

Ana Carolina Gonçalves Sousa Travassos

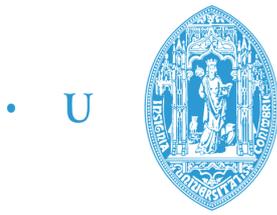
CARATERIZAÇÃO EXPERIMENTAL DE FEIXES DE MEGAVOLTAGEM PARA IMAGIOLOGIA POR RAIOS ORTOGONAIS

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



C •

FCTUC FACULDADE DE CIÊNCIAS
E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Carolina Gonçalves Sousa Travassos

Caraterização Experimental de Feixes de Megavoltagem para Imagiologia por Raios Ortogonais

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra
para cumprimento dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador:

Prof. Doutor Paulo Alexandre Vieira Crespo (UC e LIP)

Co-orientador:

Mestre Hugo Joel de Jesus Simões (UC e LIP)

Supervisores:

Eng. Paulo Rachinhas (CHUC,EPE)

Prof. Doutor João Santos (IPOPFG,EPE)

Coimbra, 2016

Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com:

Departamento de Física, Faculdade de Ciências e Tecnologia,
Universidade de Coimbra



Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas



Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar Universitário de
Coimbra, E.P.E. (CHUC, EPE)



Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.
(IPOPFG, EPE)



Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

Aos Meus Pais
Paulo Travassos e Lídia Travassos
Ao Meu Irmão
Xavier Travassos
Aos Meus Avós
Cesaltina Laranjeira e António Travassos

Agradecimentos

Esta dissertação encerra em si a conclusão de uma das etapas mais importantes da minha vida, senão a mais importante.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientar, Professor Doutor Paulo Crespo, pela criação deste projeto de tese e pela sua disponibilidade, entusiasmo e suporte ao longo deste ano, mas também por todo o conhecimento partilhado. Foi um privilégio poder trabalhar consigo. Ao meu co-orientador, Mestre Hugo Simões, sem o qual este projeto não teria tido sucesso, agradeço a paciência, ensinamentos e orientações. Não posso esquecer os meus colegas de gabinete, Mariana Barros, Ana Luísa Lopes, Luís Pereira e João Pedro Rodrigues, que contribuíram para o bom ambiente e partilha de experiências durante este ano; foram uma excelente companhia. A todos eles desejo o maior sucesso.

Agradeço também às instituições que colaboraram neste projeto, o Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas de Coimbra – LIP, o Instituto Português de Oncologia do Porto – IPOP (em particular à Doutora Joana Lencart e ao Doutor João Santos) e o Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – CHUC (em particular à Engenheira Filipa Vinagre e ao Engenheiro Paulo Rachinhas), por acolherem este projeto e oferecerem as condições necessárias ao seu desenvolvimento. Foi um grande privilégio poder trabalhar em colaboração com o serviço de Radioterapia do CHUC, em particular com o Engenheiro Paulo Rachinhas, ao qual reconheço grande apoio, motivação e disponibilidade.

Quero também expressar o meu agradecimento a todos os docentes do Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e, em especial, ao coordenador de curso Professor Doutor Miguel Morgado, pelo seu excelente trabalho e pela dedicação e disponibilidade demonstrada para com todos os alunos.

Por último, o meu maior agradecimento dirige-se à minha família e amigos pois tudo teria sido mais difícil sem a sua presença. Aos meus amigos, com quem partilhei estes últimos cinco anos, obrigado por os tornarem tão fantásticos e inesquecíveis. André, Raquel, Filipa, Mafalda, Ark, Mariana, Sara, Rute, Fábio, Sayal e Gohan, vocês são os melhores amigos que se pode ter. *Vamos fazer o XIS conti-*

nuar OnBoard. Aos meus pais, irmão e avós obrigada pela compreensão, paciência e sacrifícios durante estes cinco anos. Só eles sabem o quão difícil mas também proveitoso foi. À Sofia, à pequena Alice e à Lenita, que estiveram, estão e vão estar sempre presentes um grande beijinho de obrigada. À minha família: não tenho palavras suficientes para agradecer tudo o que fizeram por mim. Este trabalho é por e para vocês.

“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo.”

Winston Churchill

Abstract

Cancer is the leading cause of death in the World and radiotherapy one of the main procedures for treatment. Modern radiotherapy techniques provides increasingly higher conformality to the tumor. However, for successful treatment and to ensure maximum dose exposure to the tumor and avoid the irradiation of organs at risk or healthy tissues it is important detect patient misalignments and anatomical morphological alterations before the treatment, so to carry out the necessary corrections. In this way, a new imaging system to be applied to external X-ray beam radiotherapy was proposed: *OrthoCT* (*orthogonal computed tomography*). This technique focusses on acquiring images of the volume to be irradiated immediatly before treatment, when the patient is already positioned and fixed for treatment (“on-board imaging”) with very low to eventually null dose administered to organs at risk or healthy tissues even when position close to the tumor. *OrthoCT* relies on orthogonal ray imaging, namely, the detection of scattered photons in the patient that are emitted perpendicularly to the incident beam direction. *OrthoCT* shows good correlation with the morphological structure of the patient. For that, it is necessary that the beam has an inferior size ($\approx 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$) when compared to the typical ones used in patient irradiation. Moreover the scanned profile requires: (1) high homogeneity so that variations can be associated only to dose/morphological alterations; and (2) high velocity (which favors multi-leaf collimator-based scans in respect to jaw-based scans).

The purpose of this dissertation is to define the best scan to be applied in *OrthoCT*, considering the conditions aforementioned. For that some small-beam scans were evaluated experimentally and the obtained profiles were optimize. The more homogeneous profile achieved experimentally reveals an intensity variability inferior to 1%, thus substantiating the capability of *OrthoCT* to detect such morphological variations or larger.

Keywords: Imaged guided radiotherapy (IGRT), Orthogonal ray imaging, MV beams, Orthogonal computed tomography (OrthoCT).

Resumo

O cancro é uma das principais causas de morte no Mundo e a radioterapia um dos métodos de tratamento mais utilizados. As técnicas modernas de radioterapia permitem aumentar a conformacionalidade ao tumor. Todavia, para o sucesso da terapia e de modo a garantir uma dose máxima no tumor e evitar a irradiação de órgãos de risco ou tecidos sãos adjacentes, é importante detetar os desposicionamentos do doente e as alterações anatômico-morfológicas antes do tratamento ter início, para que se possa proceder às devidas correções. Nesse sentido, um novo sistema de imagem para radioterapia de feixe externo com raios X foi proposto: *OrthoCT* (*orthogonal computed tomography*). Este sistema pretende adquirir imagens do volume a ser irradiado imediatamente antes do tratamento ter início, quando o doente já se encontra posicionado e imobilizado para receber o tratamento (“on-board imaging”). Esta técnica é possível administrando uma dose muito baixa, eventualmente nula, nos órgãos de risco e tecidos saudáveis, mesmo quando posicionados próximos do tumor. A *OrthoCT* tem por base a imagiologia por raios ortogonais, isto é, a deteção da radiação dispersa no doente que escapa perpendicularmente à direção do feixe de irradiação, pois esta apresenta uma boa correlação com a estrutura morfológica do doente. Para isto, o feixe de irradiação deve ter um tamanho inferior ($\approx 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$) aos tipicamente usados nos tratamentos atuais. Além disso, o perfil do varrimento deve ser: (1) o mais homogéneo possível, para que as variações possam ser associadas a alterações de dose/morfológicas; e (2) ter elevada velocidade (o que favorece os varrimentos com o colimador multi-folhas, em vez das mandíbulas).

O objetivo deste projeto é determinar o melhor varrimento a ser usado experimentalmente em *OrthoCT* tendo em conta as condições referidas anteriormente. Para tal, utilizaram-se feixes finos e os resultados dos varrimentos obtidos experimentalmente foram otimizados. O varrimento mais homogéneo obtido experimentalmente revela uma variabilidade da intensidade do feixe inferior a 1%, o que suporta alterações de variabilidade morfológica detetáveis através da técnica *OrthoCT* desta ordem de grandeza ou superior.

