



**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
**Autarquia associada à Universidade de São Paulo**

**Utilização do dosímetro FRICKE GEL em medidas 3D de  
dose em braquiterapia**

**LUCAS SANTOS HERBST**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações.

**Orientadora:**  
**Profa. Dra. Letícia L. C. Rodrigues**

**SÃO PAULO**  
**2021**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**Utilização do dosímetro FRICKE GEL em medidas 3D de  
dose em braquiterpia**

Versão Corrigida

Versão Original disponível no IPEN

**LUCAS SANTOS HERBST**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações.

**Orientadora:**

**Profa. Dra. Letícia L. C. Rodrigues**

SÃO PAULO

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho,  
para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte

Como citar:

HERBST, L. S. **UTILIZAÇÃO DO DOSIMETRO FRICKE GEL EM MEDIDA 3D DE DOSE EM BRAQUITERAPIA**. 2021. 67 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP, São Paulo. Disponível em: (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN/USP,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Herbst, Lucas Santos  
UTILIZAÇÃO DO DOSIMETRO FRICKE GEL EM MEDIDA 3D DE DOSE EM  
BRAQUITERAPIA / Lucas Santos Herbst; orientadora Leticia L C  
Rodrigues. -- São Paulo, 2021.  
67 p.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em  
Tecnologia Nuclear (Aplicações) -- Instituto de Pesquisas  
Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2021.

1. Fricke Gel. 2. Radioterapia. 3. Braquiterapia. 4. MRI.  
I. Rodrigues, Leticia L C, orient. II. Título.

## Folha de Aprovação

Autor: Lucas Santos Herbst

Título: "Utilização do dosímetro FRICKE GEL em medidas 3D de dose em braquiterpia"

Tese (Dissertação) apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Nuclear da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor (Mestre) em Ciências.

Data: 22/06/2021

### Banca Examinadora

Prof. Dr.: Leticia L. C. Rodrigues

Instituição: IPEN

Prof. Dr.: Roberto Kenji Sakuraba

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Linda V. E. Caldas

Instituição: IPEN

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Hamilta de Oliveira Santos

Instituição: Universidade Paulista

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Teresa Nathan Outeiro Pinto

Instituição: FUNDACENTRO

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Felicia Del Gallo Rocha

Instituição: Centro de Tecnologia da Marinha SP

Julgamento: Aprovado

## AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Comissão Nacional de Energia Nuclear de São Paulo (IPEN-CNEN/SP), na pessoa do Superintendente Dr. Wilson Parejo Calvo, pela oportunidade de realizar e concluir o curso de pós-graduação.

À minha orientadora, Profa. Dra. Letícia L. C. Rodrigues, pela oportunidade, orientação e paciência com todas as minhas mudanças.

Ao professor Dr Orlando Rodrigues Junior pela ajuda e atenção.

À Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Ao Eng. Carlos G. da Silveira e à Eng<sup>a</sup>. Elizabeth S. R. Somessari, do Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) do IPEN, pelas irradiações das amostras nos irradiadores com fonte de <sup>60</sup>Co do Laboratório de Fontes Intensas de Radiação (LFIR) do IPEN.

A todos os membros do CMR do IPEN, pelo incentivo e amizade.

A todos os professores, amigos e colegas da pós-graduação, por todo o conhecimento transmitido, incentivo, companheirismo e amizade.

A toda a equipe da Gerência de Ensino (GE) do IPEN, na pessoa do Presidente da Comissão de Pós-graduação (CPG), Dr. Delvonei Alves de Andrade, pelos serviços prestados e pela gentileza.

À Laura I L Favaro pelo carinho, dicas e ajuda em laboratório.

À Clínica Diagnóstico em Taguatinga, e ao Instituto de Radioterapia de Taguatinga também pela oportunidade de realização de uma pesquisa em equipamentos da instituição, em especial o técnico Cláudio.

À empresa Varian Medical Systems pelo uso do aparelho para irradiações, na pessoa de Marco Antonio da Silva.

Ao Instituto de Diagnóstico de Sorocaba e à clinica Radium, por permitir realizar imagens e irradiações com seus aparelhos.

Enfim, a todos que contribuíram de alguma maneira para que o objetivo fosse atingido.

# **Utilização do dosímetro FRICKE GEL em medidas 3D de dose em braquiterapia**

Lucas Santos Herbst

## **RESUMO**

A radioterapia é uma área da medicina que utiliza a radiação ionizante para fins terapêuticos. Um tratamento de radioterapia pode ser dividido em duas modalidades: Teleterapia e Braquiterapia. A Teleterapia tange os tratamentos onde a fonte de radiação localiza-se distante do local de tratamento. A Braquiterapia emprega fontes, geralmente radioativas seladas, para tratamentos bem localizados, utilizando radiações de curto alcance, com técnicas intracavitárias, intersticiais ou superficiais. Nesses casos a fonte de radiação é colocada próxima ou mesmo dentro da região de tratamento. No Brasil essa modalidade de tratamento é empregada principalmente para tumores na região da pelve, na maioria ginecológicos, devido ao alto número de casos de câncer de Colo de Útero e Endométrio, sendo as únicas regiões onde essa técnica está contemplada pelo Sistema Único de Saúde. Para o sucesso de um tratamento radioterápico é importante que a dose prescrita seja administrada de maneira correta. Erros dosimétricos ou geométricos podem comprometer o resultado do tratamento. As fontes devem ser conhecidas e caracterizadas, os aparelhos calibrados e verificados periodicamente, e os planejamentos e tratamentos devem ser feitos com boa precisão e exatidão. O resultado de um tratamento com radioterapia depende fortemente do conhecimento da distribuição de dose dentro do paciente. Com os planejamentos modernos em 3D a dosimetria puntual tornou-se obsoleta, surgindo a necessidade de uma dosimetria mais completa. Este trabalho tem por objetivo propor uma metodologia simples, prática e de fácil aplicação empregando o Gel Dosimétrico para ser empregada na medida da distribuição tridimensional da dose em braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) utilizando a técnica de Imagens por Ressonância Magnética (MRI).

**Palavras chave:** Fricke Gel, Radiotherapia, Braquiterapia, Gel Dosimetrico, HDR, MRI, planejamento, tratamento.

# Use of FRICKE GEL dosimeter in 3D dose measures in brachytherapy

Lucas Santos Herbst

## ABSTRACT

Radiotherapy is an area of medicine in which ionizing radiation is used with therapeutic purposes. A Radiotherapy treatment can be divided in two modalities: External Beam Therapy and Brachytherapy. External Beam Therapy includes treatments where the source of radiation is far from the treatment site. Brachytherapy utilizes a radiation source, usually sealed, for well-localized treatments, using short distant range radiation, on an intracavitary, interstitial or superficial methods. The source is positioned close, or inside the treatment region. In Brazil the modality is used mainly for pelvic treatments, usually gynaecologic, given the high number of cases of Cervical Cancer and Endometrium, being the only anatomical region contemplated in the country's Unified Health System (SUS). For the treatment to be successful, the prescription dose must be delivered in the correct way. Dosimetric or geometric errors may compromise the response to the treatment. The sources must be well known and characterized, the machines must be calibrated and periodically verified, and the planning and treatment must be realized with precision and accuracy. The treatment results depends strongly on the knowledge about the dose distribution inside the patient. With modern 3D planning, the point based dosimetry became obsolete, creating a need for an equally complex dosimetry. This work has the objective to propose a simple, practical and easy to apply method, using Dosimetric Gel for the measure of three-dimensional dose distribution in high dose rate (HDR) brachytherapy with Magnetic Resonance Imaging (MRI) reading.

**Key words:** Fricke Gel, Radiotherapy, Brachytherapy, Dosimetric Gel, HDR, MRI, planning, treatment.

## SUMÁRIO

<b>Capítulo 1 - Introdução</b> .....	13
<b>Capítulo 2 - Objetivos</b> .....	17
2.1 Gerais.....	17
2.2 Específicos .....	17
<b>Capítulo 3 - Fundamentos Teóricos</b> .....	18
3.1 Radioterapia .....	18
3.1.1 Braquiterapia .....	21
3.2 Planejamento .....	24
3.3 Dosimetria das Radiações.....	29
3.3.1 Dosimetria Gel.....	29
3.3.2 Espectrofotometria de Absorção Óptica .....	30
3.3.3 Imagem por Ressonância Nuclear Magnética .....	30
3.3.4 Dosimetria com imagens por MRI de dosímetro Fricke Gel .....	32
3.3.5 Função Gama para Análise.....	32
<b>Capítulo 4 – Materiais e Métodos</b> .....	34
4 Materiais.....	34
4.1 Reagentes e Vidrarias .....	34
4.2 Equipamentos de Medição .....	34
4.3 Sistemas de Irradiação.....	36
4.4 Software de Análise .....	38
4.5 Métodos.....	38
4.5.1 Preparação da Solução Fricke Gel.....	38
4.5.2 Irradiação das Amostras.....	38
4.5.3 Avaliação das Amostras .....	41

<b>Capítulo 5 – Resultados e Discussão</b> .....	42
5.1 Absorção Óptica .....	42
5.2 Ressonância Magnética .....	45
5.3 Análise de Curvas Irradiadas com Braquiterapia .....	49
<b>Capítulo 6 – Conclusões</b> .....	59
<b>Capítulo 7 – Referências</b> .....	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação entre incerteza e Pontos Passando a análise Gama .....	57
---	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Primeira imagem radiográfica publica, feita por Roentgen do professor de anatomia Rudolf Albert von Kölliker, tirada durante uma palestra. ....	18
Figura 2 – Curvas de Probabilidade de Controle tumoral e Probabilidade de Complicações .....	19
Figura 3 – Exemplo de campo convencional de Radioterapia, pode-se notar regiões definidas para tratamento, e regiões bloqueadas.....	20
Figura 4 – Planejamentos com radioterapia conformada 3D (A) e Radioterapia com arco modulado, VMAT (B). ....	21
Figura 5 – Lesão ulcerada a 12 meses de um Carcinoma de Células Escamosas, tratado com Braquiterapia, antes durante e após o tratamento.....	23
Figura 6 – Definições de volumes alvo do ICRU .....	25
Figura 7 – Exemplo de aplicador de Braquiterapia, aplicador tipo Fletcher. ....	26
Figura 8 – Exemplo de planejamento com aplicador tipo Fletcher – Diferentes vistas da reconstrução digital do aplicador e distribuição bidimensional da dose.....	27
Figura 9 – Exemplo de planejamento com aplicador tipo Fletcher – Distribuição tridimensional da dose.....	28
Figura 10 – Exemplo de equipamentos de pós carregamento remoto para Braquiterapia .....	28
Figura 11 – Imagens de um mesmo paciente com Ressonância Magnética (A) e Tomografia Computadorizada (B) .....	31
Figura 12 – Relaxamentos longitudinal (A) e perpendicular (B) de um Spin após um pulso de 90° .....	31
Figura 13 – Imagem de um simulador produzido com a solução Fricke Gel, nota-se um sinal alterado na região irradiada .....	32
Figura 14 – Espectrofotômetro Cary 5000 .....	35
Figura 15 – Equipamento de Ressonância Siemens Modelo Magnetom Essenza ...	35
Figura 16 – Irradiador Gammacell 220.....	36
Figura 17 – Acelerador Linear Trilogy e Software Eclipse.....	37
Figura 18 – Aparelho Gammamedplus iX e aplicador tipo sonda e ovoides de titânio..	37
Figura 19 – Cubetas Irradiadas no irradiador Gammacell com diferentes doses .....	39
Figura 20 – Tubos Falcon irradiados no Acelerador Linear com diferentes doses.....	39

Figura 21 – Montagem para irradiação dos tubos no Acelerador Linear .....	40
Figura 22 – Recipientes plásticos utilizados como simuladores nas imagens de ressonância magnética sem (A) e com (B) aplicador de titânio.....	41
Figura 23 – Espectro de Absorção da solução gel acondicionada nas cubetas, irradiadas com radiação gama do Cobalto-60.....	42
Figura 24 – Espectro de Absorção da solução gel, subtraída a curva de resposta da amostra não irradiada .....	43
Figura 25 – Curva de resposta em função da dose (curva de calibração) da solução gel, empregando a técnica de Espectrofotometria, utilizando a banda de absorção de 585 nm.....	44
Figura 26 – Banda de absorção inesperada nas leituras brutas (A) e o efeito ao fazer a subtração da curva para as cubetas sem dose (B) .....	45
Figura 27 – Curva de resposta em função da dose (calibração) da solução gel, avaliada empregando a técnica de imagem por ressonância magnética ...	46
Figura 28 – Valores médios de pixel e desvio padrão. Tela de análise do software ImageJ .....	47
Figura 29 – Exemplo de corte da imagem com três regiões de dose.....	48
Figura 30 – Perfil Medido com Ressonância Magnética para a irradiação com três níveis de 5 Gy, 10 Gy e 16 Gy .....	48
Figura 31 – Perfil Médio de quatro medidas.....	49
Figura 32 – Análise de perfil na imagem de ressonância .....	50
Figura 33 – Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma parada de fonte .....	51
Figura 34 – Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma parada de fonte .....	52
Figura 35 - Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma irradiação linear .....	53
Figura 36 - Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma irradiação linear .....	54
Figura 37 - Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma irradiação linear .....	55
Figura 38 – Possível Artefato observado na imagem.....	55
Figura 39 – Exemplo de análise gama para uma curva .....	56

## LISTA DE SIGLAS

3D	Tridimensional
AAPM	Associação Americana de Físicos em Medicina
AO	Espectrofotometria
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FXG –	Fricke Xilenol Gel
ICRU	Comissão Internacional de Unidades de Radiação e Medidas
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LBTE	Equação Linear de Transporte de Energia de Boltzmann
MRI	Imagem de Ressonância Magnética
NTCP	Probabilidade de Complicação de Tecido Normal
SAD	Distância Fonte Isocentro
TPC	Probabilidade de Controle Tumoral
VMAT	Radioterapia em arco Volumetricamente Modulada

# Capítulo 1

## Introdução

O câncer é a segunda maior causa de morte no mundo. Estima-se que 9,6 milhões de pessoas morreram deste mal em 2018, sendo 1 a cada 6 mortes globalmente [1]. Embora seja comumente tratado como uma doença apenas, em verdade, é um grupo de centenas de doenças diferentes, com a característica de crescimento acelerado, infiltrando tecidos vizinhos e podendo gerar lesões secundárias a distância, chamadas metástases. Características como o tecido onde o tumor inicia, o nível de diferenciação das células e estágio da doença geram diferentes respostas e perspectivas frente aos tratamentos e possibilidade de cura.

Existem três principais modalidades de tratamento do câncer, a cirurgia oncológica, onde busca-se remover totalmente ou parcialmente o tumor através de uma operação no paciente; a quimioterapia, onde medicamentos são utilizados para combater lesões por todo o sistema do paciente; e a radioterapia, que utiliza radiações ionizantes para destruir ou impedir que as células tumorais aumentem de número [2]. Em um tratamento as modalidades normalmente são misturadas, podendo variar em diferentes ordens. Cerca de metade dos pacientes com câncer podem se beneficiar do uso da radioterapia em algum estágio do seu tratamento.

Wilhelm Conrad Roentgen, em 1896, apresentou uma palestra sobre um tipo de feixe desconhecido, que chamou de Raios X. Dentro de meses já se utilizaria a novidade em diagnósticos e dentro de poucos anos para terapia. A descoberta rendeu um Prêmio Nobel para o físico. Pesquisas na França descobriram que doses diárias de radiação por várias semanas melhoravam de forma importante a chance de resposta do tratamento do paciente [3].

O maior desafio para radioterapia é melhorar a relação de aumento do nível de cura e a morbidade, chamada razão terapêutica. Um planejamento de tratamento busca entregar uma dose terapêutica suficiente para as células tumorais, minimizando a dose nos tecidos subjacentes. Define-se a

Probabilidade de Controle tumoral (TCP) e de Complicação de Tecido Normal (NTCP) [4].

O desenvolvimento de técnicas de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética, tomografias com emissão de pósitrons, entre outras, ajudaram enormemente os avanços na área, assim como avanços mecânicos, como desenvolvimento de colimadores multilâminas, e de software com algoritmos de cálculo de distribuição de doses e otimização de fluências de campos. Já no novo milênio as ferramentas da radioterapia são variadas com por exemplo diferentes técnicas, meios de conferência de posicionamento, partículas utilizadas e fracionamento de dose. Dentro da modalidade podemos definir duas grandes classes de tratamento a Teleterapia e a Braquiterapia.

Define-se Teleterapia como um tratamento realizado com uma fonte de radiação externa ao paciente, usualmente um acelerador linear, com arranjo isocêntrico, rotação circular ao redor do paciente e uma distância fonte-isocentro (SAD) fixa [4]. Outros tipos de fonte como Cobalto-60 foram, e às vezes ainda são, utilizados; assim como outros tipos de arranjo, por exemplo em coluna, ou multidirecional não fixo a uma geometria circular. Diferentes técnicas podem ser utilizadas no planejamento.

