepância entre os limites de aceitação (3%/3mm) na comparação entre as distribuições de dose. A tabela 7, sumariza os dados apresentados para os valores máximos do índice *gamma*. De modo geral, o valor máximo aumenta de acordo com a amplitude da oscilação, exceto para o IMRT, observando a coluna direita da figura 35, percebe-se que com o aumento da amplitude a base do histograma se estende para valores de *gamma*, entre 2 e 3. Deve-se atentar que um valor isolado muito alto pode estar associado a um ruído oriundo da IMRN.

Tabela 7 – Valor máximo da matriz *gamma* para as análises das três diferentes técnicas de radioterapia. Parado: modo estático, amplitude 1: oscilação de 0,34 cm, amplitude 2: oscilação de 0,88 cm e amplitude 3: oscilação de 1,22 cm.

Técnica	Valor máximo de <i>gamma</i>		
	<i>Parado-Amplitude 1</i>	<i>Parado- Amplitude 2</i>	<i>Parado- Amplitude 3</i>
3D-RT	4,26	5,52	7,28
FIF	3,41	4,61	7,30
IMRT	7,02	4,32	5,77

A análise da aprovação no índice *gamma* em função da distribuição de dose ao longo do volume estudado (figura 37) indica qual região do objeto simulador foi mais afetada pelo movimento respiratório. Tendo em mente que o formato cônico do objeto simulador de mama exige a homogeneização do feixe de radiação na região central e superior, e que, cada técnica tem um poder de homogeneização diferente, pode-se analisar o comportamento obtido devido a influência da movimentação para cada técnica. Para o planejamento com a técnica 3D-RT, a homogeneização foi feita com filtros virtuais, ou seja, todo o volume analisado recebeu o

mesmo gradiente de dose na direção anteroposterior, o que para a menor amplitude não se reflete em reprovação em nenhuma região do objeto simulador. Para amplitudes maiores, as aprovações nos índices *gamma* são menores que para a amplitude 1 e as reprovações ocorrem nas bordas dos objetos simuladores, alternando-se entre o início e fim do volume analisado, o que não indica um padrão para localização das falhas no volume irradiado. Para os planejamentos de IMRT, usando FiF ou planejamento direto, as menores aprovações na análise *gamma* ocorrem na região central do objeto simulador, local em que há maior movimentação das lâminas do MLC e um padrão de fluências mais modulado, ficando mais susceptível a erros na entrega da dose com a movimentação durante a irradiação. Para ilustrar esta consideração, a figura 38, apresenta o comportamento dos MLCs modulando o feixe na região central do objeto simulador nos subcampos usados para o tratamento com a técnica FiF. Outra consideração importante a ser feita sobre os resultados usando as técnicas de IMRT, é que para o FiF, a região central do objeto simulador é reprovada na análise *gamma* (aprovações menores que 90%) para a maior amplitude de oscilação, enquanto que para o IMRT inverso, as amplitudes 2 e 3 são reprovadas. O que comprova que, com o aumento da complexidade da técnica de planejamento, o movimento respiratório, mesmo para a amplitude intermediária estudada neste trabalho, altera a distribuição de dose tridimensional.

Figura 38 - Modulação do feixe de radiação utilizando MLC para o FiF, com o *gantry* a 90°. A) Irradiação de campo aberto. B) Subcampo 1. C) Subcampo 2.

Fonte: *Frames* do vídeo da movimentação do MLC do sistema de planejamento *Eclipse™* da *Varian Medical Systems* (2017).

A análise apresentada até aqui sobre o comportamento da falha das aprovações no *gamma* ao longo do objeto simulador, pode ser completada com a visualização das distribuições do *gamma* em cada corte (figura 34, 35 e 36), em todas elas observa-se um aumento de dose na região anterior da mama e o mesmo comportamento foi observado nos estudos de Liu *et al* (15)