Palavras-chave: Radioterapia guiada por imagem (IGRT), Imagiologia por raios ortogonais, Feixes de MV, Tomografia computadorizada ortogonal (*OrthoCT*).

Acrónimos

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
3DCRT	Radioterapia conformacional tridimensional, do inglês <i>three-dimensional conformal radiotherapy</i>
4D	Quadrimensional
AAA	Algoritmo anisotrópico analítico, do inglês <i>analytical anisotropic algorithm</i>
AAPM	<i>American Association of Physicists in Medicine</i>
ART	Radioterapia adaptativa, do inglês <i>adaptive radiotherapy</i>
BT	Braquiterapia
CBCT	Tomografia computadorizada de feixe cônico, do inglês <i>cone beam computed tomography</i>
CCD	Sistema de carga acoplada, do inglês <i>charge coupled device</i>
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
CT	Tomografia computadorizada, do inglês <i>computed tomography</i>
CTV	Volume clínico do alvo, do inglês <i>clinical target volume</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
dIMRT	Radioterapia de intensidade modulada dinâmica, do inglês <i>dynamic intensity modulated radiotherapy</i>
DPI	<i>Dots per inch</i>
DVH	Histograma de dose-volume, do inglês <i>dose volume histogram</i>
EBRT	Radioterapia de feixe externo, do inglês <i>external beam radiotherapy</i>
EBT	Terapia de feixe externo, do inglês <i>external beam therapy</i>

EPID	Dispositivo eletrônico de imagem portal, do inglês <i>electronic portal imaging device</i>
FF	Filtro aplanador, do inglês <i>flattening filter</i>
FFF	Sem filtro aplanador, do inglês <i>flattening filter free</i>
GSO	Oxi-ortossilicato de gadolínio, do inglês <i>gadolinium oxyorthosilicate</i>
GTV	Volume de tumor visível, do inglês <i>gross tumor volume</i>
HU	Unidades de <i>Hounsfield</i> , do inglês <i>Hounsfield units</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IGRT	Radioterapia guiada por imagem, do inglês <i>image guided radiotherapy</i>
IMAT	Terapia em arco de intensidade modulada, do inglês <i>intensity modulated arc therapy</i>
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada, do inglês <i>intensity modulated radiotherapy</i>
IPOC	Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E.
IPOP	Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.
ISP	<i>International Specialty Products</i>
ITV	Volume interno do alvo, do inglês <i>internal target volume</i>
IV	Volume irradiado, do inglês <i>irradiated volume</i>
Linac	Acelerador linear de partículas
LIP	Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas
MLC	Colimador multi-folhas, do inglês <i>multileaf collimator</i>
MSE	Erro quadrático médio, do inglês <i>mean squared error</i>

MU	Unidades de monitor, do inglês <i>monitor units</i>
NCAT	<i>Non-uniform rational basis spline based cardiac-torso-phantom</i>
OAR	Órgãos de risco, do inglês <i>organs at risk</i>
OBI	Imagem <i>on-board</i> , do inglês <i>on-board imaging</i>
OD	Densidade ótica, do inglês <i>optical density</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OrthoCT	Tomografia computadorizada ortogonal, do inglês <i>orthogonal computed tomography</i>
PET	Tomografia por emissão de positrões, do inglês <i>positron emission tomography</i>
PMMA	Polimetilmetacrilato
PRV	Volume de planeamento de órgãos de risco, do inglês <i>planning organ at risk volume</i>
PTV	Volume de planeamento do alvo, do inglês <i>planning target volume</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMSE	Raiz quadrado do erro quadrático médio, do inglês <i>root mean squared error</i>
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do inglês <i>Single photon emission computed tomography</i>
SRS	Radiocirurgia estereotáxica, do inglês <i>stereotactic radiosurgery</i>
SRT	Radioterapia estereotáxica, do inglês <i>stereotactic radiotherapy</i>
SSD	Distância da fonte à superfície, do inglês <i>source-surface distance</i>
SSE	Soma dos erros quadráticos, do inglês <i>sum of squares due to error</i>
SSR	Soma dos quadrados da regressão, do inglês <i>sum of squares of the regression</i>
SST	Soma dos quadrados total, do inglês <i>total sum of squares</i>

TV	Volume tratado, do inglês <i>treated volume</i>
UHF	Frequência ultra-alta, do inglês <i>ultrahigh frequency</i>
VMAT	Arcoterapia volumétrica modulada, do inglês <i>volumetric modulated arc therapy</i>
Z	Número atômico

Conteúdo

Lista de Figuras	xxiii
Lista de Tabelas	xxix
1 Introdução	1
1.1 Enquadramento e apresentação da dissertação	1
1.2 Objetivos da dissertação	2
1.3 Organização da dissertação	3
1.4 Contribuição científica	4
2 O cancro e a radioterapia	5
2.1 Cancro: sumário etiológico e epidemiológico	5
2.2 A radioterapia no tratamento do cancro	8
2.2.1 Acelerador linear	11
2.3 Técnicas de radioterapia externa de fótons	20
2.3.1 Radioterapia conformacionada tridimensional	20
2.3.2 Radioterapia de intensidade modulada	21
2.3.3 Arcoterapia volumétrica modulada	21
2.3.4 Tomoterapia	23
2.3.5 Radioterapia estereotáxica	24
2.3.6 Radiocirurgia estereotáxica	25
2.4 Etapas de um tratamento de radioterapia	25
2.4.1 Diagnóstico	25
2.4.2 Planeamento	25

2.4.3	Cálculo dosimétrico e avaliação do plano de tratamento	31
2.4.4	Simulação	31
2.4.5	Tratamento	31
2.5	Interação dos fótons com a matéria	32
2.5.1	Efeito fotoelétrico	33
2.5.2	Efeito de Compton	34
2.5.3	Produção de pares	35
3	<i>OrthoCT</i> - técnica em estudo	37
3.1	Necessidade de monitorizar os tratamentos de radioterapia	37
3.2	Estado da arte da radioterapia guiada por imagem	39
3.3	<i>OrthoCT</i>	42
4	Filmes dosimétricos	51
4.1	Evolução dos filmes dosimétricos	51
4.1.1	Filmes radiográficos	51
4.1.2	Filmes radiocromáticos	53
4.2	Constituição dos filmes radiocromáticos	56
4.3	Caraterísticas dos filmes radiocromáticos	57
4.3.1	Filmes EBT	57
4.3.2	Filmes EBT2	58
4.3.3	Filmes EBT3	59
4.4	Digitalização dos filmes radiocromáticos	59
5	Materiais e métodos	61
5.1	Acelerador linear	61
5.2	Fantomas	63
5.3	Filmes radiocromáticos	63
5.4	<i>Scanners</i>	64
5.5	Esquemas de irradiação	65
5.5.1	Irradiação do fantoma de PMMA com as mandíbulas	65
5.5.2	Irradiações com as mandíbulas e o MLC	67