Imagens planares foram inicialmente utilizadas para definir regiões de tratamento baseadas na anatomia óssea do paciente. Utilizando imagens tridimensionais pode-se criar planos conformacionais (3D), ou com modulações na fluência dos campos, a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) e a Radioterapia em Arco Volumetricamente Modulado (VMAT). Essas últimas técnicas oferecem diversos benefícios clínicos aos pacientes, reduzindo os efeitos adversos e as vezes possibilitando o aumento da dose terapêutica, especialmente associado com um maior controle de posição do paciente, através da Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT). Usualmente antes dos tratamentos são feitas verificações das doses entregues pelo sistema de tratamento [5], que pode ser feita com cálculos manuais para tratamentos mais

simples, ou controles de qualidade mais robustos para técnicas mais complexas.

A braquiterapia é definida como um tratamento de curtas distâncias e utiliza, normalmente, fontes radioativas seladas para a administração de uma dose bem localizada. Essas fontes podem ser posicionadas na superfície, em uma cavidade ou no interstício da região a ser tratada [6]. Através de um carregamento remoto, com a administração sendo feita sem profissionais dentro da sala de tratamento e com um motor de passo, as fontes podem percorrer por dentro de cateteres e aplicadores, ficando diferentes quantidades de tempo em várias posições, criando a distribuição desejada segundo a geometria do paciente, entregando uma dose com um alto gradiente, poupando assim tecidos circunvizinhos. Apesar de inicialmente essa técnica utilizar de pontos geométricos de prescrição e controle de dose, com a disponibilidade de novas técnicas de imagem e planejamento, técnicas mais conformadas agora estão disponíveis para esta modalidade, crescendo assim a necessidade de um dosímetro robusto e confiável para a conferência da distribuição de dose espacial de modo mais completo. Os sistemas atuais de cálculo podem gerar distribuições tridimensionais em torno dos aplicadores, permitindo uma otimização da região tratada no paciente.

Os algoritmos e programas de cálculo em Teleterapia são constantemente testados e conferidos por muitos usuários [7], o mesmo infelizmente não pode ser dito da Braquiterapia, onde usualmente apenas as fontes radioativas passam por um escrutínio maior, criando uma dependência grande na qualidade e resposta dos sistemas de cálculo de dose criados pelos fabricantes.

Rotineiramente nas clínicas de radioterapia utilizam-se diferentes dosímetros. Alguns são voltados para medidas diárias de controle de qualidade, como simetria e planura de feixes externos, medidas de taxa de dose de fontes radioativas, mensais, como a calibração dos aparelhos, anuais, para verificações mais rigorosas desses parâmetros, incluindo medidas de dose em profundidade [4,6]. Especialmente as técnicas mais complexas, IMRT

e VMAT, faz-se de rotina controles paciente-específico, onde os campos a serem utilizados nos pacientes são medidos utilizando outros tipos de dosímetros como filmes, arranjos planares ou tridimensionais de câmaras, painéis de silício amorfo, por exemplo [4,6]. Nenhum desses exemplos possuem medidas verdadeiramente tridimensionais, mesmo os arranjos de câmaras possuem apenas alguns pontos de verificação. O dosímetro Fricke Xilenol Gel (FXG) possui essa característica de medidas volumétricas.

O FXG é um composto de sulfato ferroso misturado com gelatina e pode ser utilizado em conjunto com a Ressonância Magnética (MRI), ou técnicas ópticas, para definir a distribuição de dose em um volume. O dosímetro é composto principalmente de água, e a passagem da radiação gera mudanças químicas nos íons ferrosos, gerando íons férricos que modificam os tempos de relaxação nas imagens de ressonância magnética proporcionais à dose [8-10]. Mudanças na absorção óptica permitem utilizar um espectrofotômetro para analisar a solução, em especial na faixa de comprimento de onda de 585 nm [11], que reflete o aumento de íons férricos na amostra. Outro modo para analisar mudanças no dosímetro faz-se através de tomografias ópticas, onde as diferenças de cor causadas pelas mudanças químicas do ferro com o alaranjado de xilenol podem ser analisadas com um feixe de luz e sua transmissão pelo dosímetro [12]. Outra qualidade interessante do FXG é sua proximidade de características de interação da radiação com as do tecido humano.

## Capítulo 2

### Objetivos

#### 2.1 Gerais

Avaliar a viabilidade da utilização do Dosímetro Fricke gel na dosimetria tridimensional em tratamentos com Braquiterapia de alta taxa de dose.

#### 2.2 Específicos

- Estudar as propriedades dosimétricas da solução Fricke gel empregando as técnicas de espectrofotometria (AO) e imagem por ressonância magnética (MRI) para fins de aplicação em Braquiterapia de alta taxa de dose;
- Avaliar a aplicabilidade dos métodos com irradiações com feixe externo;
- Comparar os resultados obtidos com os fornecidos pelo planejamento;

## Capítulo 3

### Fundamentos Teóricos

#### 3.1 Radioterapia

Muito evoluiu o conhecimento sobre as características físicas, e biológicas dos Raios X desde a descoberta por Roentgen e a primeira insinuação de seu uso na saúde, marcada pela primeira radiografia pública que pode ser vista na Fig 1. O primeiro uso clínico da descoberta foi na remoção de uma faca alojada na espinha de um marinheiro, e foi descrita na revista Lancet em 1896 [13]. Entre os primeiros usos está do médico vienense Leopold Freund, também em 1896, que tratou um nevo com pelo de uma menina de 5 anos de idade [14]. O primeiro registro de efeitos deletérios da radiação foi reportado por Becquerel, que carregando o elemento rádio em seu bolso, notou um eritema na região cerca de duas semanas depois da exposição, e uma ulceração que demorou várias semanas para curar, contexto que foi reproduzido em forma de experimento por Pierre Curie em 1901 [13].

Figura 1 – Primeira imagem radiográfica pública, feita por Roentgen do professor de anatomia Rudolf Albert von Kölliker, tirada durante uma palestra



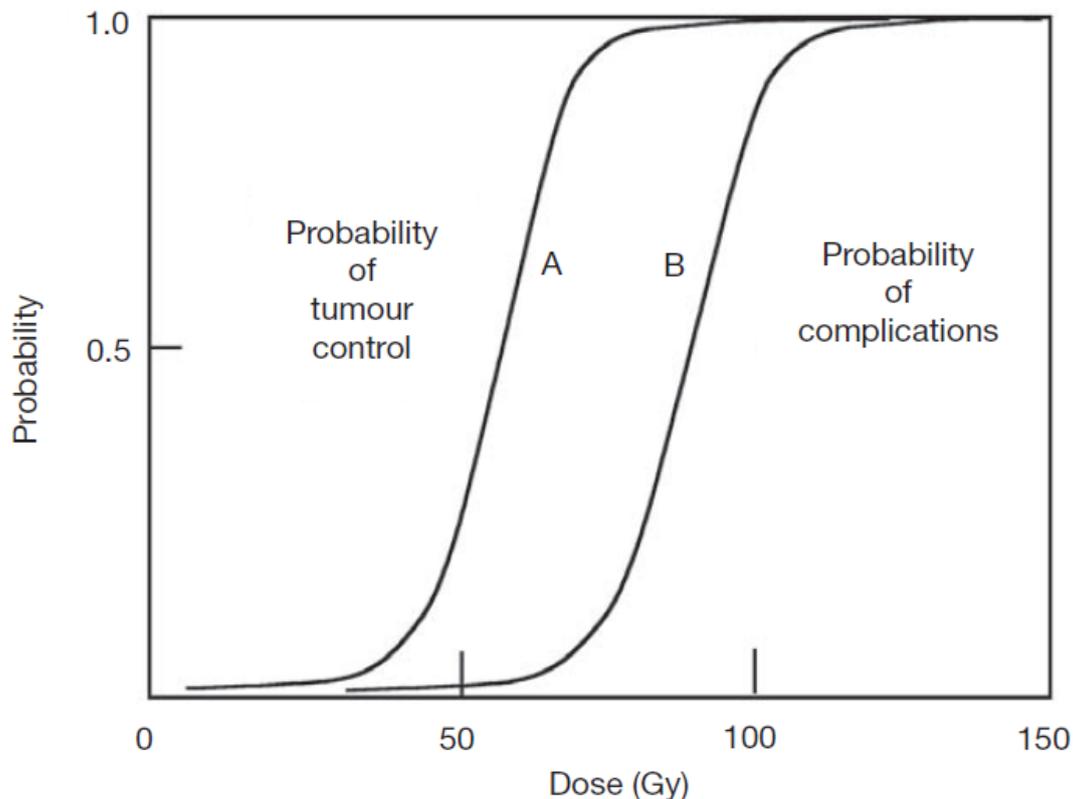
Fonte: Museu de Roentgen, Würzburg, Alemanha.

As evidências mostram que o principal alvo da radiação nos efeitos biológicos é o DNA [4,13], seja de forma direta, na quebra da sua dupla hélice, ou indireta com danos por radicais livres liberados pela passagem da radiação.

O racional do dano biológico gira em torno dos 5 R's da Radiobiologia: Reparo de dano subletal; Rearranjo das Células no Ciclo Celular; Repopulação celular dos tecidos; Reoxigenação dos tecidos; e Radiosensibilidade. Os quatro primeiros R's tentam explicar o sucesso ou falhas no controle tumoral localizado, e o último busca explicar a diferença de resposta de diferentes tipos de tumores e tecidos [15].

Levando em conta as curvas de probabilidade de Controle Tumoral (curva A) e de Complicações (curva B), como vistas na Fig 2, foram criados protocolos de fracionamento e doses terapêuticas diferentes, levando em conta a resposta de cada tipo de tumor [13].

Figura 2 – Curvas de Probabilidade de Controle tumoral e Probabilidade de Complicações



Fonte: Podgorsak, E. B., 2005

As doses de radioterapia podem variar de 1,8 Gy a 2,0 Gy por dia, em um fracionamento tradicional, a mais de 4,0 Gy por dia em um hipofracionamento, podendo até ultrapassar 20 Gy em uma única fração, em tratamentos de radiocirurgia [16].

A radioterapia convencional, também chamada de radioterapia 2D, utilizava imagens planares para definir as regiões de tratamento, baseando margens em relação às referências ósseas do paciente. Regiões poderiam ser bloqueadas com blocos de proteção para reduzir o risco de complicações do tratamento, evitando irradiar regiões do paciente onde se acreditava não estar comprometidas, pode-se ver um exemplo na Fig 3 [5,6,16].

Figura 3 – Exemplo de campo convencional de Radioterapia, pode-se notar regiões definidas para tratamento, e regiões bloqueadas



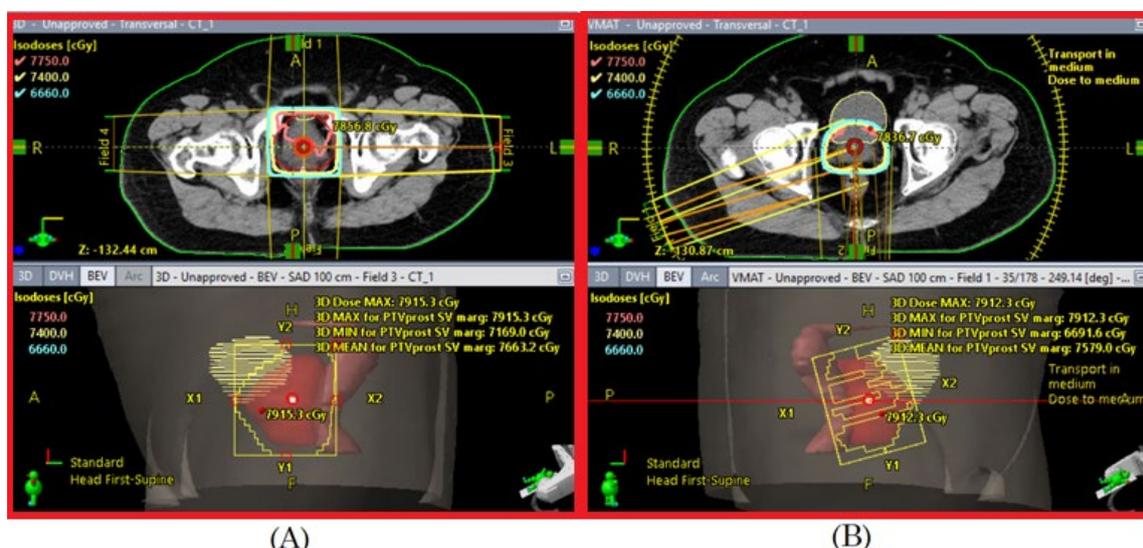
Fonte: Podgorsak, E. B., 2005

Após o advento da tomografia, softwares de cálculo puderam ser utilizados para levar em consideração a posição relativa dos órgãos internos do paciente, possibilitando até mesmo, para algoritmos mais complexos, aplicar

diferenças de transmissão de radiação por tecidos com diferentes densidades [5,6,16,17].

Avanços em processamentos e controle dos colimadores de multilâminas, permitiram criar fluências não uniformes dentro dos campos de tratamento, criando distribuições de doses cada vez mais conformadas aos alvos do tratamento. Pode-se fazer esses tratamentos com campos estáticos, chamando de IMRT, ou com posições dinâmicas do Gantry do aparelho, chamado VMAT, inclusive com benefícios clínicos para o paciente, com redução de dose em tecidos sadios, redução de dose espalhada, redução de tempo de tratamento, entre outros [5,6,16,18,19]. Na Fig 4 pode ser vista a diferença entre um planejamento com técnicas 3D e VMAT. Pode-se notar uma distribuição de dose mais concentrada ao redor do alvo (estrutura em vermelho) na Fig 4.

Figura 4 – Planejamentos com radioterapia conformada 3D (A) e Radioterapia com arco modulado, VMAT (B)



Fonte: Imagem do autor

### 3.1.1 Braquiterapia

O conceito do uso de uma fonte de radiação próxima, ou dentro, da região a ser tratada foi proposto inicialmente por Alexandre Graham Bell em 1901 [13] e independentemente por Henri-Alexandre Danlos. O nome

braquiterapia vem do grego para tratamento de curta distância. Ela pode ser utilizada montando-se agulhas com materiais radioativos ou com um carregamento remoto, após a inserção dos aplicadores no paciente [16]. Podem ser definidas três principais classes de taxa de dose: alta (acima de 12 Gy/hora), baixa (0,4 Gy/h a 2 Gy/h) e média taxa (2 Gy/h a 12 Gy/h) [4,6,16]. Entre as principais fontes temos: Iridio-192, Ouro-198, Césio-137, Colbalto-60, Iodo-125 e Paládio-103.

O tratamento com braquiterapia pode ser dado como principal, como reforço de dose (segunda fase de tratamento), e em diferentes partes do corpo, sendo no Brasil mais comumente utilizado no tratamento de lesões ginecológicas (90% dos tratamentos com a modalidade) [20].

O tipo de inserção pode ser dividido principalmente como: intracavitário, sendo um tratamento necessariamente temporário com a fonte dentro de uma cavidade; intersticial, podendo ser temporário ou permanente, com as fontes inseridas no interstício do paciente; e superficial, ficando a fonte próxima ao tecido a ser irradiado, normalmente utilizado na região da pele, como pode-se ver no exemplo da Fig 5 [4,6,13,21].

Neste trabalho será discutido apenas o racional por trás de fontes de fótons, visto que é o tipo mais usual usado na clínica.

As fontes são encapsuladas, para conter o material radioativo, manter a estrutura sólida da fonte e absorver radiações do tipo alfa e beta ( $\alpha$  e  $\beta$ ). A fonte é escolhida por algumas características físicas como energia dos fótons, que está relacionada à penetração; meia-vida; camada semi-redutora; atividade específica; força da fonte; e diminuição de dose com o inverso do quadrado da distância em relação à fonte [4]. Essas características mudam o tipo de aplicação, o tamanho e a técnica associada ao uso da fonte.

Figura 5 – Lesão ulcerada a 12 meses de um Carcinoma de Células Escamosas, tratado com braquiterapia, antes durante e após o tratamento



Fonte: Guinot, J. L., et al. [21]

A Associação de Físicos em Medicina dos Estados Unidos (AAPM), um dos órgãos que mais publicam na área de física médica, recomenda o uso da Força de Kerma no Ar,  $S_K$ , para fontes de Braquiterapia [22], cuja definição é dada na equação 1.

$$S_K = \left( \dot{K}(d_{ref}) \right)_{ar} \cdot d_{ref}^2 \quad \text{Equação 1}$$

Onde a distância de referência é de 1 m. Pode-se notar que o valor de  $S_K$  é idêntico ao valor do Kerma,  $\dot{K}$ , porém com uma unidade diferente. Sendo a taxa de Kerma no Ar de referência de 1  $\mu\text{Gy/h}$ , sua força então teria um valor de 1  $\mu\text{Gy.m}^2\text{.h}^{-1}$ .