e Menon *et al* (8). Na análise destas distribuições de *gamma* por fatia, o comportamento obtido para o IMRT inverso (figura 35-A) na comparação do objeto simulador estático com o oscilante à 0,34 cm, a menor amplitude, chama a atenção, pois há uma concentração muito grande de falha na região anterior, no entanto, este resultado de maior falha na região anterior para uma pequena amplitude de oscilação parece estar em acordo com o resultado obtido por Menon *et al* (8). Ainda para a análise da distribuição *gamma* por fatia no IMRT com a maior amplitude de oscilação (figura 36-C), observou-se uma concentração de falhas na região posterior do objeto simulador e como a aprovação total deste estudo foi menor que 90% (tabela 6), as curvas de isodose das distribuições de R2 normalizadas referentes a fatia 38 que está indica por um retângulo branco na figura 35-C foram analisadas (figura 39). Estas curvas de isodose, indicam que o aumento da amplitude de oscilação para 1,22 cm (figura 39-D) provocou um decréscimo de dose na região posterior do objeto simulador, que resultou na falha do *gamma* nesta região, esse mesmo comportamento foi observado para a técnica IMRT em um estudo preliminar apresentado no *9th International Conference on 3D Radiation Dosimetry* (IC3Dose-2016), que encontra-se no anexo A. Acreditamos que o decréscimo de dose nesta região tenha ocorrido em função da orientação dos cinco feixes coplanares usados para o tratamento.

Figura 39 – Técnica utilizada: IMRT. Curvas de isodose para os mapas de R2 normalizados.

A) Parado: objeto simulador irradiado no modo estático. B) Posição 1: objeto simulador irradiado com amplitude de 0,34 cm. C) Posição 2: objeto simulador irradiado com amplitude de 0,88 cm. D) Posição 3: objeto simulador irradiado com amplitude de 1,22 cm.

5.2.4 – Comparação com a literatura

Como já foi dito, nenhum estudo com dosimetria 3D já foi realizado para avaliar o efeito da respiração em tratamentos de radioterapia de mama. Então, optou-se por fazer análises 2D dos dados obtidos para comparar com resultados obtidos com dosimetria com filme, encontrados nos estudos de Menon *et al* (8). Dessa forma, foram levantados os perfis de dose das imagens do isocentro dos objetos simuladores (figura 40), para cada técnica de tratamento, no corte axial em cada uma das amplitudes estudada e no modo estático, plotando a linha central distribuição de R2 na direção anteroposterior em função da distância em *pixel* (0,6 mm/pixel).

Por causa da difusão do oxigênio no gel, devido as bolhas de ar na base do objeto simulador, não necessariamente todas as imagens do isocentro, possuem o mesmo número de pixels, por isso faz-se necessário a escolha de uma faixa de pixel que todas as imagens tenham em comum para cada técnica radioterápica utilizada.

Figura 40 – Perfil de dose do corte axial do objeto simulador (isocentro) na direção anteroposterior. Parado: Objeto simulador irradiado no modo estático (parado). Pos1: Objeto simulador irradiado oscilando na amplitude de 0,34 cm. Pos2: oscilando na amplitude de 0,388 cm. Pos3: oscilando na amplitude de 1,22 cm A) 3D-RT. B) FiF. C) IMRT

Assim como na literatura, os perfis de dose seguem o padrão do movimento estático até a amplitude de 1,22 cm, pois Menon *et al* observou uma variação mais perceptível para o perfil de dose apenas para a amplitude de 2 cm. Ainda em compasso com a literatura, os perfis obtidos para as técnicas FiF e IMRT variaram mais em relação ao perfil estático do que para a técnica 3D-RT, devido a modulação do feixe.

Ainda sobre a figura 40, observa-se uma maior variação do perfil de dose em movimento em relação ao perfil de dose parado para o FIF quando como ao IMRT, isso pode ser atribuído a variação mais brusca do MLC para o FIF em relação ao movimento suave do IMRT com *sliding window*.

Baseado nos estudos *in vivo* de Cao *et al* (14) que avaliou o deslocamento da mama na direção anteroposterior, observou-se que ao fim da inspiração o deslocamento havia sido de 1,8 cm, com uma amplitude média de 0,8 cm e que variações acima de 0,6 cm requeriam atenção em tratamentos com IMRT, o que reforça a adequação da faixa de amplitudes de oscilação utilizadas neste trabalho (0,34 a 1,22 cm).