5.5.3	Irradiação do fantoma de água sólida, feixe a feixe, com o MLC do linac	73
5.6	Ajuste dos perfis de varrimento	73
5.7	Sobreposição de feixes finos	76
6	Resultados	77
6.1	Análise da homogeneidade de um filme EBT	77
6.2	Irradiação do fantoma de PMMA com as mandíbulas	79
6.3	Irradiações com as mandíbulas e o MLC	82
6.3.1	Irradiação com um feixe homogêneo: 100 mm × 100 mm ao isocentro	82
6.3.2	Irradiação com um feixe: 6 mm × 6 mm ao isocentro	83
6.3.3	Irradiação com 9 feixes finos: 6 mm × 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com as mandíbulas do linac, com e sem FF	85
6.3.4	Irradiação com um feixe: 5 mm × 5 mm ao isocentro	87
6.3.5	Irradiação com 9 feixes finos: 5 mm × 5 mm ao isocentro, com o MLC do linac, com e sem FF	89
6.3.6	Irradiação com 11 feixes finos: 5 mm × 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com o MLC do linac, com e sem FF	91
6.3.7	Irradiação do fantoma de água sólida, feixe a feixe, com o MLC do linac	94
6.3.8	Perfis fora da zona irradiada	97
6.4	Ajuste dos perfis de varrimento	97
6.5	Sobreposição de feixes finos	102
6.5.1	Varrimento com feixes finos: 6 mm × 6 mm ao isocentro, com FF, recorrendo às mandíbulas do linac	102
6.5.2	Varrimento com feixes finos: 5 mm × 5 mm ao isocentro, com FF, recorrendo ao MLC do linac	103
7	Conclusões e trabalho futuro	105
	Bibliografia	107

Lista de Figuras

2.1	Novos casos de cancro e mortes no Mundo em 2012	7
2.2	Novos casos de cancro e mortes em Portugal em 2012	7
2.3	Reoxigenação das células tumorais	11
2.4	Esquema do acelerador linear Clinac [®] iX	12
2.5	Esquemática do processo de geração de feixes de raios X num linac	13
2.6	Colimador multi-folhas	15
2.7	Filtro aplanador	16
2.8	Esquema do isocentro de um linac	18
2.9	Comparação da distribuição de dose de um tratamento ao cérebro (glioma de alto grau) com IMRT e VMAT.	22
2.10	Equipamento típico de Tomoterapia	23
2.11	Esquema representativo de um linac <i>CyberKnife</i> [®]	24
2.12	Diagrama ilustrativo dos volumes de planeamento em radioterapia segundo a diretiva 50 da ICRU	28
2.13	Curva de resposta de um tumor e do tecido normal em função da dose (Gy)	30
2.14	Predominância relativa das principais interações dos fótons com o meio para a gama de energia da radioterapia: efeito fotoelétrico, efeito de Compton e produção de pares	33
2.15	Esquemas do efeito fotoelétrico, efeito de Compton e produção de pares	34

3.1	Exemplos de desposicionamento do tumor devido a alterações morfológicas e/ou anatómicas	38
3.2	Esquema da técnica <i>OrthoCT</i>	43
3.3	Esquema do varrimento com feixe fino em <i>OrthoCT</i>	44
3.4	Resultados de simulação para diferentes situações morfológicas do pulmão do fantoma	45
3.5	Distribuições de contagens obtidas com a técnica <i>OrthoCT</i> para cada um dos cenários de lesão pulmonar simulados	46
3.6	Distribuição de contagens obtida com o sistema <i>OrthoCT</i> realista para o tumor original e respetiva regressão	47
3.7	Esquema da configuração implementada para simular a técnica de <i>OrthoCT</i> na monitorização de tratamentos da cabeça e pescoço	48
3.8	Distribuições de dose obtidas na simulação de um tratamento do tipo IMRT à cabeça para cada um dos cenários simulados	49
3.9	Imagens <i>OrthoCT</i> obtidas por colimação matemática para cada um dos cenários simulados	49
4.1	Esquema da estrutura típica da secção transversal de um filme radiográfico	52
4.2	Esquema da secção transversal dos filmes radiocromáticos GafChromic TM EBT, EBT2 e EBT3	56
4.3	Espectro visível dos filmes Gafchromic TM	58
5.1	Acelerador linear <i>TrueBeam</i>	62
5.2	Fantomas de polimetilmetacrilato (PMMA) e de água sólida	64
5.3	Fantoma de PMMA com filme EBT no seu interior	65
5.4	Esquema do fantoma de água sólida e da colocação dos filmes EBT entre as fatias de água sólida	67
5.5	Representação de uma placa de água sólida com a “moldura” de filme EBT	68
5.6	Esquema da primeira irradiação	70
5.7	Esquema da segunda irradiação	70

5.8	Esquema da terceira irradiação e respetivas posições dos feixes finos ao isocentro	71
5.9	Esquema da quinta irradiação e respetivas posições dos feixes finos ao isocentro	71
5.10	Esquema da sexta irradiação e respetivas posições dos feixes finos ao isocentro	72
6.1	Distribuição de intensidade obtida no filme EBT irradiado ao sol. . .	78
6.2	Análise da homogeneidade de um filme EBT completamente irradiado.	78
6.3	Imagem do filme EBT digitalizado.	79
6.4	Distribuição de intensidade obtida no filme EBT após irradiação com feixes homogéneos e do varrimento com 10 feixes finos.	80
6.5	Comparação entre a homogeneidade da irradiação com um feixe homogéneo que atravessa exclusivamente PMMA e a homogeneidade do varrimento com 10 feixes finos.	81
6.6	Comparação da homogeneidade dos perfis transversais da irradiação com 10 feixes finos nas zonas proximal, isocentro e distal.	81
6.7	Filme EBT número 2, correspondente à irradiação com um feixe homogéneo de 100 mm x 100 mm ao isocentro.	82
6.8	Análise da homogeneidade do perfil transversal da irradiação com um feixe homogéneo de 100 mm x 100 mm ao isocentro.	83
6.9	Filme EBT número 5, correspondente à irradiação com um feixe de 6 mm x 6 mm ao isocentro.	83
6.10	Distribuição da intensidade obtida no filme após irradiação com um feixe de 6 mm x 6 mm ao isocentro.	84
6.11	Análise da homogeneidade do perfil transversal da irradiação com um feixe de 6 mm x 6 mm ao isocentro.	84
6.12	Filme EBT número 8, correspondente ao varrimento com 9 feixes finos de 6 mm x 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com FF. . .	85
6.13	Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 9 feixes finos de 6 mm x 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com FF.	85

6.14	Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 9 feixes finos de 6 mm x 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, sem FF.	86
6.15	Análise da homogeneidade dos perfis transversais do varrimento com 9 feixes finos de 6 mm x 6 mm, sobrepostos 1 mm, ao isocentro, com e sem FF.	87
6.16	Filme EBT número 2, correspondente à irradiação com um feixe fino de 5 mm x 5 mm ao isocentro.	87
6.17	Distribuição da intensidade obtida no filme após irradiação com um feixe fino de 5 mm x 5 mm ao isocentro.	88
6.18	Análise da homogeneidade do perfil transversal da irradiação com um feixe de 5 mm x 5 mm ao isocentro.	88
6.19	Filme EBT número 11, correspondente ao varrimento com 9 feixes finos de 5 mm x 5 mm ao isocentro.	89
6.20	Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 9 feixes finos de 5 mm x 5 mm ao isocentro, com FF.	89
6.21	Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 9 feixes finos de 5 mm x 5 mm ao isocentro, sem FF.	90
6.22	Análise da homogeneidade dos perfis transversais dos varrimentos com 9 feixes finos de 5 mm x 5 mm ao isocentro, com e sem FF. . .	91
6.23	Filme EBT número 14, correspondente ao varrimento com 11 feixes finos de 5 mm x 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm.	92
6.24	Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 11 feixes finos de 5 mm x 5 mm, sobrepostos 1 mm, ao isocentro, com FF.	92
6.25	Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 11 feixes finos de 5 mm x 5 mm, sobrepostos 1 mm, ao isocentro, com FF.	92
6.26	Análise da homogeneidade dos perfis transversais dos varrimentos com 11 feixes finos de 5 mm x 5 mm, sobrepostos 1 mm, ao isocentro, com e sem FF.	93
6.27	Comparação dos perfis dos varrimentos com FF	95