O algoritmo utilizado para cálculo de dose no estudo é o Acuros<sup>TM</sup>, desenvolvido pela empresa Transpire, posteriormente adquirida pela Varian Medical Systems. O algoritmo procura uma solução determinística da Equação de Transporte Linear de Energia de Boltzmann (LBTE), que descreve o comportamento de partículas irradiadas e interagindo com um meio, levando em conta as seções de choque por grupos de energias de fótons, e por densidade de massa dos materiais, uma descrição completa do funcionamento do algoritmo podem ser encontradas na literatura [23] assim como validações e comparações [24,25]. De modo geral, o algoritmo resolve a Equação 2, que é

uma LBTE estática, independente ao tempo, com volume computacional  $V$  e superfície  $\delta V$  [26].

$$\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Psi + \sigma_t \Psi = q_{\text{scat}} + \sum_{p=1}^P \frac{q_p}{4\pi} \delta(\vec{r} - \vec{r}_p) \quad \text{Equação 2}$$

$$\Psi = 0, \vec{r} \in \delta V, \hat{\Omega} \cdot \vec{n} < 0 \quad \text{Equação 3}$$

Onde:

$\Psi$  é a fluência angular de fótons em função da posição  $\vec{r} = (x, y, z)$ , direção  $\hat{\Omega} = (\mu, \eta, \zeta)$  e energia  $E$ ;

$q_{\text{scat}}$  é a fonte de espalhamento, em função da posição  $\vec{r} = (x, y, z)$ , direção  $\hat{\Omega} = (\mu, \eta, \zeta)$  e energia  $E$ ;

$q_p$  é uma fonte de fótons pontual;

$\delta(\vec{r} - \vec{r}_p)$  é a função Delta de Dirac entre a posição da fonte e o ponto de cálculo;

$\sigma_t$  é a seção de choque macroscópica;

$\vec{n}$  é o vetor perpendicular à superfície.

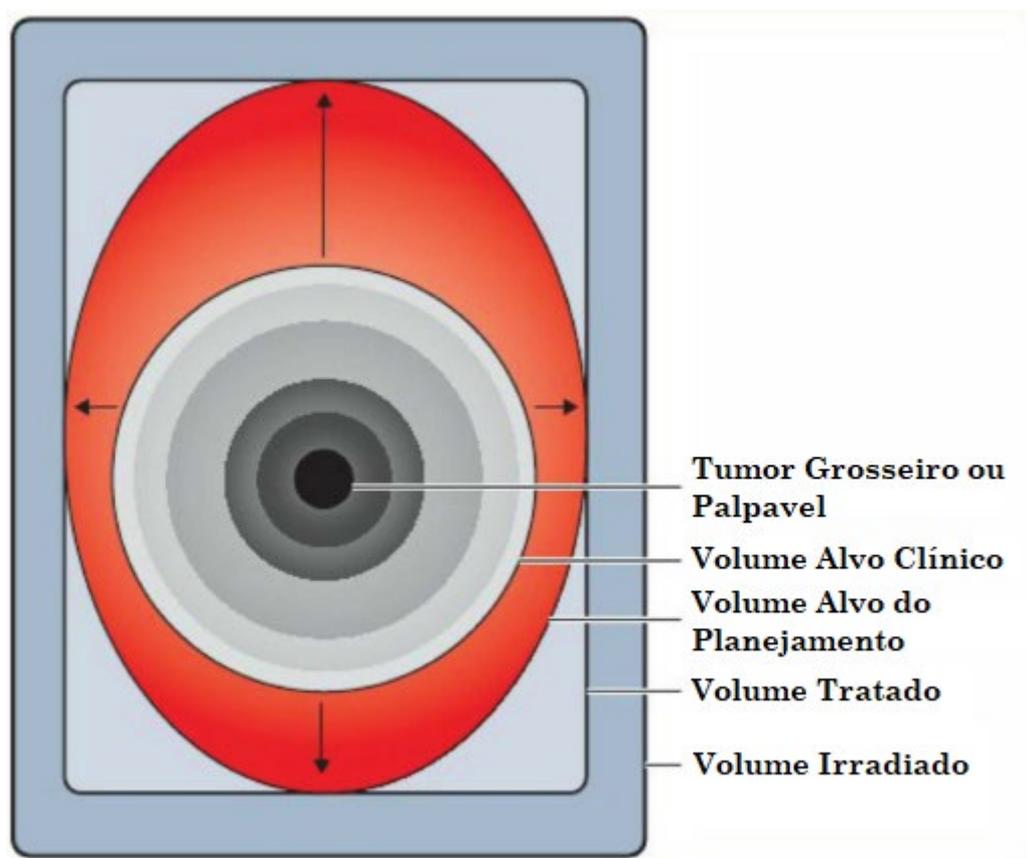
## 3.2 Planejamento

Tanto os tratamentos de teleterapia e de braquiterapia começaram sua história com o uso de imagens planares para o planejamento, utilizando referências anatômicas criadas a partir da experiência clínica da comunidade, e evoluíram para técnicas de reconstrução tridimensional das estruturas, sendo de modo mais tardio a adoção da técnica tridimensional na segunda braquiterapia. Essa mudança trouxe muita qualidade no planejamento, permitindo uma distribuição de dose mais adaptada à geometria particular de

cada paciente, geralmente associada com melhor taxa de controle local, e redução de toxicidade [3, 5, 6, 13, 27, 28, 29].

Para a teleterapia, documentos da Comissão Internacional de Unidades de Radiação e Medidas (ICRU) números 50 e 62 definem os volumes a serem criados no planejamento dos pacientes, como alvos e regiões de risco, com respectivas margens de segurança [30,31], na Fig 6 podemos ver definições de tumor grosseiro, volume alvo clínico, volume alvo do planejamento, volume tratado e volume irradiado. Recomendações são feitas também em relação a pontos de dose para descrição de coberturas, como pontos de dose mínima, máximo, média, entre outros.

Figura 6 – Definições de volumes alvo do ICRU



Fonte: ICRU Nº 50 [30]

No caso da braquiterapia temos os ICRU de número 38 e 58, onde encontramos desde recomendações de dados para criações de relatório de

doses, até definições de pontos para prescrição de dose para tratamentos intracavitários e intersticiais [32,33].

Após a definição dos volumes a serem tratados, um planejamento é feito buscando otimizar a distribuição de dose, com diferentes posições de campos ou arcos, posições de colimadores, modulações de fluência para teleterapia [4,6].

Para braquiterapia, durante o preparo do paciente, o médico insere aplicadores, como exemplificado na Fig 7, que são utilizados como caminhos para a fonte de tratamento percorrer, tratando diferentes regiões de acordo com a posição de parada e seu tempo em cada posição [4,6].

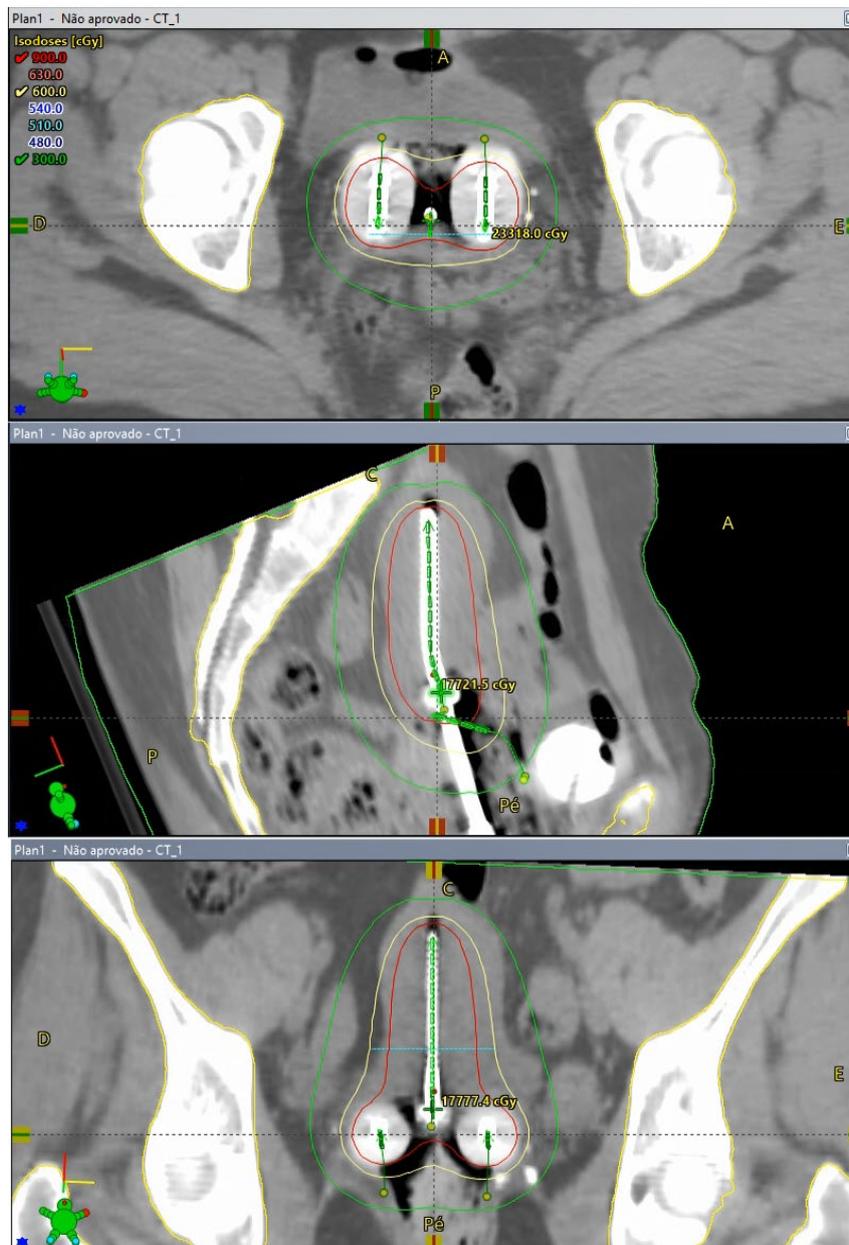
Nas Figs 8 e 9 pode ser visto um exemplo de planejamento de braquiterapia. Os aplicadores são reconstruídos digitalmente, os tempos de parada da fonte em seu caminho linear dentro é definido pelo planejador. Após a aprovação do médico responsável pelo caso, levando em conta a dose nos órgãos de risco, o plano é enviado para o aparelho que realizará o tratamento, exemplificado pela Fig 10.

Figura 7 – Exemplo de aplicador de braquiterapia, aplicador tipo Fletcher



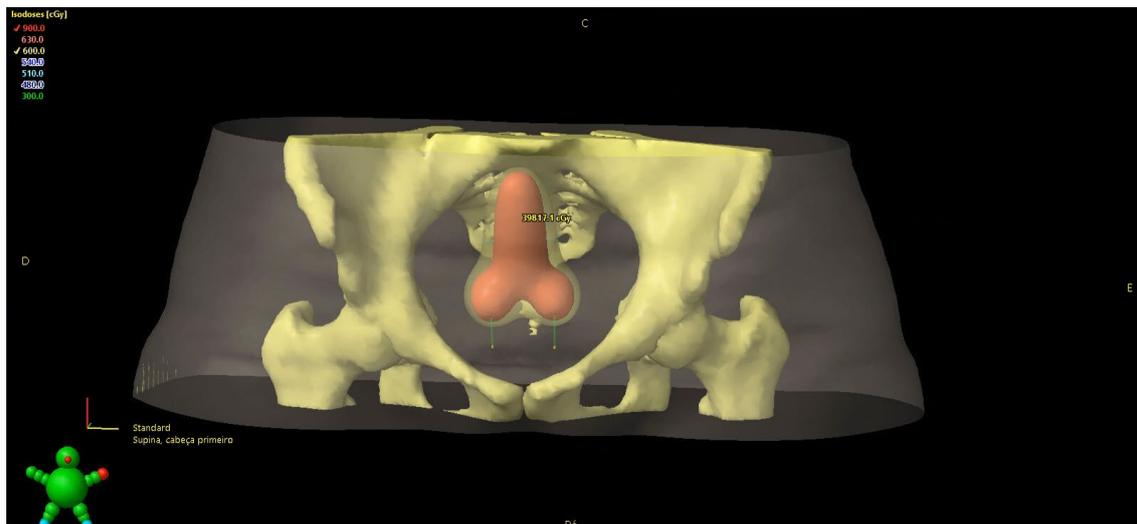
Fonte: Imagem do autor

Figura 8 – Exemplo de planejamento com aplicador tipo Fletcher – Diferentes vistas da reconstrução digital do aplicador e distribuição bidimensional da dose



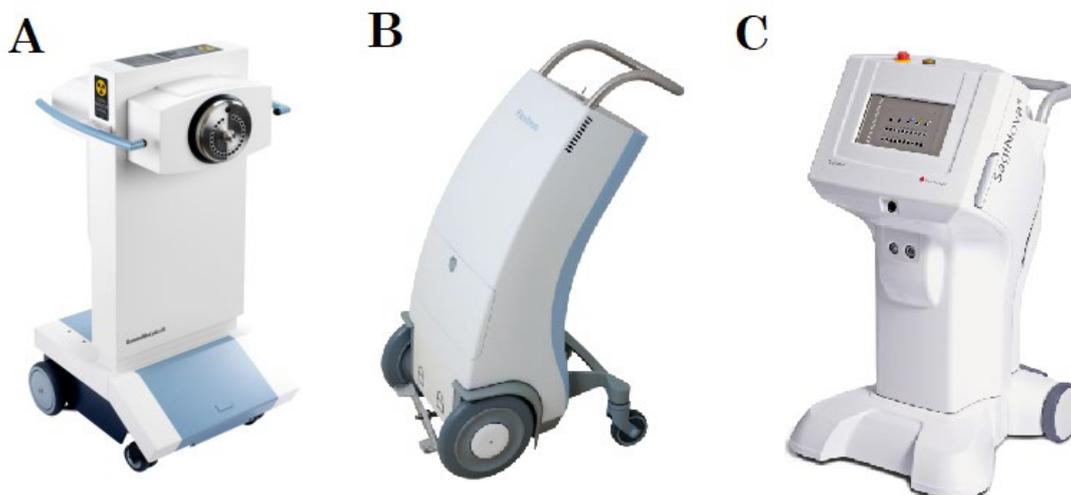
Fonte: Imagem do autor

Figura 9 – Exemplo de planejamento com aplicador tipo Fletcher – Distribuição tridimensional da dose



Fonte: Imagem do autor

Figura 10 – Exemplo de equipamentos de pós carregamento remoto para braquiterapia



Fonte: Websites das empresas A – Varian Medical Systems; B – Elekta; C – BEBIG

### 3.3 Dosimetria das Radiações

Conforme mostra a Fig 2, o erro de alguns por cento na dose recebida pela região a ser tratada, ou pelos órgãos em risco, pode significar uma piora na razão terapêutica do tratamento. Isso se dá pelo rápido gradiente das curvas de probabilidade de controle tumoral e de complicações.

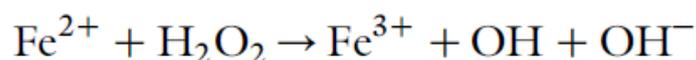
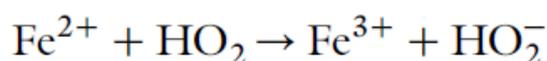
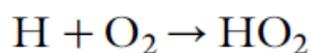
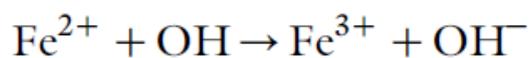
A dosimetria auxilia na verificação da dose calculada por um algoritmo de planejamento.

O ICRU recomendou em 1951 [34] a definição de dose absorvida com a unidade *rad* definida como 100 ergs por grama, sendo  $1 \text{ erg} = 10^{-7} \text{ J}$ . Posteriormente o ICRU de 1980 [35] definiu a unidade atual de dose, *gray*, como igual 100 rad, mantida no ICRU de 1998 [36]. O gray tem a unidade de J/kg. O rad continua com uma influência forte na comunidade médica, pela sua experiência clínica ser criada com essa unidade, ainda se fala em centigray, o valor equivalente na unidade atual.

#### 3.3.1 Dosimetria Gel

Proposto originalmente por Fricke e Morse, posteriormente com Hart [37, 38], a solução de sulfato ferroso, NaCl e ácido sulfúrico começou em forma líquida, posteriormente gelificada [8].

A passagem da radiação oxida os íons  $\text{Fe}^{2+}$  para  $\text{Fe}^{3+}$  de acordo com as reações a seguir.



A presença do NaCl reduz a sensibilidade da solução a impurezas, mesmo assim faz-se necessário o uso de água tri destilada e reagentes de alto grau de pureza. Como o sulfato ferroso oxida com o tempo, a solução precisa ser produzida logo antes do seu uso. Define-se o rendimento químico da

reação de oxidação do íon ferroso como valor G, que pode ser medido através da absorvância em um espectrofotômetro. A medida de absorvância possui um intervalo útil entre 0 – 30 Gy, com o pico observado próximo de 585 nm [39].