Cao *et al* propõe um método linear para avaliar o impacto clínico do movimento respiratório para tratamentos radioterápicos de câncer de mama, utilizando as mesmas três técnicas de radioterapia usadas neste trabalho. Ele relacionou linearmente a diferença percentual da cobertura do CTV em função de um índice normalizado determinado pelo deslocamento da mama, obtendo retas com coeficiente de Pearson de 0,92; 0,90 e 0,81 respectivamente para as técnicas 3D-RT, FiF e IMRT, indicando uma correlação fraca para o caso do IMRT. Por se tratar de um estudo em vivo, não foi possível fazer uma análise dos nossos dados nos mesmos moldes a fim de comparar os resultados. Porém, fazendo uma análise da porcentagem de pontos reprovados na análise *gamma* 3D em todo o volume estudado em função da amplitude do movimento respiratório para as três técnicas de radioterapia utilizadas nesse projeto, obtemos que através de uma análise linear (figura 41-A e tabela 8) resultados da correlação de Pearson com tendência semelhante aos apresentados por Cao *et al.*, especialmente para o IMRT.

Figura 41 – Comportamento da diferença percentual de dose em função da amplitude do movimento respiratório para as técnicas utilizadas nesse projeto (3D-RT, FiF e IMRT). A) Ajuste linear dos dados. B) Melhor ajuste para cada técnica.

Tabela 8 – Parâmetros do ajuste linear da diferença percentual de dose em função da amplitude respiratória, para três diferentes técnicas (3D-RT, FiF e IMRT) e valores do coeficiente de Pearson da literatura (Cao *et al* (14)).

Técnica	Coefficiente linear	Coefficiente angular	Coefficiente de Pearson (R)	Resultados do Cao <i>et al</i> (R)
3D-RT	$0,0235 \pm 0,2662$	$4,7210 \pm 0,2990$	0,9980	0,9200
FiF	$-0,8561 \pm 1,1939$	$7,8805 \pm 1,34096$	0,9858	0,9000
IMRT	$1,5596 \pm 5,3400$	$8,1562 \pm 5,9973$	0,8056	0,8100

Como o coeficiente de Pearson para o ajuste linear dos dados para o IMRT é muito baixo, optou-se por realizar um melhor ajuste automático dos dados. Utilizando o *software Origin®*, observou-se que o IMRT tem um comportamento exponencial, o que não se conclui dos estudos do Cao *et al* por se tratar de uma amostra biológica com um número amostral pequeno ($N = 8$).

Um novo modelo, não pode ser proposto pelo nosso trabalho devido ao número limitado das amplitudes estudadas, mas abre discussões para estudos futuros. E esse comportamento exponencial obtido para o IMRT, indica claramente que o movimento respiratório influencia a distribuição de dose entregue e seu efeito é mais pronunciado em técnicas mais complexas.

5.2.5 – Considerações finais

Com base no impacto do efeito respiratório na dosimetria realizada neste trabalho para as técnicas 3D-RT, FiF e IMRT, vale ressaltar que ele deveria ser considerado durante o planejamento radioterápico de tumores de mama. Para pacientes com grande movimentação da caixa torácica durante a respiração o uso de técnicas para compensação da respiração durante o tratamento e deveria ser utilizado, como por exemplo técnico de compressão da caixa torácica, técnicas de *gating* segurando a respiração ou com respiração livre ou ainda, técnicas de acompanhamento do tumor em tempo real.

A consequência dosimétrica da movimentação respiratória em tratamentos de mama pode ser amplificada em tratamentos de mama hipofracionados, pois como descrito na introdução, é necessária para realização destes tratamentos a garantia de uma distribuição de dose homogênea para evitar efeitos adversos e como isto só é alcançado com técnicas

complexas (FiF e IMRT), trata-se de tratamentos que podem sofrer grandes variações de dose devido à movimentação respiratória.

Capítulo 6 - Conclusões

Por tudo que foi apresentado, verificou-se com uma análise tridimensional que a respiração influencia a dosimetria do tratamento de mama com técnicas 3D-RT, FiF e IMRT, sendo que o aumento das amplitudes respiratórias estudadas (0,34; 0,88 e 1,22cm), aumentam a inomogeneidade de dose. Observou-se também, que a distribuição de dose se modifica mais em função da complexidade da técnica radioterápica aplicada, sendo mais preocupante para as técnicas de IMRT.