6.28	Comparação dos perfis dos varrimentos sem FF	95
6.29	Perfis transversais às distâncias proximal, isocentro e distal para os 9 feixes finos recorrendo ao MLC do linac.	96
6.30	Perfis transversais às distâncias proximal, isocentro e distal para os 9 feixes finos recorrendo ao MLC do linac.	96
6.31	Ajuste de Fourier para o terceiro varrimento: 9 feixes finos, 6 mm x 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com FF	98
6.32	Ajuste de Fourier para o sétimo varrimento: 9 feixes finos, 6 mm x 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, sem FF.	98
6.33	Ajuste de Fourier para o quinto varrimento: 9 feixes finos, 5 mm x 5 mm ao isocentro, com FF.	99
6.34	Ajuste de Fourier para o oitavo varrimento: 9 feixes finos, 5 mm x 5 mm ao isocentro, sem FF.	100
6.35	Ajuste de Fourier para o sexto varrimento: 11 feixes finos, 5 mm x 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com FF.	100
6.36	Ajuste de Fourier para o nono varrimento: 11 feixes finos, 5 mm x 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, sem FF.	101
6.37	Sobreposição entre feixes finos de 6 mm x 6 mm ao isocentro.	104
6.38	Sobreposição entre feixes finos de 5 mm x 5 mm ao isocentro.	104

Lista de Tabelas

5.1	Posição de cada feixe fino ao isocentro na irradiação do fantoma de PMMA com 10 feixes finos	66
6.1	Dados relativos à variação fora da zona irradiada para cada varrimento	97
6.2	Parâmetros que avaliam a qualidade do ajuste realizado para cada varrimento	102

Capítulo 1

Introdução

Neste capítulo descreve-se o projeto que está na base da presente dissertação. Apresentam-se também os objetivos e organização da mesma. Refere-se ainda a contribuição científica resultante do trabalho realizado.

1.1 Enquadramento e apresentação da dissertação

Desde que Roentgen em 1895 descobriu os raios X que a radiação ionizante tem desempenhado um papel crucial na medicina, nomeadamente no que diz respeito a aplicações em doenças oncológicas. Ao longo da última década os tratamentos de tumores com radiação (Radioterapia) aumentaram a sua precisão e exatidão, em grande parte devido aos avanços técnicos a nível dos equipamentos de tratamento que conseguem fazer uma entrega de feixes pequenos e precisos com elevada conformacionalidade [Underwood, 2013]. Deste modo a radioterapia tornou-se numa das principais modalidades de tratamento do cancro. No entanto, a melhoria da conformacionalidade ao tumor e a restrição das zonas irradiadas requer que se evitem deslocamentos mínimos (causados por alterações morfológicas e/ou anatómicas) no posicionamento do doente. Neste sentido, o LIP (Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas) em colaboração com a Universidade de Coimbra, o Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPOC), o Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar Univer-

sitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC) e com o Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E. (IPOP), tem vindo a trabalhar numa linha de investigação denominada imagiologia por raios ortogonais, na qual se insere a técnica *OrthoCT*. Esta técnica tem como objetivo adquirir imagens do campo a ser irradiado imediatamente antes do tratamento ter início (quando o doente já se encontra posicionado e imobilizado, pronto a iniciar o tratamento) permitindo verificar se a morfologia/anatomia deste e do tumor se encontram de acordo com o planeado e assim proceder, caso se justifique, às devidas correções de posicionamento ou nova imagiologia. Deste modo tenta-se evitar uma sub-exposição do tumor à dose planeada ou uma sobre-exposição dos órgãos de risco ou tecidos são adjacentes ao tumor. Para a implementação prática da *OrthoCT* é necessário a construção e validação de um sistema de deteção (colimador multifatias) da radiação dispersa no doente perpendicularmente à direção do feixe de irradiação. Na otimização deste sistema é essencial definir as dimensões do feixe de fótons a utilizar na irradiação e o modo como o varrimento é efetuado. É neste contexto que surge a presente dissertação.

1.2 Objetivos da dissertação

Esta tese de mestrado tem como objetivos:

- Caracterizar experimentalmente, no Serviço de Radioterapia do CHUC, os perfis transversais do feixe de megavoltagem a ser aplicado em *OrthoCT*;
- Otimizar a forma de efetuar o varrimento com feixes finos de megavoltagem na região do fantoma que se pretende irradiar e amostrar.

Para atingir com sucesso os objetivos mencionados definiram-se as seguintes etapas:

- Familiarização com o tema da imagiologia por raios ortogonais, mais precisamente com o conceito de *OrthoCT*, instrumentação e aplicações, recorrendo à literatura existente;

- Familiarização com a manipulação e as aplicações dos filmes radiocromáticos GafchromicTM;
- Desenvolvimento de esquemas de irradiação de fantomas e respectivos filmes radiocromáticos;
- Realização de irradiações experimentais no Serviço de Radioterapia do CHUC;
- Análise dos perfis transversais dos varrimentos experimentais;
- Otimização dos parâmetros de varrimento;
- Validação dos parâmetros determinados.

1.3 Organização da dissertação

Esta tese, *Caraterização experimental de feixes de megavoltagem para imagiologia por raios ortogonais*, encontra-se dividida em 7 capítulos. O vigésimo capítulo apresenta o projeto, define os seus objetivos e descreve a organização adotada nesta dissertação. O capítulo 2 tem início com uma breve introdução sobre o cancro, incidência e mortalidade. Segue-se uma abordagem aos métodos de tratamento, em particular à radioterapia e às técnicas de radioterapia externa com fótons, fazendo referência ao equipamento utilizado – acelerador linear (linac), e às etapas que constituem um tratamento. Por último, referem-se os tipos de interações dos fótons com a matéria caraterísticos da gama de energias usadas em radioterapia. No capítulo 3 aborda-se o tema da radioterapia guiada por imagem e a necessidade de monitorizar os tratamentos de radioterapia, enumerando-se as técnicas mais atuais neste campo. Neste seguimento introduz-se o conceito de *OrthoCT*, referindo-se em que consiste a técnica e as suas potenciais vantagens. O capítulo 4 cita as características dos detetores de radiação escolhidos para serem usados nas medidas experimentais desta tese – filmes radiocromáticos, mencionando os procedimentos para a sua correta utilização. No capítulo 5 expõe-se a metodologia e os recursos utilizados na componente experimental desta dissertação. Nos capítulos 6 e 7 apresentam-se os resultados e as conclusões/trabalho futuro, respetivamente.

1.4 Contribuição científica

A presente dissertação resultou num artigo em ata de conferência aceite para apresentação na 2016 IEEE *Medical Imaging Conference*, em Estrasburgo, entre 29 de outubro e 6 de novembro. Devido a este facto, e ressaltando possíveis comunicações/publicações posteriores, as imagens desta dissertação estão na língua inglesa.

Capítulo 2

O cancro e a radioterapia

2.1 Cancro: sumário etiológico e epidemiológico

O cancro define-se como a proliferação anormal de células no corpo humano; tem origem em alterações nos genes de uma célula ou de um conjunto de células [Cancer Research UK, 2013], [LPCC, 2015]. O ciclo de vida normal de uma célula inclui o seu crescimento, divisão (para formar novas células), envelhecimento e morte. No cancro, este ciclo descontrola-se e as células tumorais geneticamente alteradas multiplicam-se de forma irregular pelo que se formam novas células sem que haja necessidade (sem que as células velhas morram); estas células extra constituem o tumor [Cancer Research UK, 2013], [LPCC, 2015]. Denomina-se tumor primário ao foco inicial de crescimento descontrolado de células anormais e tumor secundário ou metástases às células que se disseminam para outras partes do corpo e que, geralmente, são a causa da morte do doente [Cancer Research UK, 2013], [LPCC, 2015]. No entanto é importante referir que nem todos os tumores são denominados de cancro, ou seja, estes podem ser benignos ou malignos; os primeiros não metastizam e não são considerados cancro, podendo no entanto comprometer a vida do doente se não forem removidos ou regredirem; os segundos podem colocar a vida do doente em risco pois embora possam ser removidos por norma voltam a crescer e as suas células podem-se disseminar por todo o corpo através da corrente sanguínea e/ou sistema linfático [LPCC, 2015].