Uma das limitações do uso do gel se dá pela difusão dos íons na matriz gelatinosa após a irradiação. Para mitigar esse efeito, deve-se realizar a imagem até duas horas após a irradiação para obter um resultado satisfatório [40].

### 3.3.2 Espectrofotometria de Absorção Óptica (AO)

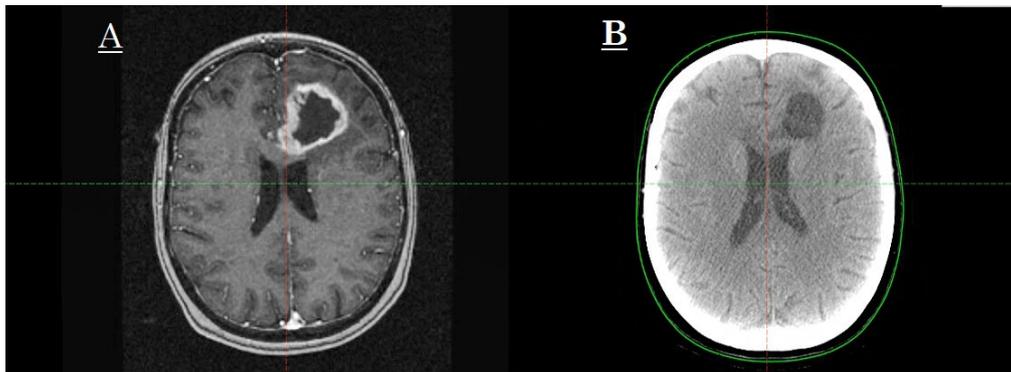
Um espectrofotômetro de transmissão faz uma análise nos comprimentos de onda saindo de um material, após uma luz branca, que possui todo o espectro visível, incide na amostra [41].

No caso da dosimetria gel, pode-se preencher uma cubeta com o material a ser analisado, diferentes cubetas podem ser irradiadas com doses diferentes, e as respostas de transmissão dessas cubetas são utilizadas para a criação de uma curva de calibração em relação à dose aplicada [42].

### 3.3.3 Imagem por Ressonância Nuclear Magnética (MRI)

Diferente da Tomografia Computadorizada, que utiliza radiações ionizantes e através de uma reconstrução de projeções feitas ao redor de um paciente, obtém-se uma imagem que está relacionado à densidade dos tecidos, um aparelho de Ressonância Magnética trabalha sem radiações ionizantes, pode-se ver a diferença do resultado na Fig 11.

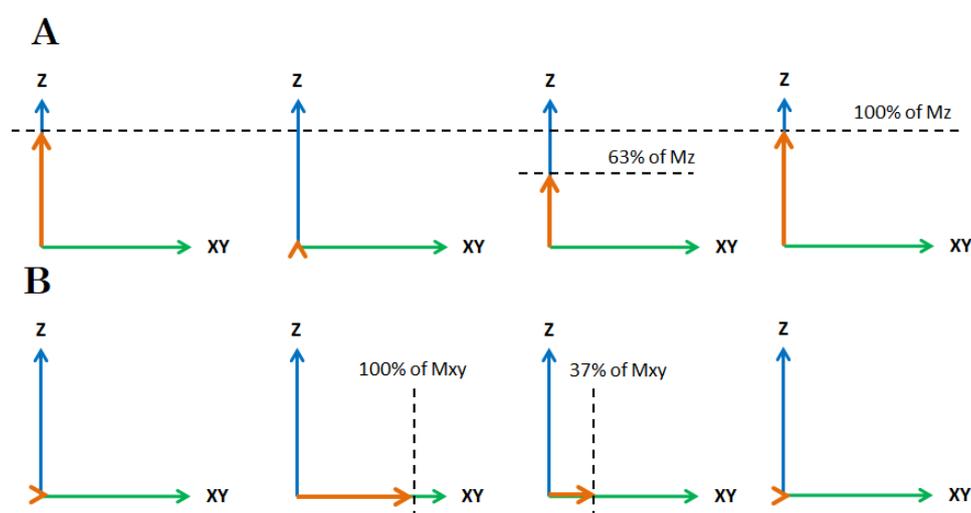
Figura 11 – Imagens de um mesmo paciente com Ressonância Magnética (A) e Tomografia Computadorizada (B)



Fonte: Imagem do autor

Os prótons do tecido realizam uma precessão em torno da direção de um potente campo magnético externo. Ao se aplicar pulsos de rádio frequência pode-se alterar a direção dessa precessão para a direção perpendicular e, ao voltar para a direção de precessão inicial, processo chamado de relaxamento, um sinal pode ser medido nas bobinas do aparelho. Os tempos de relaxamento na direção perpendicular e na direção original (longitudinal) são chamados de  $T_2$  e  $T_1$ , respectivamente [6], como podem ser vistos na Fig 12.

Figura 12 – Relaxamentos longitudinal (A) e perpendicular (B) de um Spin após um pulso de  $90^\circ$



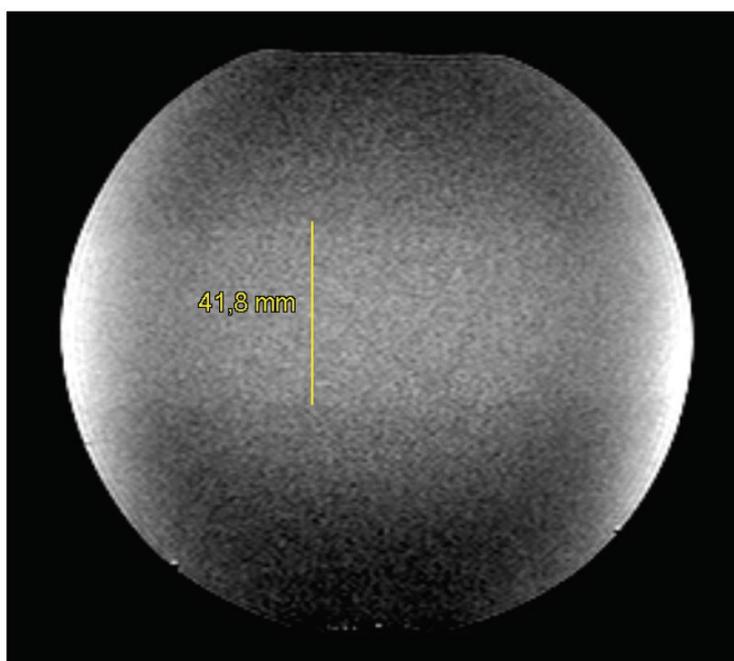
Fonte: <https://sites.google.com/site/frcrphysicsnotes/mr-signal>,

Acesso: 05/04/2020

### 3.3.4 Dosimetria com imagens por MRI de dosímetro Fricke Gel

A oxidação dos íons de ferro pela radiação, além de mudar propriedades ópticas, produz também mudanças nos tempos de relaxamento do gel, e seu uso foi proposto por Gore [8] em 1984 e extensivamente estudado desde então como pode-se ver em uma revisão por Schreiner [10] e em trabalhos realizados na própria faculdade [40, 43, 44]. Um exemplo pode ser visto na Fig 13, onde a região irradiada possui um aumento de sinal.

Figura 13 – Imagem de um simulador produzido com a solução Fricke Gel, nota-se um sinal alterado na região irradiada



Fonte: Imagem de Capeleti [44]

### 3.3.5 Função Gama para análise

Para uma melhor análise entre as curvas, cortes foram selecionados para verificar a distância entre o medido e calculado. Essa distância será avaliada de acordo com a função Gama proposta por Low et al[45]. Onde é levado em conta tanto a diferença de dose, quanto a diferença de posição, definindo uma elipse em torno de ponto de pontos dentro de certo erro aceitável.

A equação 4 apresenta o valor da função gama para um ponto.

$$\text{Mínimo}(\gamma) = \sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta d_{\max}^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_{\max}^2}}$$

Equação 4

Onde  $\Delta r$  é a distância mínima até a curva analisada,  $\Delta r_{\max}$  é a distância máxima aceitável,  $\Delta D$  é a diferença de dose no ponto e  $\Delta D_{\max}$  é a maior diferença de dose aceitável. Sendo que usualmente a diferença de dose é feita de modo relativo, e no trabalho ela é feita de modo absoluto.

## Capítulo 4

### Materiais e Métodos

#### 4.1 Reagentes e Vidrarias

A solução Fricke Gel foi produzida de acordo com Olsson [9] utilizando:

- Cloreto de sódio (1,0 mM), NaCl, P.A. Merck®;
- Ácido sulfúrico,  $H_2SO_4$  (50 mM); pró-análise (P.A.) Merck®;
- Sulfato ferroso amoniacal (1,0 mM),  $[Fe(NH)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O]$ , P.A. Merck®;
- Alaranjado de xilenol (0,1 mM),  $C_{31}H_{28}Na_4O_{13}S$ , indicador de íons férricos, P.A. Merck®;
- Água ultrapura;
- Gelatina suína Bloom 270 (alimentícia); Gelita®, Brasil.

Foram utilizadas as vidrarias do Laboratório de Doses Altas do Ipen.

#### 4.2 Equipamentos de medição

Na Preparação do gel foram utilizados

- Balança analítica eletrônica de alta resolução marca METTLER TOLEDO® modelo AB204-S;
- Tri-destilador de água marca Elga® modelo Purelab Option-Q DV 25;
- Agitador magnético marca FISATOM® modelo 753A;
- Refrigerador compacto marca CONSUL® modelo CRT08CBBNA;

O Espectrofotômetro disponível no laboratório é o Cary 5000 UV-Vis-NIR, Fig 14.

Figura 14 – Espectrofotômetro Cary 5000



Fonte: Brochura do produto

As medidas em ressonância magnética foram realizadas na clínica IDS – Instituto de Diagnóstico de Sorocaba Unidade 2, em um aparelho da empresa Siemens Healthineers modelo Magnetom Essenza de com campo de 1.5 Tesla, Fig 15.

Figura 15 – Equipamento de Ressonância Siemens Modelo Magnetom Essenza



Fonte: Imagem de divulgação da empresa

### 4.3 Sistemas de Irradiação

As irradiações das cubetas para análise com o espectrofotômetro foram realizadas no irradiador GammaCell modelo 220 da empresa Atomic Energy of Canada, que utiliza uma fonte de Cobalto-60, pertencente ao Centro de Tecnologia das Radiações do IPEN.

Figura 16 – Irradiador Gammacell 220



Fonte: Imagem de divulgação no portal eletrônico do IPEN – acesso dia 28/12/2020

As irradiações para calibração e primeiras análises em ressonância magnética foram realizadas em um Acelerador Linear da empresa Varian Medical Systems, modelo Trilogy, nas dependências da própria empresa em Jundiaí, SP. O feixe utilizado foi característico de 6 MV de aceleração de fótons. Para o cálculo da dose foi utilizado o software Eclipse e o algoritmo Acuros, ambos em sua versão 15.6, Fig 17.

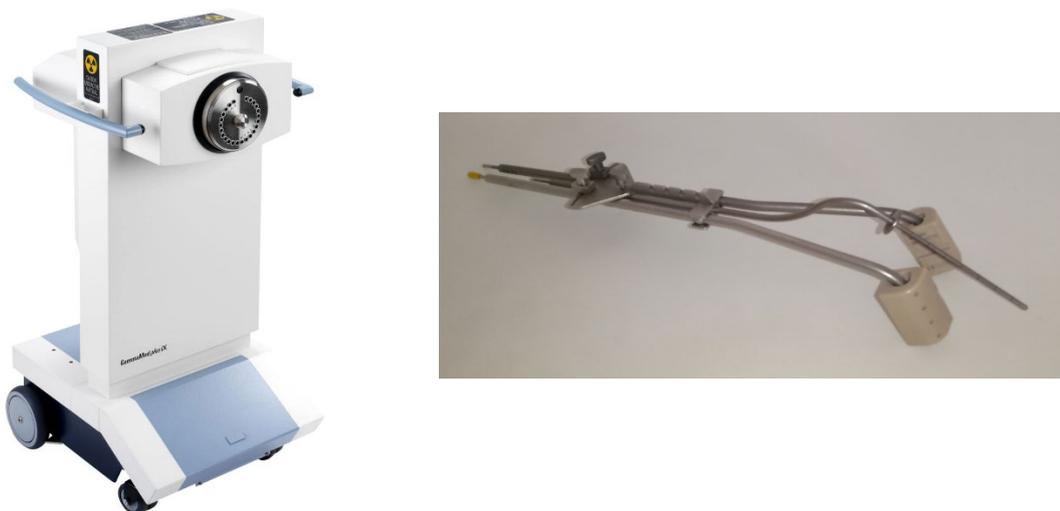
Figura 17 – Acelerador Linear Trilogy e Software Eclipse



Fonte: Imagens de divulgação da própria empresa

As irradiações com fontes de Braquiterapia foram realizadas com um aparelho GammaMedPlus iX da empresa Varian Medical Systems na clínica Radium em Campinas, SP, utilizando um aplicador tipo sonda e ovoides de titânio. O aparelho possui uma fonte de Iridio-192. Os cálculos de dose para as irradiações foram feitos com o Software Eclipse na sua versão 13.6, posteriormente recalculadas com o algoritmo Acuros utilizando o Eclipse, ambos na versão 16.1.

Figura 18 – Aparelho Gammamedplus iX e aplicador tipo sonda e ovoides de titânio



Fonte: Foto de divulgação do aparelho e acervo pessoal para o aplicador

## 4.4 Softwares de análise

Foram utilizados os softwares Microsoft Excel 2013 e ImageJ 1.52a do *National Institutes of Health*, Estados Unidos.

## 4.5 Métodos

### 4.5.1 Preparação da Solução Fricke Gel

Inicialmente é medido o volume de água tri-destilada com 75% do total, que variou de 50 mL a 1,2 L a depender do volume necessário para a análise em questão. Após pesar a gelatina e transferir para um Becker, ela é umedecida com uma pequena porção dessa água já separada. O resto do volume é aquecido a 45°C, misturado posteriormente com 5% de gelatina 270 Bloom ou seja, 50 g para cada litro de solução, e mantido em agitação até a completa dissolução. Os outros 25% restantes de água são misturados com 50,0 mM de Ácido Sulfúrico, 1,0 mM de cloreto de sódio, 1,0 mM de sulfato ferroso amoniacal e 0,1 mM de alaranjado de xilenol, todos os reagentes de grau analítico. Após a solução com gelatina chegar a uma temperatura de 35°C, os dois volumes de água com reagentes são misturados mantendo em agitação até completa homogeneização.

Imediatamente após o preparo a solução foi transferida para o recipiente, cubetas com faces ópticas paralelas, tubos tipo falcon de 50 mL ou um pote plástico, com ou sem aplicador, e mantida a uma temperatura de 4°C e ao abrigo da luz pelo tempo suficiente até a gelificação, geralmente 24 horas.

### 4.5.2 Irradiação das Amostras

A caracterização dosimétrica da solução foi feita utilizando as cubetas para o espectrofotômetro (Fig 19). Os tubos falcon (Fig 20) foram utilizados para as imagens em ressonância magnética.

Figura 19 – Cubetas Irradiadas no irradiador Gammacell com diferentes doses



Fonte: Imagem própria

Figura 20 – Tubos Falcon irradiados no Acelerador Linear com diferentes doses



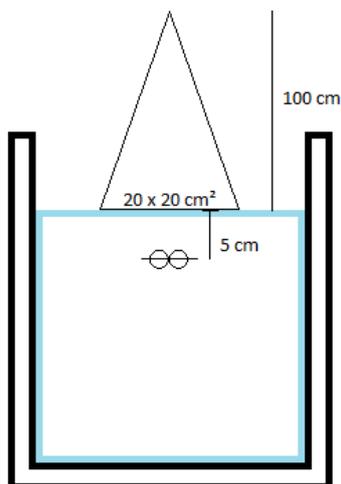
Fonte: Imagem própria

As irradiações para leitura no espectrofotômetro foram feitas no irradiador com fonte de Cobalto-60 do próprio IPEN com doses entre 1,0 Gy e 25,0 Gy, com três cubetas irradiadas para cada dose.

As irradiações para imagens em ressonância foram feitas com fótons de um feixe de 6 MV do Acelerador Linear com doses entre 1,0 Gy e 30,0 Gy, com dois tubos irradiados para cada dose. Os tubos por terem tampa, permitem a imersão em água deixando o cálculo da dose mais simples e o equilíbrio eletrônico mais fácil de ser atingido. Dois campos paralelos opostos foram irradiados com o gantry do aparelho fixo, girando as amostras entre cada irradiação, evitando deixar um lado com uma dose maior.