Verificou-se que usando o IMRT inverso, uma maior inomogeneidade de dose foi obtida devido à respiração, principalmente para amplitude de 1,22 cm, onde o *gamma* 3D (3%/3mm/15% threshold) apresentou uma aprovação em menos de 90% dos pontos avaliados. Embora, para os demais casos avaliados, a aprovação total do *gamma* ocorreu para mais de 90% dos pontos, observou-se que principalmente nas regiões centrais do objeto simulador, as aprovações no *gamma* eram menores que 90% para os casos de IMRT, sendo que com oscilações com amplitude de 1,22 cm a distribuição de dose obtida no estudo com FiF ficou comprometida nesta região, e que, para o IMRT inverso, oscilações com amplitude de 0,88 cm e 1,22 cm comprometem a distribuição de dose nesta região.

De modo geral o movimento respiratório gerou uma inomogeneidade de dose na região anterior do objeto simulador, porém para o IMRT inverso na amplitude de 1,22 cm, observou-se um decréscimo de dose na região posterior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. **World Cancer Report 2014**. [ed.] Wild CP Stewart BW. Lyon, France. IARC Publications, 2014. ISBN 978-92-832-0443-5.
2. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. **Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro. INCA, 2015. ISBN 978-85-7318-283-5.
3. GURSEL, B., MEYDAN, D., OZBEK, N. et al. **Advances in Therapy**. 2011. 28:1114. doi: 10.1007/s12325-011-0078-1.
4. ZHANG, F. AND ZHENG, M. **Dosimetric evaluation of conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy and direct machine parameter optimisation intensity-modulated radiotherapy for breast cancer after conservative surgery**. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology, 2011. 55: 595–602. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02313.x.
5. BARNETT, GC; WILKINSON, J; MOODY, AM. et al. **A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: baseline characteristics and dosimetry results**. Radiother Oncol. 2009; 92(1):34-41.
6. BURMEISTER, J1; ALVARADO, N; WAY, S. et al. **Assessment and minimization of contralateral breast dose for conventional and intensity modulated breast radiotherapy**. Med Dosim. 2008, Spring;33(1):6-13. doi: 0.1016/j.meddos.2007.04.003.
7. LANDAU, D; ADAMS, EJ; WEBB, S. et al. **Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated**
8. MENON, G; PUDNEY, D; SMITH, W. 2011. **Dosimetric evaluation of breast radiotherapy in a dynamic phantom**. Phys Med Biol 56(23):7405-18.
9. REMOUCHAMPS, VM; VICINI, FA; SHARPE, MB. et al. 2003. **Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation**. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 55: 392-406
10. TORTORA, G J; ANAGNOSTAKOS, N P. **Principles of Anatomy and Physiology**, 6th edition, New York: Harper-Collins, 1990, ISBN 0-06-046669-3, p. 707.

11. PEMLER, P; BESSERER, J; LOMBRISER, N. et al. **Influence of respiration-induced organ motion on dose distributions in treatments using enhanced dynamic wedges.** 2001. Med. Phys. 28, 2234 –2240.
12. CHEN M H, CHUANG M L, BORNSTEIN B A. et al. **Impact of respiratory maneuvers on cardiac volume within left-breast radiation portals.** 1997, Circulation 96:3269–72
13. GEORGE R, KEALL P J, KINNI V R. et al. **Quantifying the effect of intrafraction motion during breast IMRT planning and dose.** 2003, deliveryMed. Phys.30:552–62. doi:10.1016/j.meddos.2008.07.002
14. CAO, J; ROESKE, J. C. et al. **Calculation and prediction of the effect of respiratory motion on whole breast radiation therapy dose distributions.** Medical Dosimetry, Vol. 34, No. 2, pp. 126-132, 2009.
15. LIU, Q; MCDERMOTT, P; BURMEISTER J. **Effect of respiratory motion on the delivery of breast radiotherapy using SMLC intensity modulation.** Med Phys. 2007 Jan;34(1):347-51.
16. J.F.PAVONI, O.BAFFA. **Dosimetria usando o Gel MAGIC com Formaldeído.** Revista Brasileira de Física Médica.p. 15-28, São Paulo,2010.
17. FONG, PM; KEIL, DC; DOES, MD. et all. **Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere.** Phys Med Biol. 2001 Dec;46(12):3105-13.
18. Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA). Controle do Cancer de Mama. http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/tratamento. Data de acesso: 27 de Fevereiro de 2017.
19. GURSEL, B; MEYDAN, D; OZBEK, N; et al. **Dosimetric comparison of three different external beam whole breast irradiation techniques.** 2011, Adv Ther 28(12): 1114-25.
20. SALVAJOLI, J. V; SOUHAMI, L; FARIA, S. L. **Radioterapia em Oncologia.** 1999, MEDSI Editora Médica e Científica Ltda. ISBN: 85-7199-190-1.
21. FURUYA, T; SUGIMOTO, S; KUOKAWA, C. et al. **The dosimetric impact of respiratory breast movement and daily setup error on tangential whole breast irradiation using conventional wedge, field-in-field and irregular surface**