No que diz respeito aos fatores de risco para desenvolvimento de doença oncológica não existe consenso na comunidade científica para a sua enumeração, contudo sabe-se que determinados agentes aumentam a probabilidade de desenvolver um tumor (agentes carcinogénicos); entre estes cita-se o consumo de álcool e tabaco, a exposição à radiação ionizante (incluindo a exposição solar), o envelhecimento e/ou os agentes químicos (por exemplo tintas ou solventes) ou infecciosos (vírus ou bactérias), entre outros. A nível de prevenção alguns destes podem ser evitados contudo para outros, como a história familiar ou o envelhecimento, não existe essa possibilidade [LPCC, 2015].

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2012 verificaram-se 14,2 milhões de novos casos de cancro no Mundo e, em 2030, é expetável que este número aumente para 23,6 milhões/ano (representando um aumento de aproximadamente 68 % em relação a 2012). O cancro passará então a ser a principal causa de morte no Mundo [Cancer Research UK, 2013], [Ferlay et al., 2013]. De acordo com [Coderre, 2006], acredita-se que, pelo menos uma em cada três pessoas irá ter cancro e que uma em cada cinco irá morrer da doença. Em Portugal, a Direção Geral de Saúde (DGS), afirma que atualmente o cancro é a principal causa de morte antes dos 70 anos; contudo, ressalva que muitas destas mortes poderiam ser evitadas se fossem aplicadas medidas de prevenção e diagnóstico precoce [DGS, 2012]. Na última década registaram-se progressos significativos no âmbito da prevenção e do tratamento devido à diminuição das listas de espera para tratamento e à melhoria e/ou criação de novas unidades de tratamento [DGS, 2012]. Apesar disto, em 2011, o Sistema Nacional de Saúde (SNS) referenciou para o estrangeiro 60 doentes oncológicos por não existirem recursos técnicos e tecnológicos em Portugal [DGS, 2012]. Nas Figuras 2.1 e 2.2 mostram-se os gráficos com as estatísticas da OMS relativas ao número de novos casos de cancro e correspondentes mortes no Mundo e em Portugal em 2012, respetivamente. Verifica-se que o maior número de novos casos de cancro no Mundo se deve aos cancros do pulmão e mama, enquanto que em Portugal se deve aos cancros da próstata e mama, respetivamente para o sexo masculino e feminino. O cancro do pulmão é o que mais mortes causou em doentes do sexo masculino no Mundo e em Portugal [Ferlay et al., 2013].

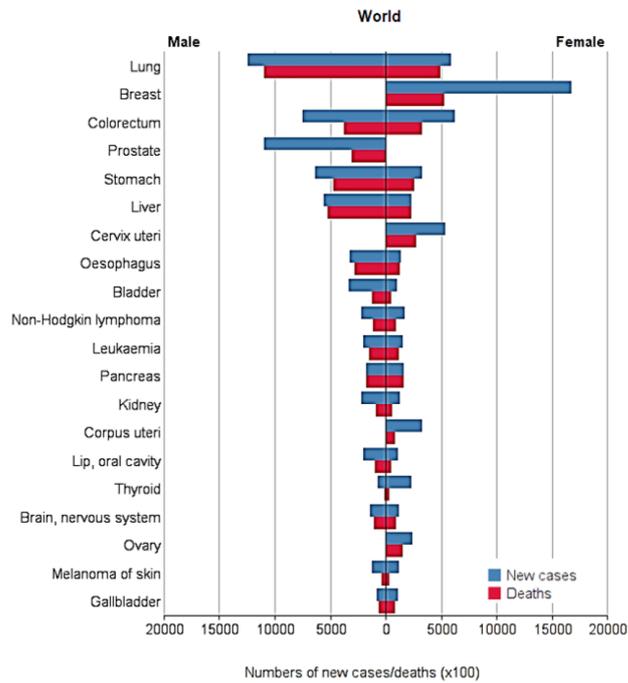


Figura 2.1: Novos casos de cancro e mortes no Mundo em 2012 [Ferlay et al., 2013].

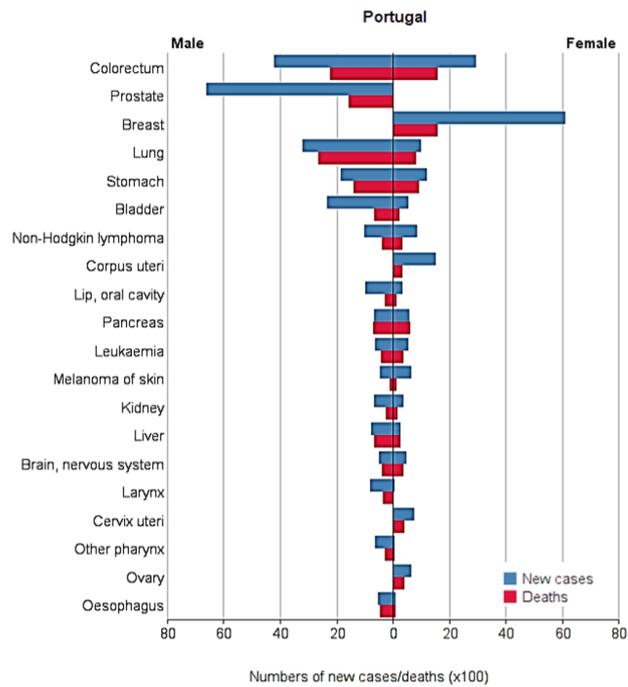


Figura 2.2: Novos casos de cancro e mortes em Portugal em 2012 [Ferlay et al., 2013].

2.2 A radioterapia no tratamento do cancro

A escolha da modalidade de tratamento para o cancro depende fundamentalmente do tipo, localização e estadio da doença, mas também da idade e estado geral de saúde do doente [LPCC, 2015]. O objetivo do tratamento pode ser curar o doente (intuito curativo) ou controlar a doença e reduzir os sintomas (intuito paliativo); este pode atuar apenas numa área específica do organismo (terapêutica local) ou em todo o corpo (terapêutica sistémica) [LPCC, 2015]. Existem várias modalidades de tratamento que podem ser usadas individualmente ou em conjunto, complementando-se. Por serem as mais utilizadas, destacam-se as seguintes três:

Quimioterapia – modalidade de tratamento sistémica que consiste na administração, via oral ou intravenosa, de fármacos que se difundem pela corrente sanguínea para destruírem as células cancerígenas. Uma vez que afeta também as células saudáveis os doentes sentem vários efeitos secundários, principalmente a nível do sistema gastrointestinal (náuseas, vômitos, entre outros), queda de cabelo/pelos e diminuição das células sanguíneas (maior probabilidade de desenvolvimento de infeções, hematomas e sangramento). É um tratamento realizado por ciclos repetidos de acordo com a indicação do médico oncologista [LPCC, 2015].

Cirurgia – consiste na remoção da massa tumoral e, em alguns casos, das respectivas margens (como medida de prevenção para evitar que o tumor volte a crescer) e gânglios linfáticos localizados na região. É a prática mais comum em casos em que a doença é localizada (terapêutica local). Os efeitos secundários possíveis e o tempo de recuperação após a cirurgia dependem do tamanho e localização do tumor [LPCC, 2015].