Os dosímetros sempre foram deixados à temperatura ambiente antes das irradiações, e as análises feitas em até 2 horas após a irradiação. Os tubos eram mergulhados em água a 5 cm de profundidade, com uma distância de 100 cm do ponto focal do aparelho até a superfície e um tamanho de campo quadrado de 20 cm de lado, de acordo com o esquema da Fig 21.

Figura 21 – Montagem para irradiação dos tubos no Acelerador Linear



Fonte: Ilustração própria

Para a avaliação tridimensional do gel com imagem de ressonância foi utilizado um recipiente plástico com tampa irradiado em um Acelerador linear, Fig 22 A. Um planejamento foi feito para gerar três regiões de doses, 5 Gy, 10 Gy e 16 Gy.

Para as irradiações de Braquiterapia, o aplicador foi inserido na solução, como na Fig 22 B, e reconstruído no sistema de planejamento para o cálculo de tempos de paradas da fonte. A dose sempre foi normalizada em um ponto para a irradiação com uma parada, ou uma linha a certa distância do aplicador para múltiplas paradas. As prescrições foram de 11 Gy a 1 cm do centro do aplicador.

Figura 22 – Recipientes plásticos utilizados como simuladores nas imagens de ressonância magnética sem (A) e com (B) aplicador de titânio



Fonte: Imagem própria

#### 4.5.3 Avaliação das Amostras

A primeira análise foi feita utilizando o espectrofotômetro do próprio laboratório utilizando o aparelho Cary 5000 UV-Vis-NIR da marca Agilent, uma técnica bem estabelecida. As medidas foram feitas 30 minutos após a irradiação utilizando o intervalo de comprimento de onda de 200 nm a 800 nm, com intervalo de 1,0 nm.

As posteriores análises foram realizadas utilizando o aparelho Siemens modelo Magnetron Essenza 1,5 T utilizando uma bobina de cabeça. As imagens foram pesadas em T1 com um Field of View (FoV) de 21 cm, pixel quadrado de 0,7 mm de lado, 2,5 mm de espessura de corte, 534 ms de TR e 11 ms de TE. Como as irradiações e imagens se davam em cidades diferentes, o tempo de medida se dava em torno de 1 hora e 20 minutos após as irradiações.

## Capítulo 5

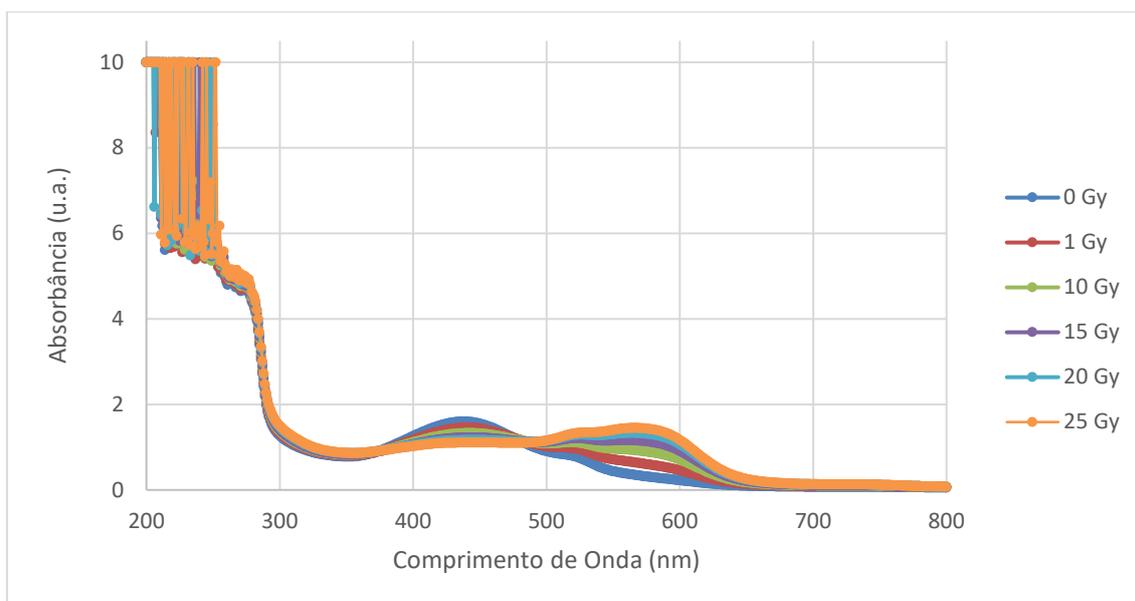
### Resultados e Discussão

#### 5.1 Absorção Óptica

Pode ser observado na Fig 23 o espectro de absorção óptica para a curva de calibração da resposta da solução gel para irradiação utilizando radiação gama do Cobalto-60 com doses de 0 Gy, 1 Gy, 10 Gy, 15 Gy e 25 Gy.

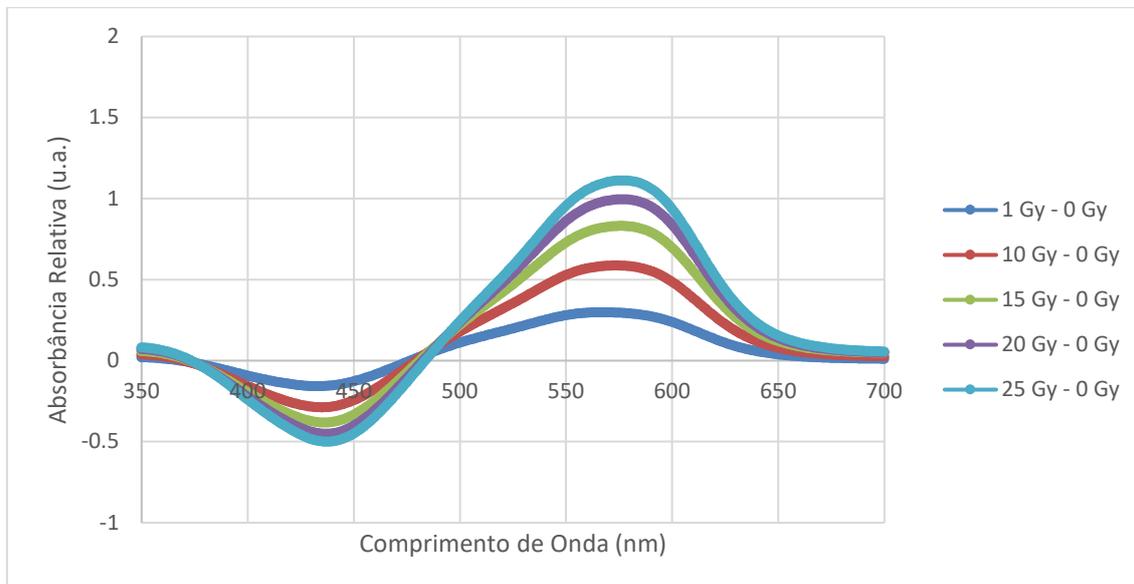
A Fig 24 apresenta a análise dos resultados, subtraindo a curva de resposta da solução não irradiada (linha base).

Figura 23 – Espectro de Absorção da solução gel acondicionada nas cubetas, irradiadas com radiação gama do Cobalto-60



Fonte: Imagem própria

Figura 24 – Espectro de Absorção da solução gel, subtraída a curva de resposta da amostra não irradiada

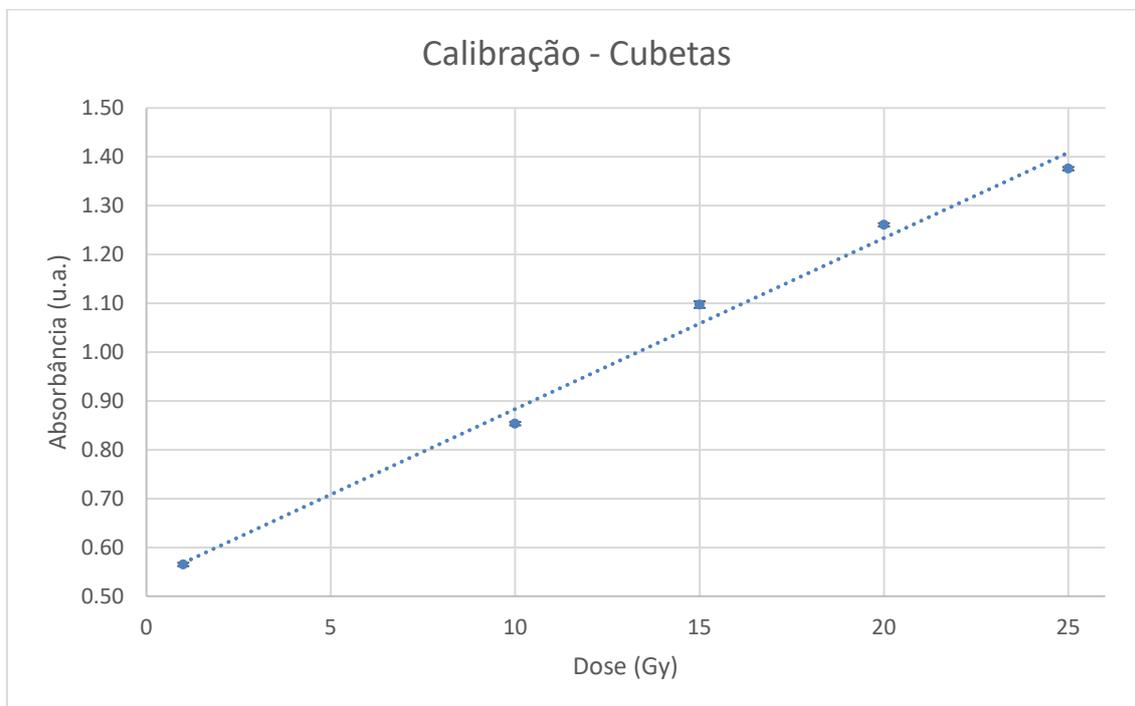


Fonte: Imagem própria

Pode ser observado que a banda de absorção no comprimento de onda cerca de 441 nm diminui com o aumento da dose, essa banda corresponde à presença de íons  $\text{Fe}^{+2}$  inicialmente abundantes. A passagem da radiação ionizante gradualmente oxida esses íons, transformando-os em  $\text{Fe}^{+3}$ , que corresponde à banda cerca de 585 nm.

Os valores observados estão de acordo com a literatura, [39, 40], demonstrando que o processo de produção do dosímetro está gerando uma resposta de acordo com o esperado. Na Fig 25 a curva de resposta em função da dose, curva de calibração, obtida utilizando a banda de 585 nm, demonstra sua característica linear, para a região de dose analisada.

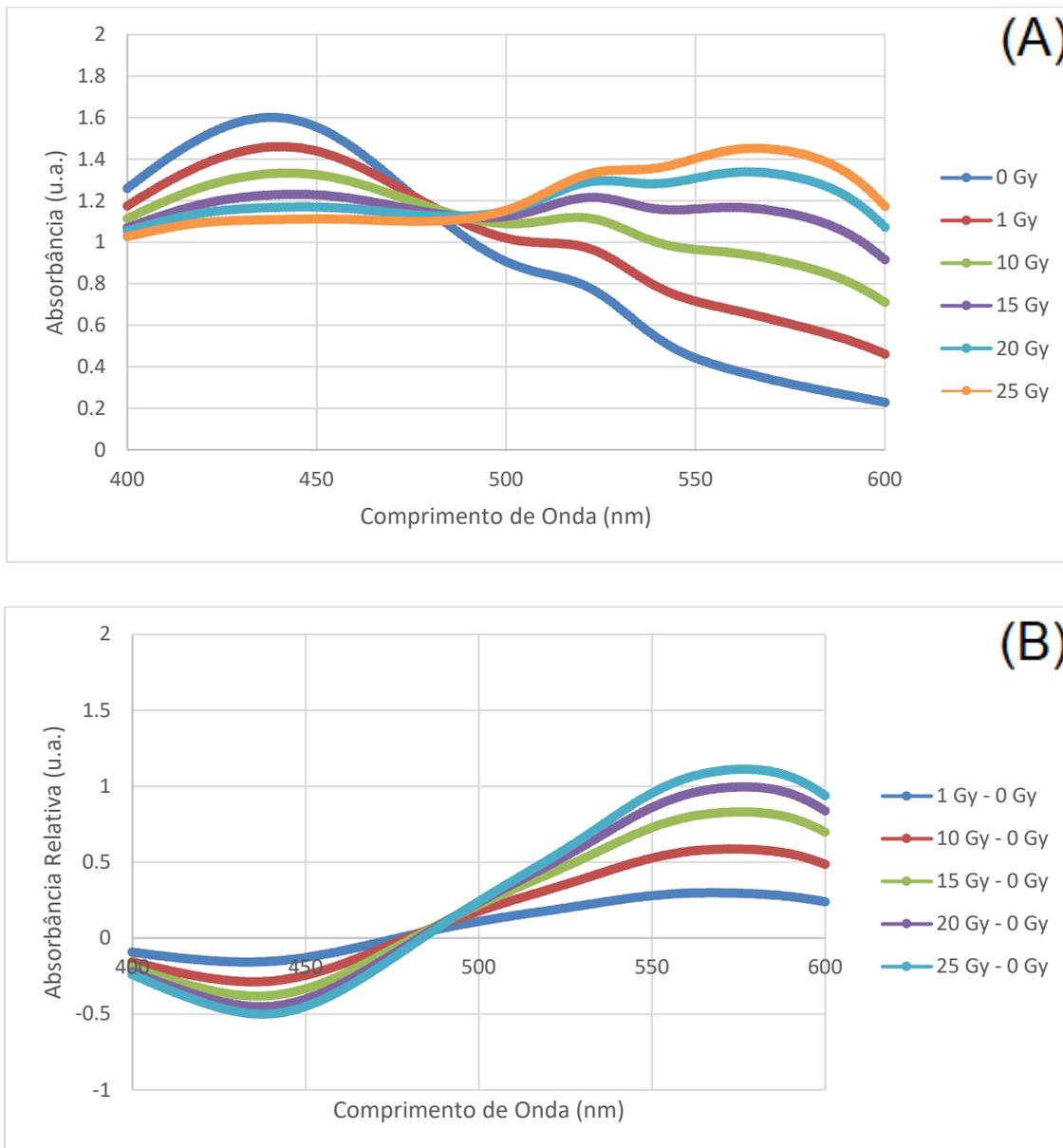
Figura 25 – Curva de resposta em função da dose (curva de calibração) da solução gel, empregando a técnica de Espectrofotometria, utilizando a banda de absorção de 585 nm



Fonte: Imagem própria

Embora o resultado esteja dentro do esperado, sendo linear, um ponto deve ser observado. Há uma banda de absorção inesperada em torno de 525 nm, mais facilmente identificado na Fig 26. Na parte (A) da figura pode-se observar essa banda, porém na parte (B) onde foi subtraída a curva das cubetas não irradiadas, não se nota mais o mesmo, indicando que a absorção é independente do nível de dose. Sendo assim chega-se à conclusão que se trata de impurezas na solução.