- compensator techniques.** Journal of Radiation Research, 2013, 54, 157–165. doi: 10.1093/jrr/rrs064.
22. Hanna, S.A; Marta, G.N; Gadia, R. **Tratamento do câncer de mama com radioterapia de intensidade modulada.** 2014. Sociedade Brasileira de Radioterapia - SBRT.
 23. AL-RAHBI, Z. A; MANDHARI, Z. A; RAVICHANDRAN, R; H. Y. *et al.* **Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy isocentric field plans and field in field (FIF) forward plans in the treatment of breast cancer.** J Med Phys. 2013 Jan-Mar; 38(1): 22–29. doi: 10.4103/0971-6203.106601.
 24. PIGNOL, J.P; OLIVOTTO, I; RAKOVITCH, E. *et al.* **A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis.** J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13):2085-92.
 25. DONOVAN, E; BLEAKLEY, N; DENHOLM, E. *et al.* **Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy.** Radiother Oncol.2007 Mar;82(3):254-64.
 26. YIN, F. F; OLDHAM, M; CAI, J. *et al.* **Dosimetry challenges for implementing emerging technologies.** IC3DDose 2010 – 6th International Conference on 3D Radiation Dosimetry
 27. HARRINGTON, C; LYATSKAYA, Y; CZERMINSKA, M. *et al.* **Patient Characteristics That Predict the Need for Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) of Breast.** Dana-Farber/Brigham and Women’s Cancer Center.
 28. SCHLEGEL, W; BORTFELD, T; GROSU, AL. **New Technologies in Radiation Oncology.** Berlin Heidelberg New York. Springer, 2006
 29. LOW, D. A; MORAN, J. M; DONG J. *et al.* **Dosimetry tools and techniques for IMRT.** 2011, Med. Phys. 38:1313-1338
 30. SCHREINER, LJ. **Dosimetry in modern radiation therapy: limitations and needs.** Proceedings of the Fourth International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry, 2006.
 31. BALDOCK, C. DE DEENE, Y. DORAN, S. *et al.* **Polymer gel dosimetry.** 11 February 2010, Institute of Physics and Engineering in Medicine. Physics in Medicine and Biology, Volume 55, Number 5.
 32. DE DEENE, Y. **Essential characteristics of polymer gel dosimeters.** Proceedings of the Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry 2004a: 35-58.

33. MARYANSKI, MJ; SCHULZ, RJ; IBBOTT, GS. et al. **Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter.** Phys Med Biol 1994 (39): 1437–1455.
34. BALDOCK, C; BURFORD, RP; BILLINGHAM, N. et al. **Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry.** Phys Med Biol 1998 (43): 695-702.
35. SENDEN, RJ; DE JEAN, P; MCAULEY, KB. et al. **Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using different monomers.** Phys Med Biol. 2006 Jul 21;51(14):3301-14. Epub 2006 Jun 26.
36. RAZAK, N; RAHMAN, A; KANDAIYA, S. et al. **Role of anti-oxidants on normoxic methacrylic acid gelatin (MAG) polymer gel dosimeter at 6-mv photon beam using single spin echo MRI.** 2014, The Malaysian Journal of Analytical Sciences, Vol 18 No 2 (2014): 423 – 433.
37. DE DEENE, Y; VERGOTE, K; CLAEYS, C. et al. **The fundamental radiation properties of normoxic polymer gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels.** Phys Med Biol 2006 (51): 653–673
38. BALDOCK. C; DE DEENE, Y; DORAN, S. et al. **Topical Review: Polymer gel dosimetry.** Phys Med Biol. 2010 February 11; 55(5): R1–R63. doi:10.1088/0031-9155/55/5/R01.
39. KARLSSON, A; GUSTAVSSON, H; MANSSON, S. et al. **Dose integration characteristics in normoxic polymer gel dosimetry investigated using sequential beam irradiation.** Phys Med Biol 2007(52): 4697–4706.
40. PAVONI, J. F.; FILHO, OSWALDO BAFFA. **An evaluation of dosimetric characteristics of MAGIC gel modified by adding formaldehyde (MAGIC-f).** 2012, RADIATION MEASUREMENTS, OXFORD, v. 47, n. 41619, supl. 1, Part 3, pp. 1074-1082, NOV-DEC, 2012
41. MARYANSKI, M.J; GORE, J.C; KENNAN R.P. et al. **NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimeters by MRI.** Magn Reson Imaging 1993(11): 253-258.