Radioterapia – terapêutica local que consiste na utilização controlada de radiação ionizante de elevada energia com capacidade para destruir células cancerígenas, preservando ao máximo os órgãos de risco e tecidos sãos adjacentes ao tumor [LPCC, 2015]. A sua finalidade é a deposição de uma determinada quantidade de radiação (dose) numa região específica do corpo do doente (tumor/volume alvo) com o objetivo de eliminar as células oncológicas. Pretende-se que a seletividade seja a maior possível de modo a irradiar apenas as células malignas e causar o mínimo de dano às células normais [National Cancer Institute, 2016]. Tem como

objetivo último erradicar o tumor, melhorar a qualidade de vida do doente e prolongar a sua sobrevivência. Segundo dados do Ministério da Saúde, em Portugal a radioterapia é usada em 50 a 60% dos tratamentos de doentes oncológicos, no entanto, nos Estados Unidos da América, esta chega a ser usada em cerca de dois terços dos tratamentos [Ministério da Saúde, 2007], [ASTRO, 2012].

A decisão de tratar um tumor com radiação é baseada em dois parâmetros: localização do tumor primário e radiosensibilidade das células tumorais [National Cancer Institute, 2016]. Deste modo, a radioterapia é mais eficiente se o tumor estiver restrito a uma determinada área, for de fácil acesso e estiver afastado dos órgãos mais importantes [National Cancer Institute, 2016].

De acordo com o posicionamento da fonte de radiação, a radioterapia divide-se em radioterapia interna – braquiterapia (BT) e radioterapia de feixe externo (EBRT, do inglês *external beam radiotherapy*). Na BT a fonte de radiação é colocada no interior do corpo do doente o mais perto possível do tumor estando, por norma, selada numa pequena cápsula (implante); esta técnica é particularmente útil no tratamento dos cancros do útero, reto, olho, cervical e em alguns cancros da cabeça e pescoço. Na EBRT a fonte (acelerador linear) situa-se no exterior do corpo do doente; é o tipo mais comum de radioterapia. Alguns casos beneficiam do uso das duas técnicas em conjunto: a BT para destruir a massa principal de células tumorais e a EBRT para destruir as células tumorais em redor [National Cancer Institute, 2016].

No que diz respeito à finalidade/objetivo, a radioterapia divide-se em curativa ou paliativa, consoante a fase e tipo de tumor. A radioterapia curativa tem como objetivo, tal como o próprio nome indica, eliminar o tumor e tratar o doente; é usada quando o doente tem probabilidade de sobrevivência a longo-prazo após terapia adequada. A radioterapia paliativa é utilizada para apaziguar os sintomas em doentes cuja esperança de sobrevivência é mínima [National Cancer Institute, 2016], [Beyzadeoglu et al., 2010].

Relativamente à utilização da radioterapia em conjunto com outras modalidades de tratamento, esta pode ser utilizada de forma sequencial (uma terapia a seguir à outra) ou concomitante (em simultâneo) [LPCC, 2015]. Neste sentido,

pode dividir-se em: radioterapia adjuvante – utilizada depois de outra modalidade de tratamento (nomeadamente após a cirurgia para destruir células tumorais residuais); radioterapia neoadjuvante – utilizada antes de outra modalidade de tratamento (por exemplo antes da cirurgia para diminuir o volume do tumor a excisar); radioquimioterapia – utilizada em simultâneo com a quimioterapia [National Cancer Institute, 2016], [Beyzadeoglu et al., 2010]. Para alguns cancros a cirurgia e a radioterapia têm taxas de cura semelhantes, contudo a radioterapia é preferível se o doente tiver uma condição que inviabilize a cirurgia ou se esta requerer a remoção de parte ou da totalidade de um órgão [National Cancer Institute, 2016].

No que diz respeito ao plano de tratamento existem duas teorias opostas: o fracionamento e a dose única. A primeira tira partido dos 4 R's da radioterapia que estimam a resposta do tecido normal e do tumor à radiação: repopulação – a radiação estimula a divisão celular nos tecidos normais e tumorais, só que os primeiros têm mecanismos de controlo que os permitem beneficiar com este processo; reparação – os tecidos normais reparam os danos causados pela radiação mais eficientemente; redistribuição – a radiação destrói as células que estão nas fases de maior radiosensibilidade do ciclo celular (fase M e G2) e “sincroniza” as restantes células, pelo que a próxima fração de tratamento irá apanhar as células sobreviventes (anteriormente irradiadas) na mesma fase do ciclo celular e será mais eficaz; reoxigenação – as células mais interiores do tumor não recebem oxigénio, pelo que a sua condição de hipóxia faz com que a interação da radiação provoque a destruição sucessiva das células exteriores do tumor até que a destruição seja total (Figura 2.3) [Coderre, 2006], [Beyzadeoglu et al., 2010]. Neste tipo de tratamento as células normais conseguem reparar os danos causados pela radiação nos períodos entre frações o que permite a repopulação, enquanto as células tumorais estão sensibilizadas pela radiação devido à reoxigenação e redistribuição [Beyzadeoglu et al., 2010]. Os tratamentos de dose única consistem na administração de uma elevada dose de radiação num reduzido número de frações ou, eventualmente, numa única fração; são mais cómodos para os doentes mas as suas potencialidades ainda estão a ser estudadas [Mayles et al., 2007].

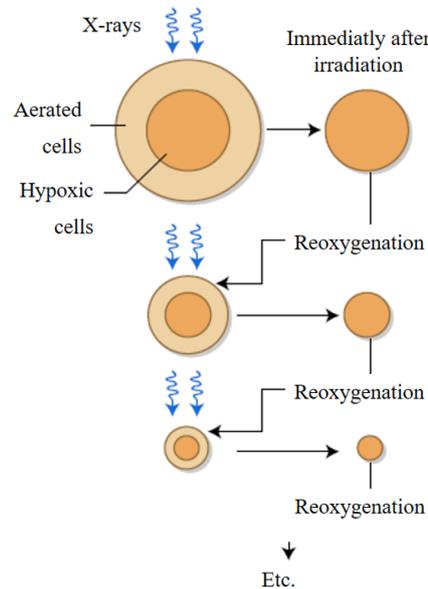


Figura 2.3: Reoxigenação das células tumorais e respetiva eliminação por sucessiva destruição das células oxigenadas periféricas. Adaptado de [Coderre, 2006].

Para a realização de um tratamento de radioterapia o doente tem que ser posicionado sobre a cama móvel do acelerador linear e imobilizado (para que mantenha a posição durante a sessão e entre sessões); de seguida é direcionado um feixe de raios γ , raios X, elétrons ou hádrões (produzidos por um acelerador linear conjugado com um sincrotrão) para o tumor. O objetivo último da radioterapia é direcionar o feixe de tratamento para o volume alvo de modo a limitar o mais possível a irradiação de tecidos sãos (seletividade e precisão); caso contrário, podem surgir complicações posteriores indesejáveis (como por exemplo a necrose dos tecidos). Por esta razão a radioterapia deve ser planeada cuidadosamente, bem como é necessário proceder a calibrações rotineiras dos equipamentos, caracterizações do feixe e dosimetria clínica, seguindo rigorosamente normas de controlo de qualidade.

2.2.1 Acelerador linear

O acelerador linear de partículas (linac) é o principal equipamento para gerar feixes de raios X de megavoltagem (MV) em radioterapia, tipicamente com energia máxima entre 6 e 15 MeV. É capaz de produzir feixes de fótons ou elétrons com diferentes energias, permitindo escolher o tipo de radiação e a energia mais ade-

quada para cada tipo de tumor. Ao contrário dos feixes de quilovoltagem (kV), nos de MV a dose máxima não é limitada pela dose na pele pois esta é libertada abaixo da sua superfície – zona de *build-up* (resulta da deposição de energia por parte dos eletrões secundários, resultantes da interação dos fotões do feixe com a matéria) [Mayles et al., 2007]. Na Figura 2.4 mostra-se um esquema de um linac e de alguns dos seus constituintes – Clinac[®] iX, *Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA*.