Figura 26 – Banda de absorção inesperada nas leituras brutas (A) e o efeito ao fazer a subtração da curva para as cubetas sem dose (B)



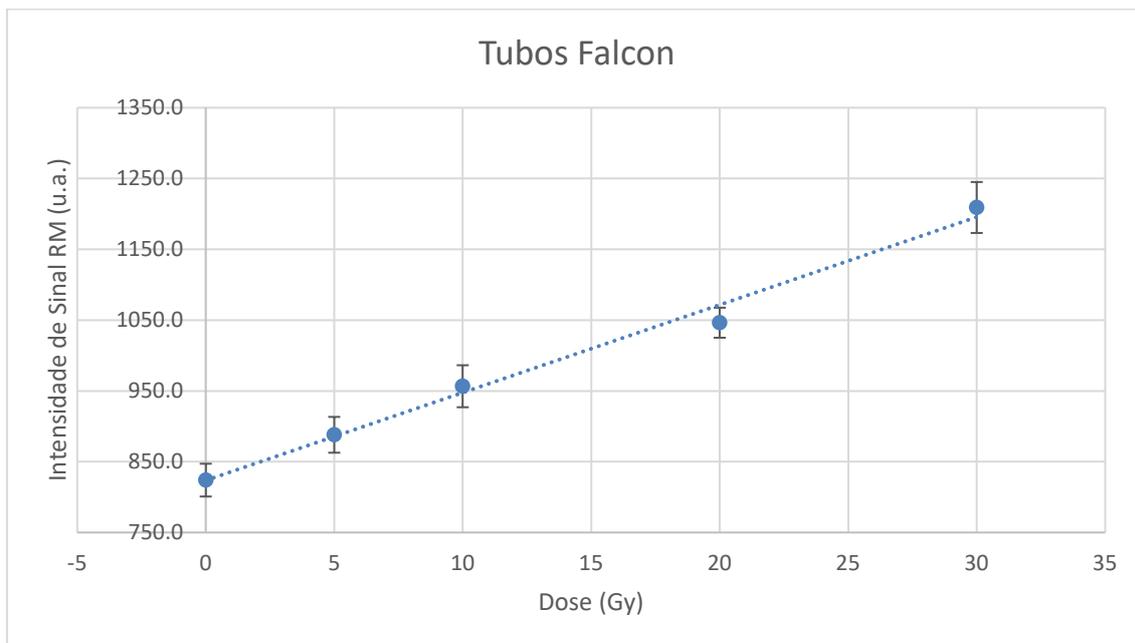
Fonte: Imagem própria

## 5.2 Ressonância Magnética

Na figura 27 pode ser observada a curva de e resposta em função da dose (calibração) da solução gel acondicionada nos tubos Falcon e avaliada empregando a técnica de imagem por ressonância magnética, obtida utilizando o software ImageJ, selecionando uma região de interesse em cada corte dos tubos e analisando a média em cada uma. O erro foi calculado levando em

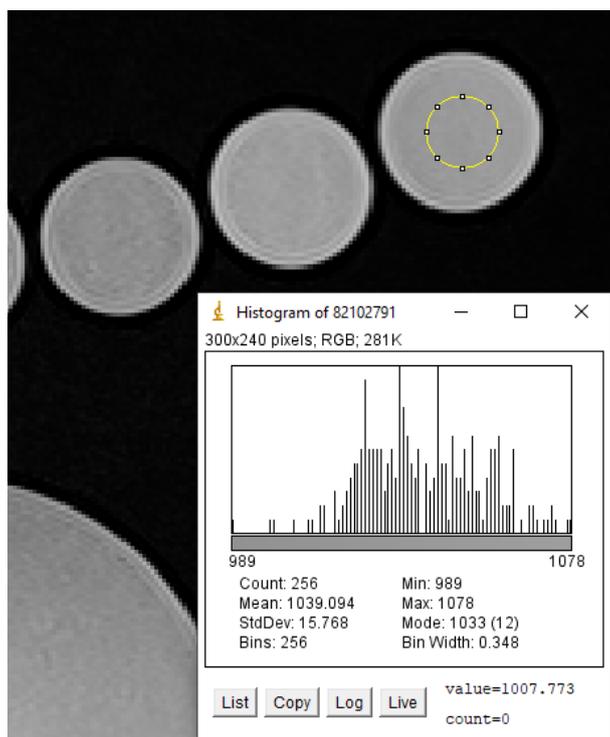
conta a variação em diferentes partes dos tubos, entre os tubos de mesma dose e o desvio padrão na região de interesse de medida dos pixels, como visto na Fig 28.

Figura 27 – Curva de resposta em função da dose (calibração) da solução gel, avaliada empregando a técnica de imagem por ressonância magnética



Fonte: Imagem própria

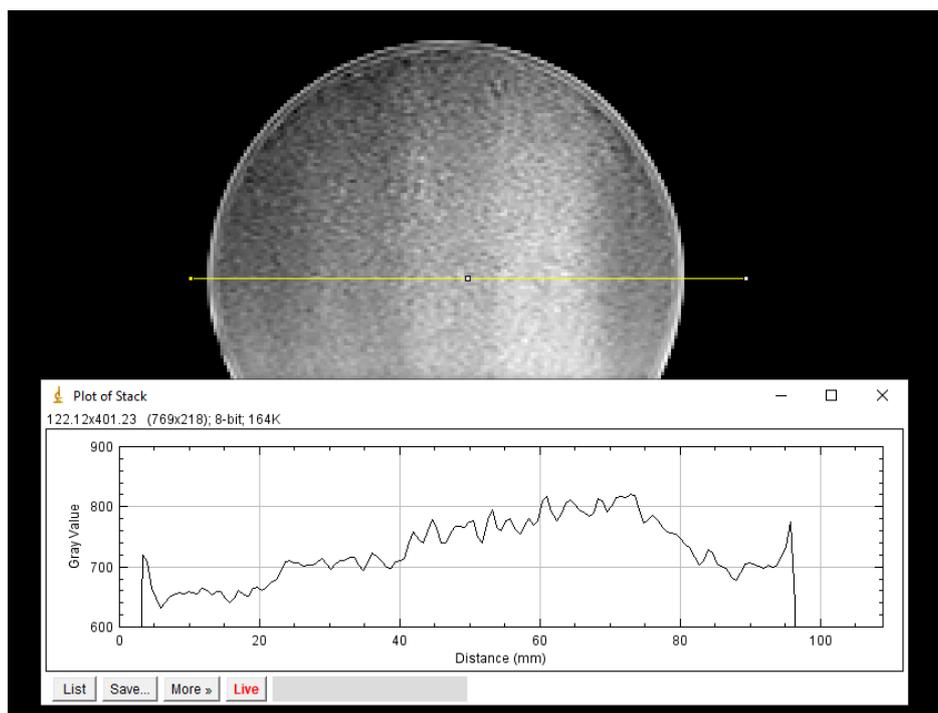
Figura 28 – Valores médios de pixel e desvio padrão. Tela de análise do software ImageJ



Fonte: Imagem própria

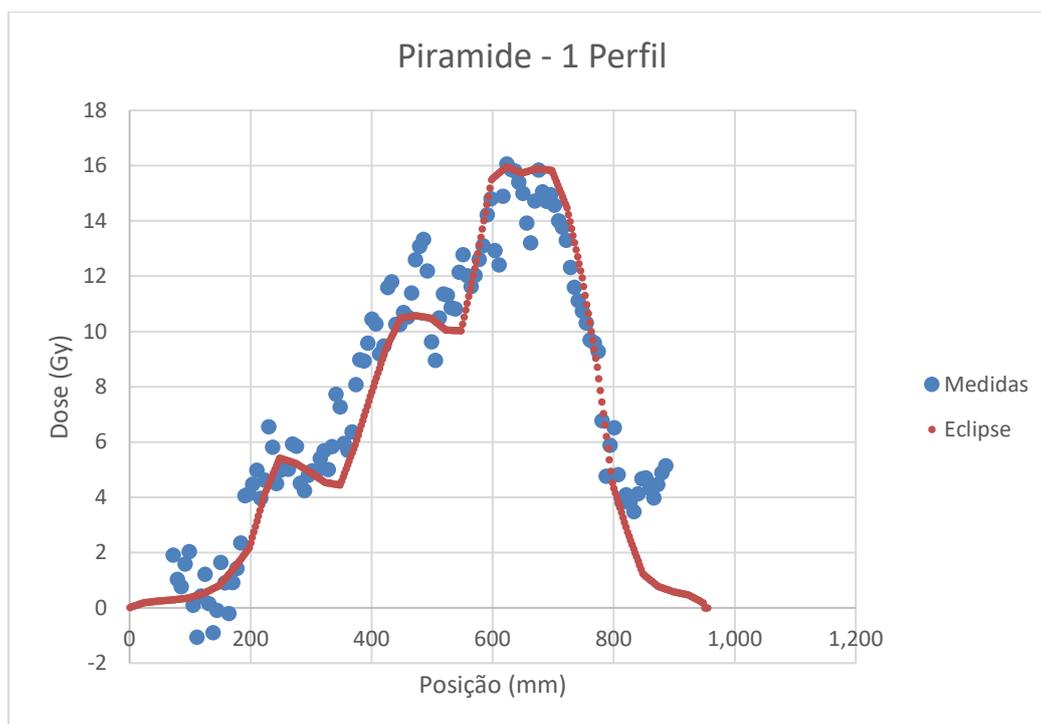
As Fig 29 e 30 apresentam um exemplo de corte e a média de um perfil da irradiação tridimensional com três níveis de dose, 5 Gy, 10 Gy e 16 Gy. Pode ser observado na Fig 31, que aumentando a estatística para a média de quatro curvas, criando uma região de análise de 1,0 cm, a definição da distribuição de dose aumenta, se aproximando da dose calculada pelo sistema de planejamento.

Figura 29 – Exemplo de corte da imagem com três regiões de dose



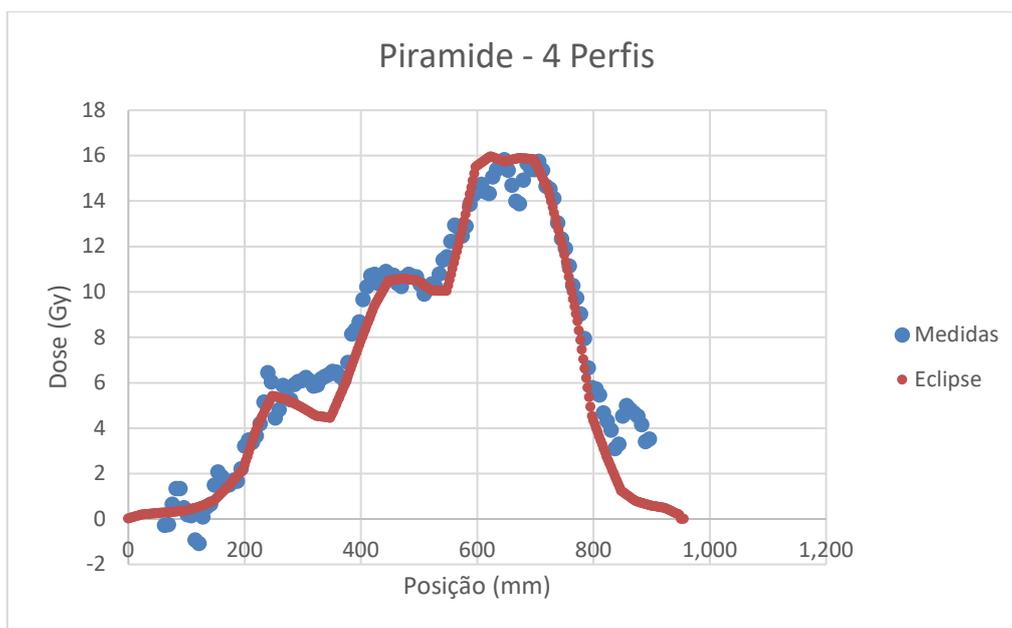
Fonte: Imagem própria

Figura 30 – Perfil Medido com Ressonância Magnética para a irradiação com três níveis de 5 Gy, 10 Gy e 16 Gy



Fonte: Imagem própria

Figura 31 – Perfil Médio de quatro medidas



Fonte: Imagem própria

### 5.3 Análise de curvas irradiadas com Braquiterapia

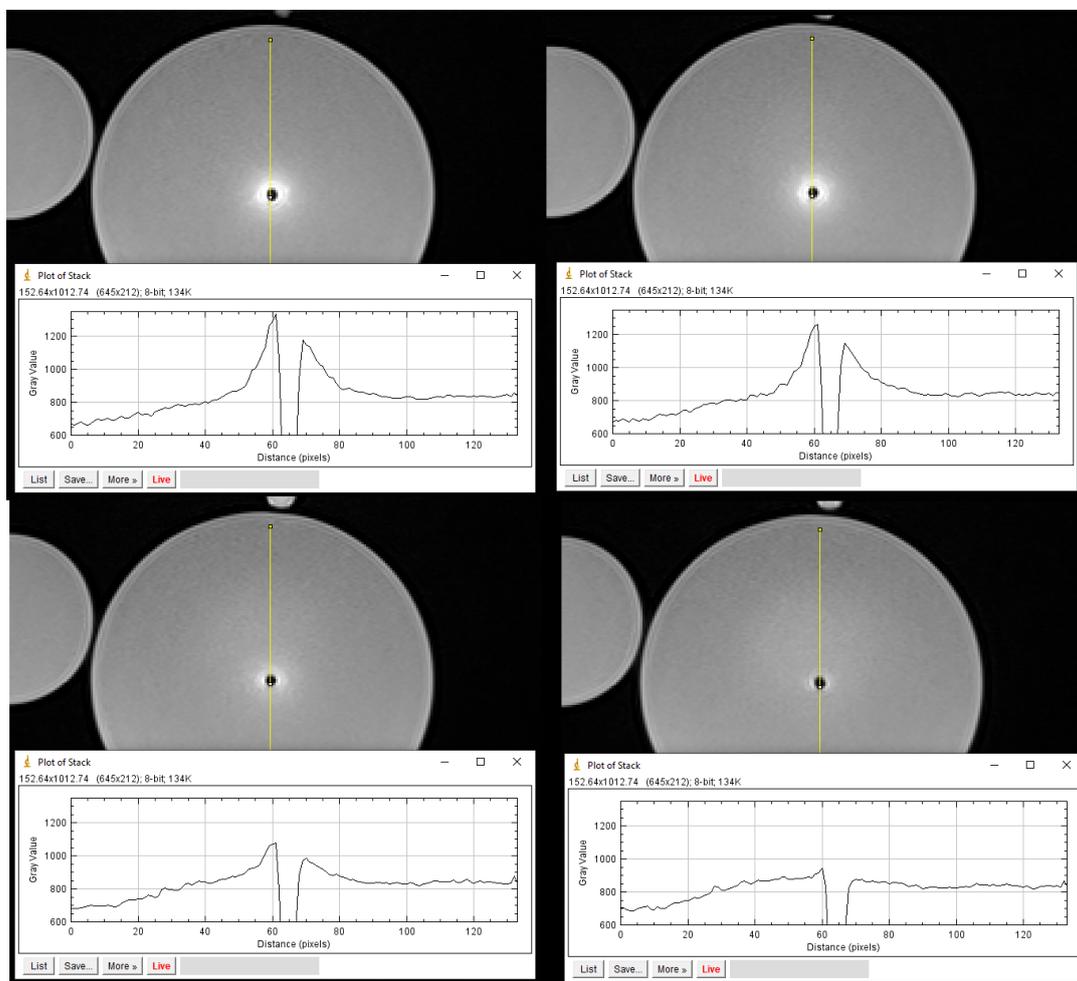
Após a avaliação simples do perfil em diferentes níveis de dose, foram iniciadas as medições em Braquiterapia.

As medições foram analisadas comparando em um mesmo gráfico as imagens de ressonância e a distribuição de dose calculada pelo sistema de planejamento.

Na Fig 32 podem ser encontrados alguns cortes utilizados na análise de perfil de sinal com irradiação feita com apenas uma parada de fonte dentro do aplicador e nas Figs 33 e 34 podem ser observados os perfis de dose em comparação com os perfis calculados. A legenda dos gráficos foi ocultada para melhor visualização dos perfis, sendo o eixo das abscissas sempre Distância em milímetros e das ordenadas Dose em Gy. Para o uso da calibração nas imagens de ressonância em dose, sempre foi utilizado um ponto longe da dose principal, com valor conhecido, para encontrar o valor de fundo de cada imagem. A angulação da curva de calibração é constante e com esse ponto pode ser definida a correlação de valores de calibração. Para melhorar a

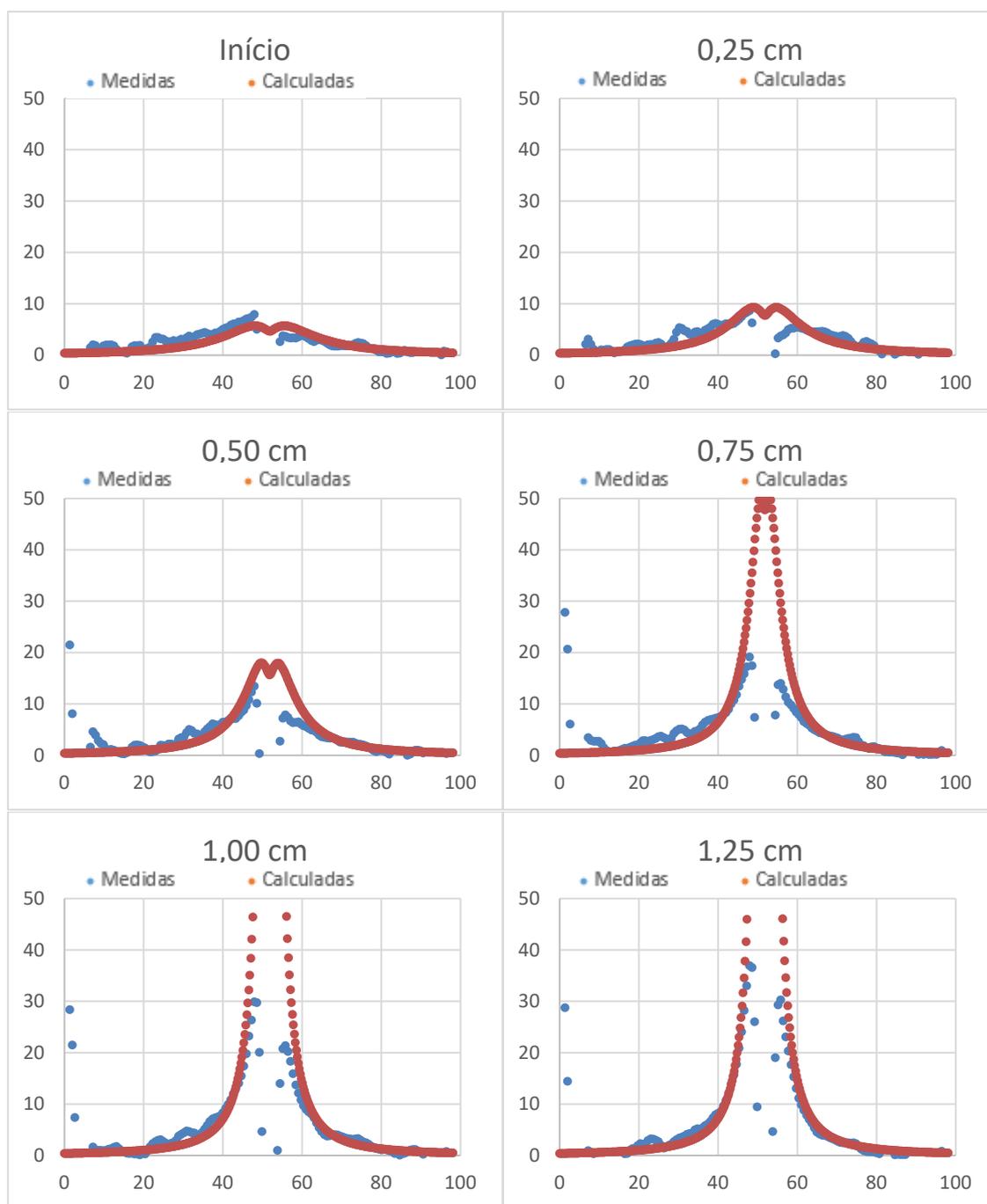
estatística de cada ponto foi utilizada a média em uma região de 2,5 mm, mesmo valor da espessura de corte. A dose foi normalizada em um ponto a 1 cm do centro do aplicador