42. BERG, A; ERTL, A; MOSER, E. **High resolution polymer gel dosimetry by parameter selective MR-microimaging on a whole body scanner at 3T.** Med Phys 2001(28):833-43
43. HAACKE, E. M; BROWN, R. W; THOMPSON, M .R. et al. **Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design.** ISBN-13: 978-0471351283. ISBN-10: 0471351288
44. MR-TIP, Magnetic Resonance - Technology Information Portal. Member of SoftWays' Medical Imaging Group. <http://www.mr-tip.com/serv1.php?type=seq&sub=11>. Data de acesso: 26 February 2017.
45. Van Dyk, J; Barnett, R. B; Cygler, J. E. et al. **Commissioning and quality assurance of treatment planning computers.** 1993, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 26, 261-273.
46. HARMS, W. B; LOW, D.A; WONG, J. W. et al. **A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms.** 1998, Med Phys. 25, 1830-1836.
47. LOW, D.A; HARMS, W.B; MUTIC; S. et al. **A technique for the quantitative evaluation of dose distributions.** 1998, Med Phys 1998;25:656–661.
48. DEPUYDT, T; ESCH, A.N; HUYSKEN, D. P. **A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation.** Radiotherapy and Oncology 62 (2002) 309–319
49. LOW, D.A. **Gamma Dose Distribution Evaluation Tool.** 2010 IOP Publishing. Journal of Physics: Conference Series, Volume 250, Number 1
50. BALDOCK, C. BURFORD, RP. BILLINGHAM, NC. et al **Experimental procedure for the manufacture of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry.** Phys Med Biol 1998(43): 695–702.
51. KAYAR, R., CIVELEK, S., COBANOGLU, et al. (2011). **Five methods of breast volume measurement: a comparative study of measurements of specimen volume in 30 mastectomy cases.** *Breast cancer: basic and clinical research*, 5, 43.
52. MCGHEE, D. E., & STEELE, J. R. (2011). **Breast volume and bra size.** *International Journal of Clothing Science and Technology*, 23(5), 351-360.
53. SANTOS, L.F. **Desenvolvimento de uma plataforma móvel para simulação do movimento respiratório e caracterização de seus efeitos no tratamento radioterápico de câncer de mama.** 2014. Iniciação Científica. (Graduando em Física Médica) - Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Pró-reitoria de pesquisa da Universidade de São Paulo. Orientador: Juliana Fernandes Pavoni.

54. VANDECASTEELE, J. DE DEENE, Y. **On the validity of 3D polymer gel dosimetry: I. reproducibility study.** Phys Med Biol. 2013 Jan 7;58(1):19-42. doi: 10.1088/0031-9155/58/1/19. Epub 2012 Dec 6.
55. VANDECASTEELE, J; DE DEENE, Y. **On the validity of 3D polymer gel dosimetry: I. Reproducibility study.** Phys. Med. Biol. 58, 19–42 (2013)
56. LEPAG. M, JAYASAKERA. PM, BÄCK. SA, et al. **Dose resolution optimization of polymer gel dosimeters using different monomers.** Phys Med Biol. 2001 Oct;46(10):2665-80.
57. BALDOC, C. LEPAGE, M. BÄCK, SA. Et al. **Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence.** Phys Med Biol. 2001 Feb;46(2):449-60.
58. MUKAKA, M.M. **Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research.** Malawai Medical Journal 2012 Sep; 24(3): 69–71. DOI:PMC3576830
59. VANDECASTEELE, J; DE DEENE, Y. **On the validity of 3D polymer gel dosimetry: III. MRI-related error sources.** Phys Med Biol. 2013 Jan 7;58(1):63-85. doi: 10.1088/0031-9155/58/1/63. Epub 2012 Dec 6.
60. GUSTAVSSON, H, KARLSSON, A e BÄCK, SA. et al. *MAGIC-type polymer gel for three-dimensional dosimetry: intensity-modulated radiation therapy verification.* . s.l. : Med Phys. 2003 Jun;30(6):1264-71.
61. BAIRD, CT; STARKSCHALL, G; LIU, HH. et all. **Verification of tangential breast treatment dose calculations in a commercial 3D treatment planning system.** J Appl Clin Med Phys. 2001 Spring;2(2):73-84.