Apesar de existirem diferenças a nível da arquitetura, o modo de funcionamento dos linacs usados em EBRT é semelhante e está ilustrado na Figura 2.5. Os eletrões, gerados por efeito termiónico no canhão de eletrões (*electron gun*), são acelerados segundo uma trajetória retilínea num guia de onda (*accelerating waveguide*); ao longo deste percurso ganham energia cinética, por ação de campos eletromagnéticos (ondas de radiofrequência produzidas pelo magnetron¹ ou



Figura 2.4: Esquema do acelerador linear Clinac[®] iX da *Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA*. Adaptado de [Varian Medical Systems, Inc., 2016].

¹Válvula eletrónica responsável pela transformação de energia elétrica em ondas eletromagnéticas.

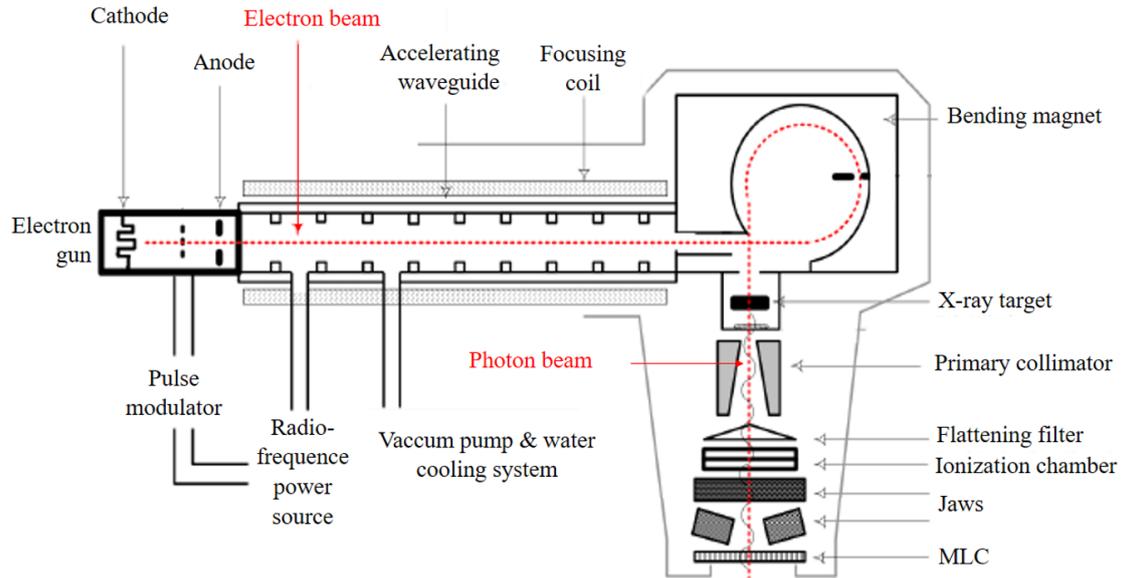


Figura 2.5: Esquemática do processo de geração de feixes de raios X num linac. As dimensões não são realistas. Adaptado de [Farzard, 2012].

clistrão² para baixas e elevadas energias, respetivamente) (*radiofrequency power source*). A fonte de radiofrequência e o canhão de elétrons são controlados pelo modulador de pulsos (*pulse modulator*). Os elétrons, se injetados no tempo certo, são acelerados atingindo uma velocidade próxima da velocidade da luz (atingem energia da ordem dos mega-eletrão-volt – MeV). De seguida são direcionados, por ação de um magnete (*bending magnet*), para embater num alvo (*X-ray target*) de um material com elevado número atómico (mais eficiente na produção de raios X), como o tungsténio; a interação com o material do alvo faz com que os elétrons sejam desacelerados e parte da sua energia seja emitida sob a forma de raios X (por efeito de *bremstrahlung* ou radiação de travagem³); uma vez que a maior parte da energia é transformada em calor é necessário um sistema de arrefecimento que reduza a

²Válvula eletrónica usada como amplificador de radiofrequências na banda UHF (*ultrahigh frequency*) até à região de micro-ondas.

³Efeito de *bremstrahlung* ou radiação de travagem - produção de raios X resultantes da perda de energia cinética dos elétrons ao interagirem com o campo elétrico dos núcleos de número atómico elevado; os elétrons mudam de direção e emitem a diferença de energia sob a forma de raios X.

temperatura do alvo [Podgorsak, 2005], [Metcalf et al., 2007], [Mayles et al., 2007]. Por fim, o feixe é colimado (colimador primário - *primary collimator*, colimador secundário/mandíbulas - *jaws* e colimador multi-folhas - *multileaf collimator*), atenuado pelo filtro aplanador (*flattening filter*) e medido pelas câmaras de ionização (*ionization chamber*) [Cherry and Duxbury, 2009]. O espectro de energias de raios X obtido é contínuo com energia máxima igual à dos elétrons incidentes. Caso se pretenda utilizar o feixe de elétrons (para tratamentos superficiais) remove-se o alvo e o filtro aplanador. O linac possui ainda um conjunto de sistemas auxiliares que não estão envolvidos na aceleração dos elétrons mas que são imprescindíveis para o seu funcionamento, como é o caso da bomba de vácuo (*vacuum pump*), sistemas de arrefecimento (*water cooling system*), controlador de pressão do ar, sistema de blindagem e sistema de transmissão das micro-ondas da fonte de radiofrequência até à guia de onda [Podgorsak, 2005], [Metcalf et al., 2007], [Mayles et al., 2007].

O feixe de radiação gerado pelo linac não tem um formato definido logo é necessário conformá-lo utilizando colimadores (geralmente de um material com elevado número atómico e densidade, como o tungsténio ou o chumbo) que definem o tamanho e forma do feixe consoante o pretendido para o tratamento (através do processo de absorção). Para tal utilizam-se os colimadores primário (situado entre o alvo e o filtro aplanador) e secundário (situado depois das câmaras de ionização e constituído por dois pares de blocos com mandíbulas ajustáveis - *jaws*). O primeiro tem como funções minimizar a fuga de radiação na cabeça do linac e limitar o maior tamanho do campo geométrico disponível; o segundo define campos quadrados ou retangulares [Cherry and Duxbury, 2009], [Podgorsak, 2005]. Além destes, os linacs mais modernos têm também um sistema adicional de colimação denominado colimador multi-folhas (MLC, do inglês *multileaf collimator*) – Figura 2.6. Este consiste num conjunto de lâminas (20 a 60 pares opostos e adjacentes) de um material com elevado número atómico (normalmente tungsténio) que se movem individual e independentemente e, por isso, podem ser posicionadas uma a uma para moldar o campo para formatos irregulares não possíveis de definir com os colimadores anteriores. Deste modo é possível formar inúmeros campos de diferentes formatos de modo a limitar ao máximo a irradiação de tecidos sãos

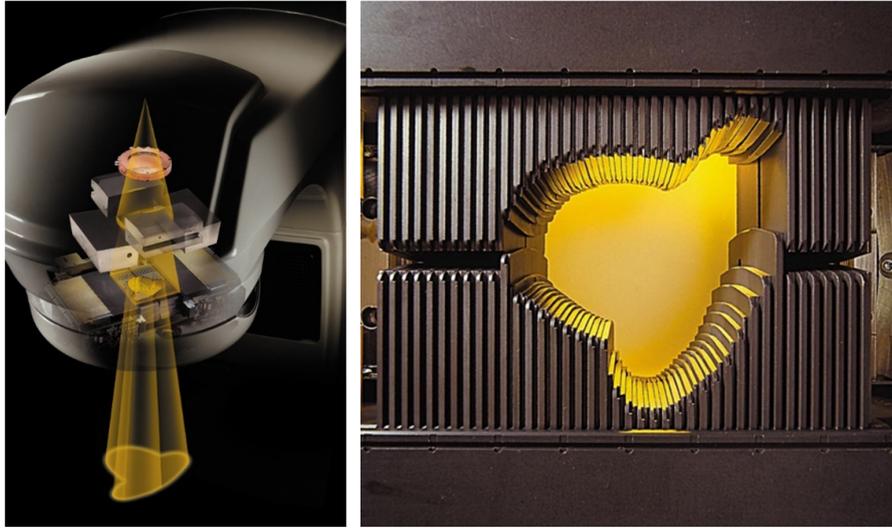


Figura 2.6: À esquerda: esquema da formatação do feixe de radiação recorrendo ao colimador multi-folhas (MLC, do inglês *multileaf collimator*) MillenniumTM – *Varian Medical Systems*, com 120 lâminas (à direita) [Varian Medical Systems, Inc., 2016].