Figura 32 – Análise de perfil na imagem de ressonância



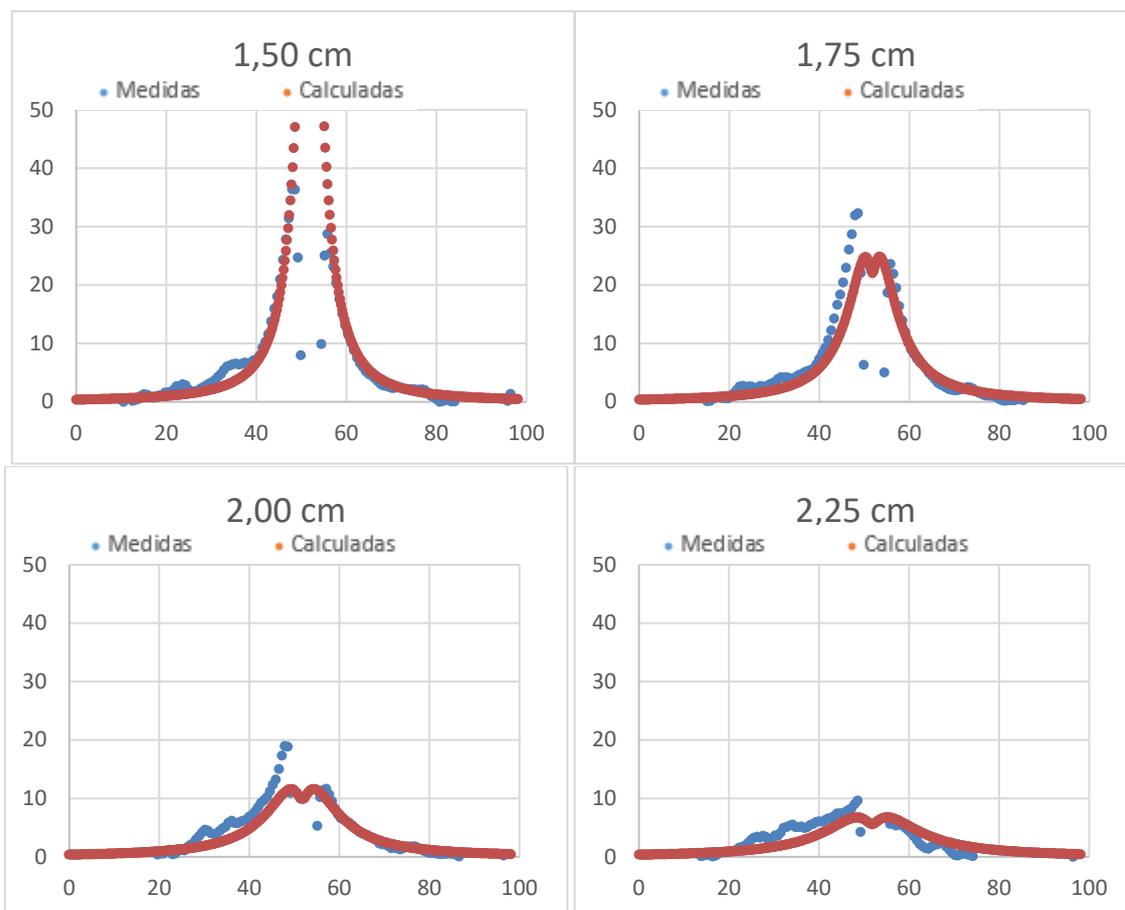
Fonte: Imagem própria

Figura 33 – Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma parada de fonte



Fonte: Imagens próprias

Figura 34 – Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma parada de fonte



Fonte: Imagens próprias

Pode ser notada uma boa correlação visual entre os valores medidos. A dose na região dentro do aplicador foi calculada pelo sistema de planejamento, o que aparece como uma diferença na região central do gráfico, visto que a imagem de ressonância mede apenas pontos de baixo sinal na luz do aplicador.

Nas Fig 35, 36 e 37 podem ser observadas as curvas medidas para uma irradiação linear normalizada a 1 cm de distância do centro em uma linha de 3 cm paralela ao aplicador. Devido às características de doses próximas ao aplicador, o corte mais afastado foi utilizado para fazer correções de não linearidade na imagem, levando em conta um pequeno aumento de sinal de fundo. A legenda dos gráficos foi ocultada para maior visualização dos perfis, sendo o eixo das abscissas sempre Distância em milímetros e das ordenadas Dose em Gy.

Figura 35 - Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma irradiação linear

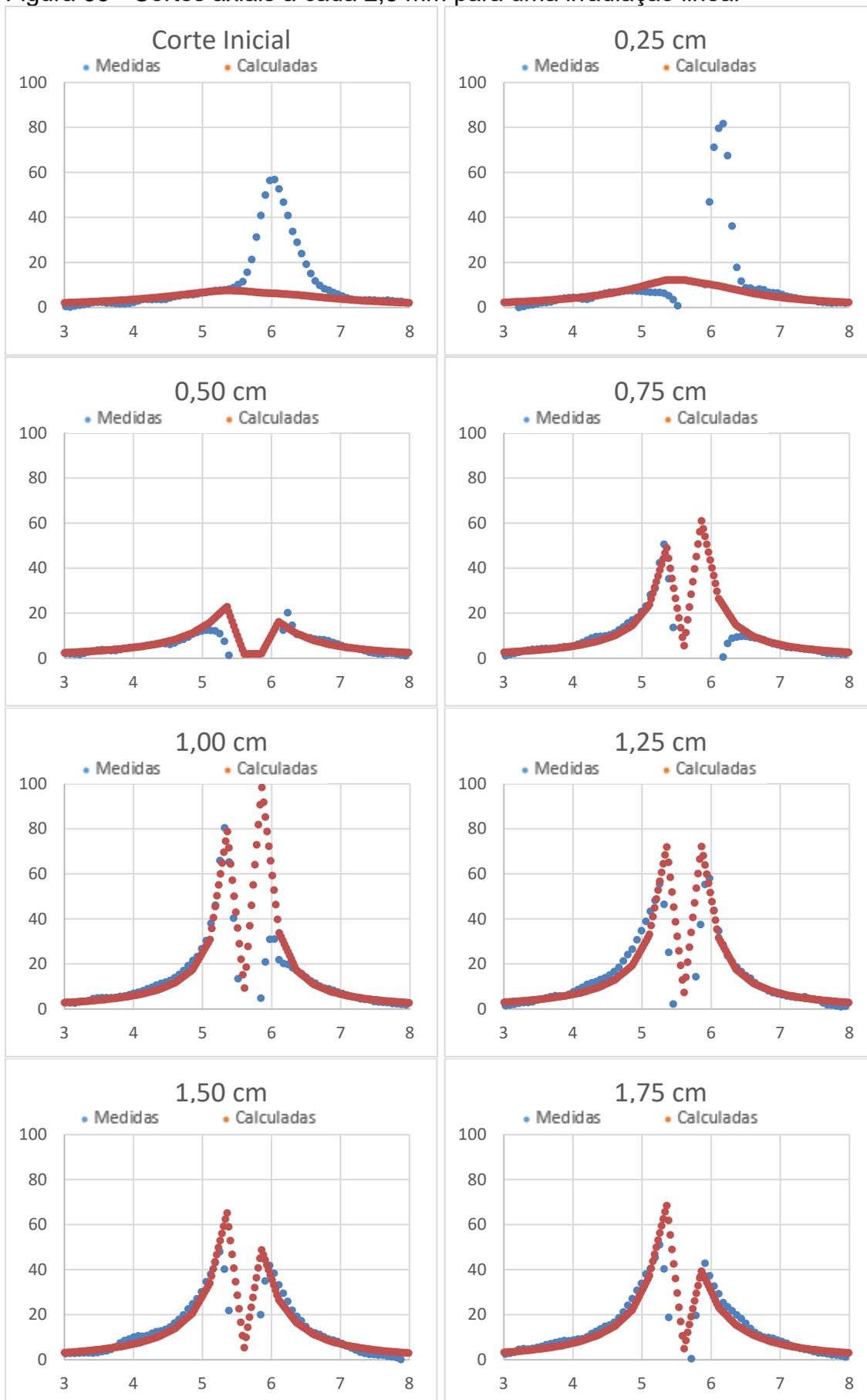


Figura 36 - Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma irradiação linear

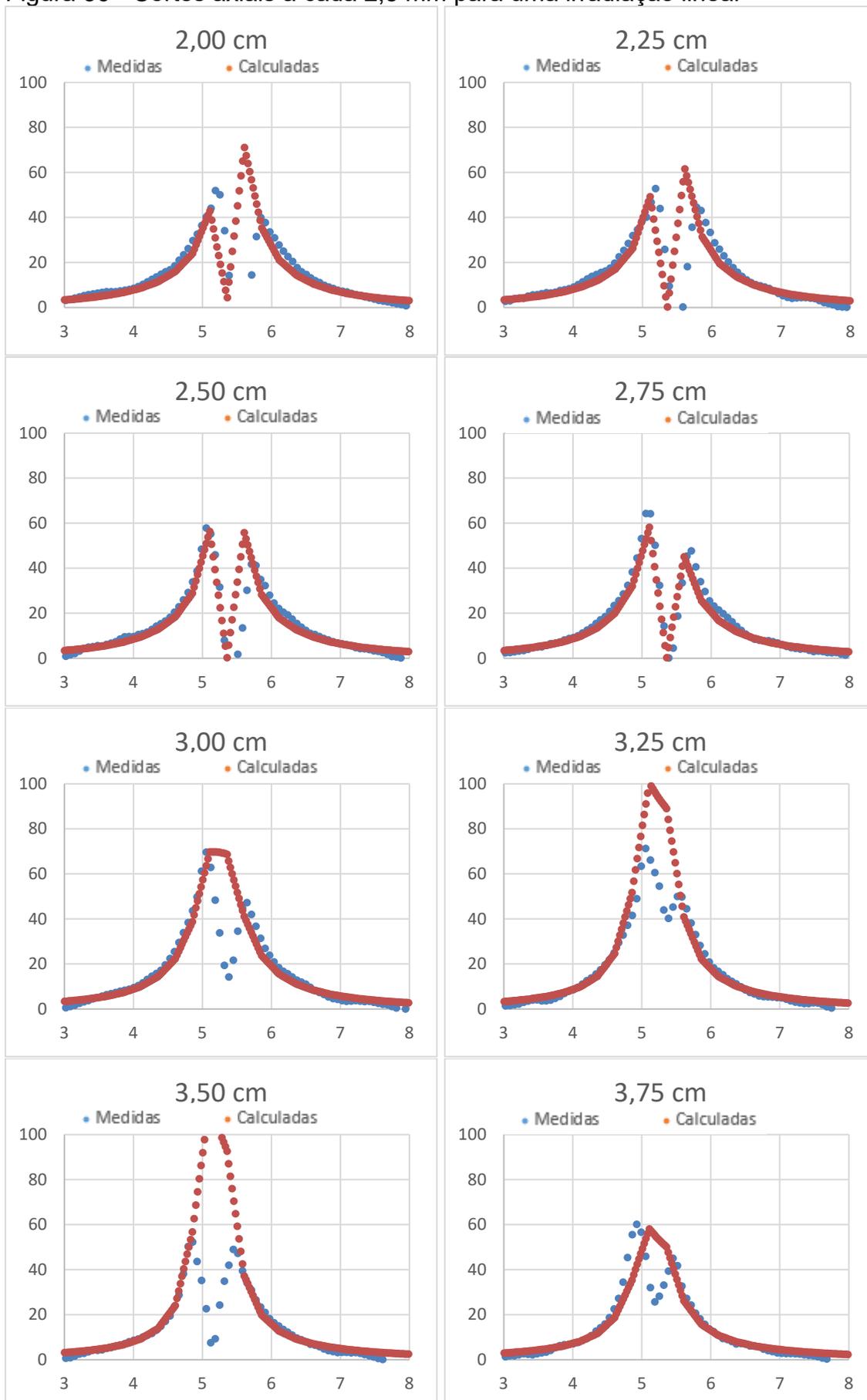
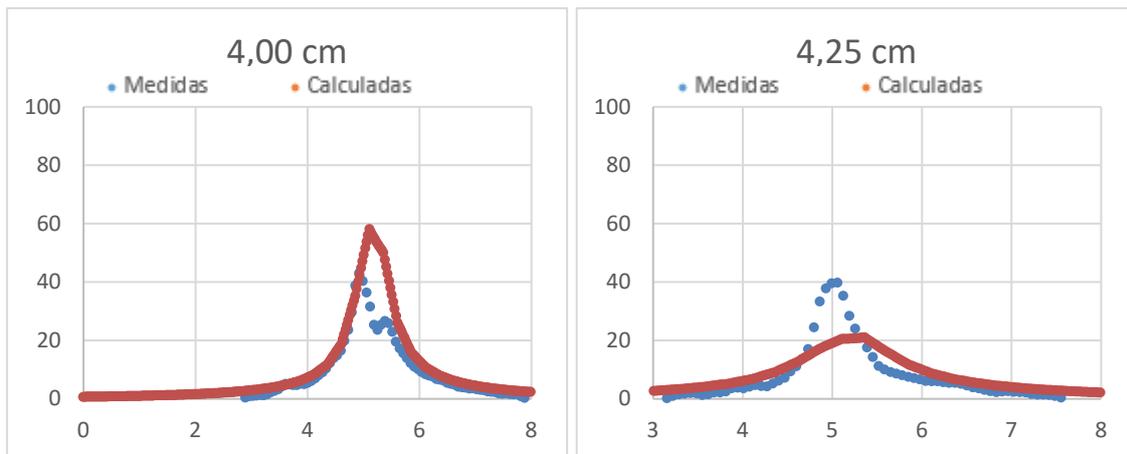


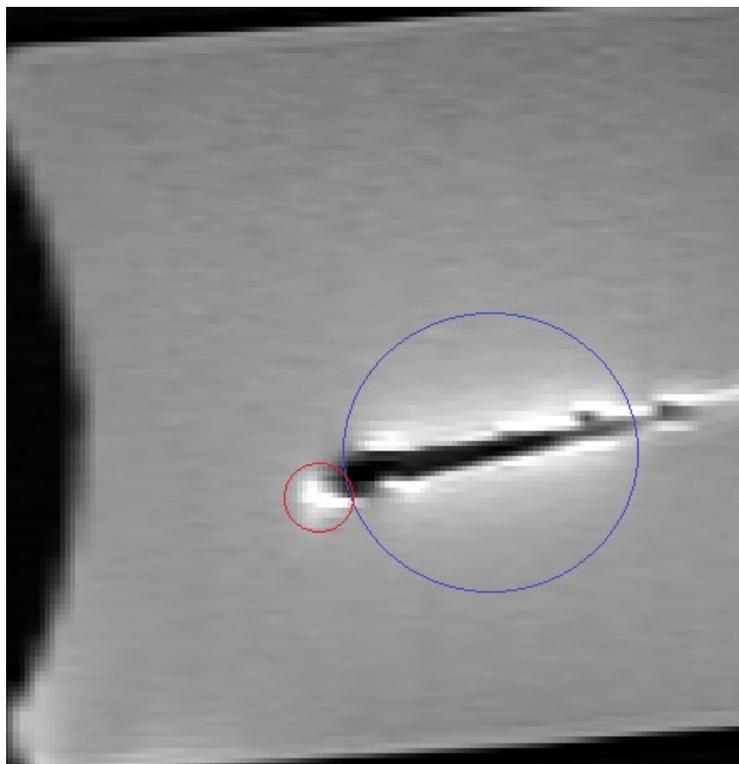
Figura 37 - Cortes axiais a cada 2,5 mm para uma irradiação linear



Fonte: Imagens próprias

Mais uma vez pode ser notado uma boa relação visual entre os dados medidos e calculados. Os dois primeiros cortes sofreram a possível influência de um artefato de imagem, melhor visualizado na Fig 38. A região dentro do aplicador, mais uma vez não deve ser considerada.