ANEXO A

Evaluation of the respiratory motion influence in the 3D dose distribution of IMRT breast radiation therapy treatments

J C Lizar¹, L F Santos¹, F C Brandão², K C Volpato², F S Guimarães² and J F Pavoni¹

1- Departamento de Física, FFCLRP, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes 3900, 14040-901, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP, Brazil

2- Centro de Radioterapia de São Carlos, Rua Maestro João Seppe, s/nº, Jd Paraíso, São Carlos, SP, Brazil.

jessica_lizar@yahoo.com

Abstract. This study aims to evaluate the motion influence in the tridimensional dose distribution due to respiratory for IMRT breast planning technique. To simulate the breathing movement an oscillating platform was used. To simulate the breast, MAGIC-f phantoms were used. CT images of a static phantom were obtained and the IMRT treatment was planned based on them. One phantom was irradiated static in the platform and two other phantoms were irradiated while oscillating in the platform with amplitudes of 0.34 cm and 1.22 cm, the fourth phantom was used as reference in the MRI acquisition. The percentage of points approved in the 3D global gamma analyses (3%/3mm) when comparing the dose distribution of the static phantom with the oscillating ones was 91% for the 0.34cm amplitude and 62% for the 1.22 cm amplitude. Considering this result, the differences found in the dosimetric analyses for the oscillating amplitude of 0.34cm could be considered acceptable in a real treatment. The isodose distribution analyses showed a decrease of dose in the anterior breast region and an increase of dose on the posterior breast region, being these differences most pronounced for large amplitude motion.

1. Introduction

Breast cancer is one of the major malignant diseases that affect women in the world ^[1]. It is usually treated with a combination of conservative surgery and postoperative radiotherapy ^[2]. Traditionally, breast cancer radiotherapy is performed using conformal radiotherapy techniques (3D-RT) with two tangential opposed beams with the possibility of using physical wedges to homogenize the delivered doses.

Considering the modern techniques available nowadays in radiotherapy, breast cancer can be treated using Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) by using several beams with non-uniform intensities that varies according to the irradiated volume, this technique allows a better dose coverage at the treatment target compared to 3D-RT. In addition, breast IMRT significantly reduces doses to the surrounding organs at risk, such as contralateral breast, heart and lungs ^[3,4,5]. However, during these treatments, there is significant uncertainty in the dose received by the planned target volume (PTV) because of respiratory motion ^[6]. The average respiratory rate for an adult at rest is between 12 to 18 breaths per minute and the moving parts induced by breathing can introduce significant errors in several steps of the radiation treatment planning and treatment itself. These errors are difficult to predict and quantified due to non-synchronization between the radiation beams and movements of the targets.

In this study, our goal is to evaluate the influence of the motion induced by breathing on the tridimensional dose delivered of IMRT breast treatments using MAGIC-f gel dosimeter and an oscillating platform.

2. Materials and Methods

2.1. Gel preparation

MAGIC-*f* gel was prepared following the process described elsewhere^[7].

Four phantoms with 0.5 L of volume and simulating the breast format were prepared (figure 1-a). Phantom 1 received the static IMRT treatment, phantom 2 received the IMRT treatments oscillating with amplitudes of 0.34 cm in the platform, phantom 3 received the same treatment oscillating with amplitudes of 1.22 cm in the platform and phantom 4 was used as a reference in the Magnetic Resonance Image (MRI) scanner. Seven calibration vials were also prepared from the same batch and were irradiated with doses of zero Gy to 4 Gy.

Figure 1. (a) Phantom used to simulate the breast anatomy. (b) Oscillatory platform used to simulate breathing movement. (c) Phantom positioned on the platform to receive the IMRT radiation treatment.

2.2. Oscillatory Platform

An oscillatory platform made of acrylic material, supported by metallic bars that guide its movement and with a damping system for the maximum stability was used (figure 1-b). The platform allowed oscillations of 0.34cm to 1.79 cm and 15 oscillations/minute.