Figura 38 – Possível Artefato observado na imagem

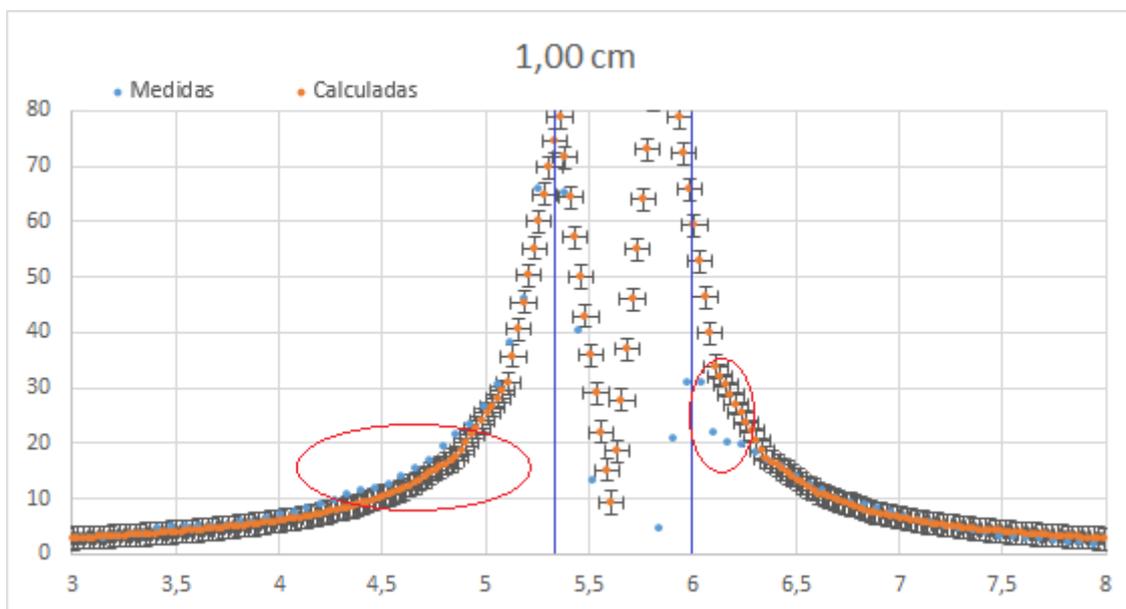


Fonte: Imagem própria

O questionamento por artefato se justifica pela razão que a dose na direção do aplicador deveria diminuir bruscamente, devido ao encapsulamento da fonte. Pode ser observado na região circulado em azul, onde a dose foi maior, e na região vermelha um brilho inesperado.

Para a análise gama foram evitados os extremos da distribuição, devido ao erro inerente de posição da fonte de 1,0 mm [46]. Foi analisado sempre na parte externa ao aplicador. O tamanho da fonte é de 0,9 mm, a largura interna da luz do aplicador 1,4 mm [47]. Levando em conta que a fonte é 0,5 mm mais estreita que a luz do aplicador, e o tamanho do pixel de 0,7 mm, foi definido 0,6 mm de incerteza na direção lateral de posição de parada. Foram feitas três análises, com uma incerteza de 1,0 Gy, calculada a partir da curva de calibração, 1,5 Gy e 2,0 Gy, um exemplo da análise pode ser vista na Fig 39. A análise foi feita fora da região entre as linhas verticais azuis. Marcados em vermelho estão os pontos fora do estabelecido.

Figura 39 – Exemplo de análise gama para uma curva



Fonte: Imagem própria

Na Tab 1 são apresentadas as proporções de pontos dentro de cada parâmetro.

Tabela 1 – Relação entre incerteza e Pontos Passando a análise Gama

Incerteza de Dose (Gy)	Pontos Dentro do Erro (%)
1	60,2
1,5	67,6
2	77,1

O valor da análise Gama aceitável para uso clínico varia muito de acordo com a técnica, o dosímetro, os limites utilizados passando até pelo modo de tratamento estatístico dos dados para a análise. Geralmente, a razão de pontos com valor gama menor que 1 esperada nas clínicas está acima de 90% ou 95%, dentro da região analisada [48]. Esses valores são utilizados em um contexto de radioterapia externa com planejamento inverso, não existindo uma literatura específica sobre Braquiterapia, porém um raciocínio similar foi utilizado.

O valor encontrado foi de 60,2% para uma incerteza de dose de 1 Gy. A prescrição de dose em braquiterapia cervical está entre 6 Gy a 9 Gy por fração em certos pontos anatômicos [49], porém devido ao alto gradiente, chega-se a dose muito mais altas mais próximo ao aplicador, como pode-se observar nas curvas obtidas. Esse valor está abaixo do clinicamente esperado para uma análise conforme discutido anteriormente.

Apesar da análise gama não apresentar uma razão alta de pontos para as incertezas analisadas, deve-se levar em conta que a braquiterapia é uma técnica cujas incertezas clínicas dificilmente são adequadamente avaliadas [50].

Outros pontos a serem observados são as incertezas inerentes às medidas aqui apresentadas. Devido à indisponibilidade de aparelhos, tanto de tratamento quanto de imagem, diferentes partes da pesquisa foram realizadas em cidades diferentes e clínicas com características distintas. Os equipamentos utilizados são de uso clínico, e nem sempre estão sob o escrutínio de físicos dedicados ao controle de qualidade.

O próprio gel apresentou alguma impureza, visto e discutido de modo mais claro com figura 26.

Idealmente o fluxo de trabalho para validar essa técnica deveria ser feito em um contexto onde os equipamentos estão disponíveis e próximos uns dos outros. Levando em conta o contexto sanitário atual, as possibilidades de encontrar tal lugar foram reduzidas.

De modo geral pode-se dizer que a técnica apresenta resultados interessantes, se aproximando muito dos cálculos realizados utilizando um dos algoritmos mais atuais de planejamento, porém devido às incertezas encontradas, um estudo em um ambiente mais controlado seria interessante para comprovar a efetividade da técnica, ou descartar seu uso clínico.

## Capítulo 6

### Conclusões

Braquiterapia é uma técnica utilizada há muito tempo, e muitos documentos foram criados para buscar uma maneira confiável de prescrever e calcular doses.

Suas incertezas sempre foram um desafio e a técnica é ciclicamente colocada em foco e abandonada na literatura.

No Brasil, país emergente com sérios problemas relacionados a saúde pública e erradicação de certas doenças raras em países ricos, a técnica é muito utilizada em pacientes em tratamentos ginecológicos, e de modo crescente em tratamentos de câncer próstata.

A técnica mostra uma boa aproximação com a referência utilizada, o algoritmo Acuros BV, que utiliza um processo de cálculo que fornece doses comparáveis à do método de Monte Carlo.

A solução pode ser calibrada facilmente seguindo os métodos descritos na literatura, tanto para as técnicas de espectrofotometria, quanto para ressonância magnética. Sua resolução espacial é adequada e sua característica tridimensional é interessante.

Na análise com feixe externo com doses em três níveis foi possível chegar a uma curva próxima da calculada.

Um objeto simulador - *phantom* cilíndrico foi utilizado nas irradiações com ou sem aplicadores de Braquiterapia, sendo o mesmo suficiente para englobar com folga o aplicador.

Considerando os resultados obtidos, embora a comparação com o algoritmo tenha apresentado um nível de relação baixo para ser utilizada clinicamente, diversas incertezas devem ser levadas em consideração, sendo então a técnica não completamente descartada para os fins propostos. Um estudo em um ambiente mais controlado, onde preferencialmente o laboratório,

o aparelho de tratamento, e a máquina de ressonância estejam disponíveis e sejam submetidas a controles de qualidade mais frequentes, certamente poderão ser obtidos resultados mais satisfatórios.

## Capítulo 7

### Referências

[1] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (WHO). Key Facts of Cancer. Genebra, Suíça. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em 15/07/2021

[2] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Tratamento do Câncer. Rio de Janeiro, RJ. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento>>. Acesso em 15/07/2021

[3] ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE CÂNCER. Evolution of Cancer Treatments: Radiation. Atlanta, EUA. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-radiation.html>>. Acesso em 15/07/2021

[4] PODGORSK, E.B. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency. Cap. 5.3 GAMMA RAY BEAMS AND GAMMA RAY UNITS. 2005

[5] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Transition from 2-D radiotherapy to 3-D conformal and intensity modulated radiotherapy, Vienna, 2008. (IAEA-TECDOC-1588).

[6] KAHN, F.M. The physics of Radiation Therapy 5<sup>th</sup> Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2014

[7] AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE. Commissioning and QA of treatment planning dose calculations — Megavoltage Photon and Electron Beams, USA, 2015 (Guideline 5.a)

[8] GORE, J.C.; KANG, Y.S.; SCHULZ, R.J. Measurement of radiation dose distributions by NMR imaging.. Phys. Med. Biol. 29, (10), 1189-1197, 1984

[9] OLSSON, L.E., APPLEBY, A., SOMMER, J.. A new dosimeter based on ferrous sulphate solution and agarose gel. Appl. Radiat. Isot. 42 (11), 1081–1086. 1991

[10] SCHREINER, L.J. Review of Fricke gel dosimetry. J. Phys.: Conf. Ser. 3, 9–21. 2204

[11] BERO M. A., GILBOY W. B., GLOVER P. M. AND EL-MASRI H. M. Tissue-equivalent gel for non- invasive spatial radiation dose measurements Nucl. Instrum.Method B 166 820–5. 2000

[12] BABIC, S., BATTISTA, J., JORDAN, K. Three-dimensional dose verification for intensity-modulated radiation therapy in the Radiological Physics Centre Head-Andneck phantom using optical computed tomography scans of ferrous xylenol–orange gel dosimeters Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 70, No. 4, pp. 1281–1291, 2008

[13] HALL, E. J., Radiobiology for the Radiologist 7<sup>th</sup> Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia 2012

[14] KOGELNIK, H. F. The history and evolution of radiotherapy and Radiation Oncology in Austria. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 35. 2. 219-226, 1996

[15] HARRINGTON, K. Molecular Biology for the Radiation Oncologist: the 5Rs of Radiobiology meet the Hallmarks of Cancer. Clinical Oncology 19: 561e571 2007

[16] SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA. Radioterapia baseada em Evidências., 1<sup>a</sup> Edição, São Paulo, 2011

[17] TAKANORI MATSUOKA, B. S. Dependence of volume dose indices on dose calculation algorithms for VMAT-SBRT plans for peripheral lung tumor, Medical Dosimetry 44, 284-290. 2019

[18] LIU, H. Evaluation of 3D-CRT, IMRT and VMAT radiotherapy plans for left breast cancer based on clinical dosimetric study. Computerized Medical Imaging and Graphics 54, 1–5. 2016

[19] OSBORN, J. Is VMAT beneficial for patients undergoing radiotherapy to the head and neck? Radiography 23, 73e76. 2017

[20] HADLICH C.R.S., TRINCA W.C., BRAGA A.T.R., ARAÚJO C.M.M., VIEGAS C.M.P., SILVEIRA T.B.. Braquiterapia no Brasil: Análise do perfil dos centros de tratamento. Rio de Janeiro, Biblioteca Virtual da Saúde. Disponível em < <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Cludia2.pdf>>. Acesso em 15/07/2021

[21] GUINOT, J. L., et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 126, 377–385. 2018

[22] AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE, Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43, *Med. Phys.* 22 (1995) 209–239.— Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations, *Med. Phys.* 31, 633–674. 2004

[23] PAPAGIANNIS P., PANTELIS E., KARAIKOS P. Current state of the art brachytherapy treatment planning dosimetry algorithms. *Br J Radiol* 87, 20140163. 2014

[24] SIEBERT, F., WOLF, S., KOVACS, G. Dosimetry for HDR head and neck brachytherapy patients using a grid-based boltzmann solver. *J Contemp Brachytherapy*. 5, (4), 232-5. 2013

[25] BOMAN, E. L., et al, The validity of Acuros BV and TG-43 for high-dose-rate brachytherapy superficial mold treatments. *Brachytherapy* 16, 6, 1280-1288. 2017

[26] VARIAN MEDICAL SYSTEMS. Acuros BV Algorithm Reference Guide. Palo Alto, CA. Revisão A 2013

[27] RUSSO, J. K. ARMESON, K. E., RICHARDSON, S. Comparison of 2D and 3D imaging and treatment planning for postoperative vaginal apex high-dose rate brachytherapy for endometrial cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 83, 1, e75-e80. 2012

[28] YAMAZAKI H., et al Influence of transitioning of planning techniques in high-dose-rate brachytherapy monotherapy for clinically localized prostate

cancer from two- to three-dimensional planning. *Brachytherapy*, 18, 5, 589-597. 2019

[29] POPE, K. L., et al, Evaluating the dosimetric impact of 3D vs. 2D planning techniques in palliative radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 78, 3, Supplement, S579-S580. 2010

[30] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993

[31] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICR U Report 50). ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission of Radiation Units and Measurements; 1999

[32] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report No. 38. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1985.

[33] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Dose and volume specification for reporting interstitial therapy, Rep. 58, Bethesda,MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1997.

[34] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Report No. 6, NBS Handbook 47, Br. J. Radiol., 24, 54, 1951.

[35] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Radiation quantities and units, Report No. 33, Bethesda, MD, 1984.

[36] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Fundamental quantities and units for ionising radiation, Repost No 60, ICRU, Bethesda, MD, 1998.

[37] FRICKE H., MORSE S. The chemical action of Roentgen rays on dilute ferrosulphate solutions as a measure of dose Am. J Roent. Radium Ther. Nucl. Med 18 430–2. 1927

[38] FRICKE H., HART E. Chemical Dosimetry. In Radiation Dosimetry vol. 2 F.H. Attix and W.C. Roesch (ed.) (Academic Press, New York). 1955

[39] BERO, M.A., GILBOY, W.B., GLOVER, P.M. Radiochromic gel Dosemeter for Three-dimensional Dosimetry. Radiation Physics and Chemistry 61, 3–6, 433-435. 2001

[40] CAVINATO, C.C. padronização do método de dosimetria Fricke gel e avaliação tridimensional de dose empregando a técnica de imageamento por ressonância magnética. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo. 2009

[41] ELSEVIER. Spectrophotometers - an overview. ScienceDirect Topics. Amsterdam. Disponível em: <  
<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/spectrophotometers>>. Acesso em 15/07/2021

[42] GALANTE, A.M.S., CAMPOS, L.L., spectrophotometric analysis of the gelatinous agents effect in the Fricke gel dosimeter preparation, Phys. Med. Biol., 2006

[43] MANGUEIRA, T. F., CAMPOS, L. L., Dose rate response analyses of FXG using spectrophotometric and MRI techniques. In: 13<sup>th</sup> International Congress of the International Radiation Protection Association, October 19-24, 2008, Buenos Aires : IRPA-12, 2008

[44] CAPELETI, F. F., Dosimetria em tomografia computadorizada e avaliação do perfil de dose empregando dosímetro Fricke Gel e a técnica de

imageamento por Ressonância Magnética. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

[45] LOW, D. A., HARMS, W. B., MUTIC, S., PURDY, J. A., A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys* 25, 656-661.

[46] VARIAN MEDICAL SYSTEMS, GammaMedplus™ iX Instructions for Use Including the GammaMedplus™ 3/24 iX Palo Alto, CA. GM11020680

[47] VARIAN MEDICAL SYSTEMS, Desenhos Técnicos dos aplicadores. Haan, Alemanha – Documento não disponível publicamente

[48] SAMUEL C. P., LITING YU, et al, Exploring the gamma surface: A new method for visualising modulated radiotherapy quality assurance results, *Physica Medica*, 78, 166-172, ISSN 1120-1797. 2020

[49] ALBUQUERQUE K., BRIAN A. H., et al, Compendium of fractionation choices for gynecologic HDR brachytherapy—An American Brachytherapy Society Task Group Report, *Brachytherapy*, 18, 4, 429-436, ISSN 1538-4721. 2019

[50] KIRISITS C., MARK J. R., et al, Review of clinical brachytherapy uncertainties: Analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM, *Radiotherapy and Oncology*, 110, 1, 199-212, ISSN 0167-8140. 2014

---

---

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino  
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000  
Fone/Fax(0XX11) 3133-8908  
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil  
<http://www.ipen.br>

**O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento, associada à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.**

---

---