2.3. Treatment planning and irradiations

CT images of the phantom positioned on the platform were acquired on a Phillips Brilliance Big CT Bore Oncology scanner with a voxel size of $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$, the platform was motionless and a point to be selected as the isocenter was marked with fiducials. It is important to mention that all the treatment planning was performed with the static CT images and, the evaluation of the motion influence on the 3D dose distribution will be considered as the variations of the measurements of the gel irradiated in the oscillating platform in relation to the gel irradiated in the static platform.

The CT data was imported on the Eclipse treatment planning system (TPS), version 10.0 (Varian Medical Systems), the isocenter was selected at the marked point, the phantom contour was delineated and a PTV was created considering a margin of 0.5cm inside the external contour. The IMRT treatment plan was created using 5 coplanar fields and a dose of 2 Gy was prescribed, simulating one fraction of the treatment.

This treatment plan was delivered to the phantom as described before: phantom 1 received the IMRT treatment positioned on the motionless platform and phantom 2 and 3 received the IMRT treatments oscillating in the platform.

2.4. Magnetic Resonance Imaging

MRI of the three phantoms were acquired 1 day after irradiation using a Phillips Achieva 3T scanner and the head coil. A multi-spin echo sequence was used consisting of 7 echo times multiples of 22.352 ms, repetition time of 14000 ms and voxel size of $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ with a space between slices of 2 mm. The MRI intensity voxels were converted to R2 values by using a software developed in MatLab[®].

3. Results and Discussions

The calibration curve of this gel batch show a linear response (graph 1).

Graph 1. Magic-f calibration curve.

To avoid errors introduced by calibrating the gel dosimeter, but considering the linear behaviour of the calibration curve, each phantom 3D matrix data consisting of R2 values were normalized by its global maximum value (figure 2).

Figure 2. Normalized R2 distribution of isocenter images of the three phantoms treated with IMRT. (a) Phantom 1 was irradiated motionless. (b) Phantom 2 was irradiated oscillating with an amplitude of 0.34 cm. (c) Phantom 3 was irradiated oscillating with an amplitude of 1.22 cm.

To evaluate the motion influence on the dose distributions, a 3D global gamma analyses was performed using criteria of 3% of dose difference and 3mm in distance to agreement and a threshold of 15% was also used. The percentage of points approved in the 3D gamma analyses when comparing the dose distribution of phantoms 1 and 2 was 91% and for the dose distribution comparison of phantoms 1 and 3 was 62% (figure 3). These results show that the oscillation amplitude of 0.34mm, or a small respiratory breathing movement, could be considered acceptable in the clinical setting [8]. By analysing the isodose distribution, it is noticed a decrease of dose in the anterior breast region and an increase of dose on the posterior breast region. As expected, for both analyses the differences are most pronounced for large amplitude motions (figure 4) [9].

Figure 3. Gamma analyses of isocenter images, colored points represent reprovved values. (a) Gamma comparison of phantoms 1 and 2. (b) Gamma comparison of phantoms 1 and 3.

Figure 4. Isocenter isodose distribution for phantom 1 irradiated motionless (a), phantom 2 oscillating with amplitude of 0.34 cm (b) and phantom 3 oscillating with amplitude of 1.22 cm (c).

4. Conclusions

The study demonstrated that dose inhomogeneity generated by a breathing motion using IMRT technique, could not be a concern when simulating a moderate breathing movement (amplitude of 0.34 cm), however it was observed that the increase of respiratory motion amplitude increased the dose inhomogeneity (amplitude of 1.22cm) and this impacts on the dosimetric parameters of the target volume coverage.

References

- [1] Stewart B and Wild P. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. ISBN 978-92-832-0429-9.
- [2] National Comprehensive Cancer Network 2003 J Natl Compr Canc Netw 1(2): 148.
- [3] Barnett G C *et al* 2009 *Radiother Oncol* 92: 34-41.
- [4] Burmeister J *et al* 2008 *Med Dosim* 33: 6-3.
- [5] Landau D *et al* 2001 *Radiother Oncol* 60: 247-55
- [6] Remouchamp V M *et al* 2003 *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55: 392-406.
- [7] Fernandes J P *et al* 2008 *Phys. Med. Biol.* 53: N53-58.
- [8] Chi F *et al* 2015 *Cancer/Radiothérapie* 19:180–186.
- [9] Menon G *et al* 2011 *Phys. Med. Biol.* 56 7405.