que circundam o tumor, aumentando a qualidade dos tratamentos [Cherry and Duxbury, 2009], [Mayles et al., 2007], [Podgorsak, 2005]. A desvantagem deste sistema prende-se com a fuga de radiação entre folhas adjacentes do MLC. Para colmatar este inconveniente cada folha possui num dos lados uma saliência e do outro uma depressão, de modo que estas encaixem entre si; outra solução é usar as mandíbulas nas margens do campo para impedir a propagação da radiação de fuga [Podgorsak, 2005], [Metcalf et al., 2007], [Mayles et al., 2007]. O MLC pode funcionar em modo estático (*step and shoot*): um conjunto de feixes de intensidade variada produzem a distribuição de dose desejada no alvo; ou em modo dinâmico (*sliding-window*): as folhas do MLC movem-se através do feixe durante o tratamento, com uma abertura e velocidade específicas, de modo a produzirem a distribuição de dose desejada [Podgorsak, 2005], [Metcalf et al., 2007], [Mayles et al., 2007]. Substituem o uso de blocos metálicos ou filtros compensadores, facilitando a definição de vários campos com formatos complexos na mesma sessão de tratamento e diminuindo o tempo necessário para cada tratamento [Grégoire and Mackie, 2011]. Na Figura 2.6 mostra-se a formatação do feixe de radiação através do MLC MillenniumTM da *Varian Medical Systems*, com 120 lâminas.

Os valores de energia cinética dos elétrons acelerados no linac situam-se na gama dos MeV, logo a principal direção de emissão dos fótons produzidos é para a frente (Figura 2.7 , direita), pelo que estes não se encontram uniformemente distribuídos no feixe (maior intensidade no eixo central do que nas laterais) [Georg et al., 2011]. No passado, este tipo de feixe era considerado inadequado para fins terapêuticos pois era impossível administrar uma dose uniforme independente da profundidade [Cherry and Duxbury, 2009]. Nesse sentido, e para compensar a falta de espalhamento do feixe, introduziu-se no linac um filtro aplanador (FF, do inglês *flattening filter*) que torna a distribuição de dose mais uniforme e, ao mesmo tempo, proporciona um endurecimento do feixe (Figura 2.7 , esquerda) [Georg et al., 2011]. Este filtro localiza-se depois do colimador primário e tem um formato aproximadamente cónico (maior espessura no centro e gradualmente menor nas laterais) para que se consiga uma maior absorção dos fótons no centro do feixe [Cherry and Duxbury, 2009], [Georg et al., 2011], [Sharma, 2011]. O material do filtro deve ter um elevado número atómico, tipicamente superior a 70

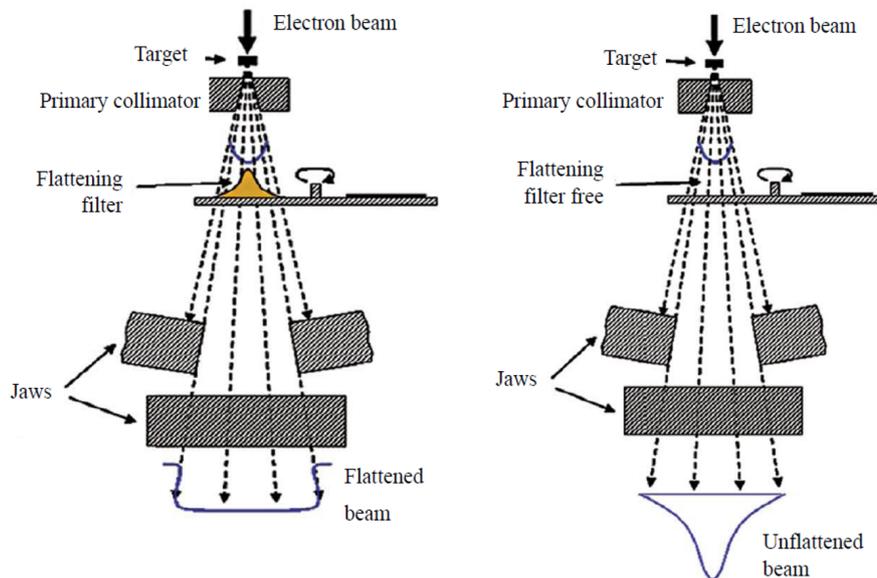


Figura 2.7: Esquema dos constituintes do linac que formatam o feixe terapêutico, incluindo o filtro aplanador (FF, do inglês *flattening filter*) (representado a amarelo). Diferença entre o feixe original (à direita) e o feixe que passou pelo filtro aplanador (à esquerda). Adaptado de [Varian Medical Systems, Inc., 2016].

(chumbo ou tungstênio), contudo a sua escolha depende da energia do feixe [Mayles et al., 2007]. Esta é uma das principais fontes de dispersão da radiação na cabeça do linac e de contaminação eletrônica (que influencia a profundidade a que ocorre a dose máxima) [Georg et al., 2011]. Atualmente, os equipamentos mais recentes vêm adaptados com um modo que possibilita fazer irradiações sem FF, designado FFF (do inglês *flattening filter free*). Este é cada vez mais utilizado nos tratamentos atuais devido às distribuições de dose não homogêneas características das técnicas modernas de radioterapia: radioterapia estereotáxica (SRT, do inglês *stereotactic radiotherapy*), radiocirurgia estereotáxica (SRS, do inglês *stereotactic radiosurgery*), radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês *intensity modulated radiotherapy*) e arcoterapia volumétrica modulada (VMAT do inglês *volumetric arc modulated radiotherapy*) [Sharma, 2011], [Georg et al., 2011]. Uma vez que os fótons não atravessam o material do FF, a intensidade do feixe e a taxa de dose aumentam, refletindo-se na redução do tempo de tratamento (se aliada a melhorias na arquitetura do MLC) [Georg et al., 2011], [Sharma, 2011], [Xiao et al., 2015]. Além disso restringe-se a radiação dispersa da cabeça do linac, diminuindo a dose periférica (que pode ser a causa da indução de tumores secundários em tecidos/órgãos saudáveis) e a contaminação eletrônica (logo a profundidade a que ocorre a dose máxima varia menos com a variação do tamanho do campo) [Georg et al., 2011], [Sharma, 2011]. Outra vantagem deste modo de irradiação é o aumento da sensibilidade dos sistemas eletrônicos de imagem portal a fótons de baixa energia, melhorando o contraste da imagem portal [Sharma, 2011], [Xiao et al., 2015].

Na cabeça do linac existem também duas câmaras de ionização independentes e paralelas (localizadas depois do FF) que monitorizam o feixe de radiação de forma a garantir que a dose planeada corresponde à dose administrada ao doente. Estas têm como objetivos medir a dose e desligar o feixe quando as unidades de monitor (MU, do inglês *monitor units*) excedem um determinado limite [Beyzadeoglu et al., 2010], [Cherry and Duxbury, 2009]. A segunda câmara de ionização monitoriza a primeira e, caso esta falhe, desempenha as suas funções [Beyzadeoglu et al., 2010]. Encontram-se seladas para que forneçam uma leitura constante independente da temperatura e pressão [Cherry and Duxbury, 2009].

O braço do linac (também denominado de *gantry*) permite que a cabeça rode 360° em torno do doente, de modo a que os campos de tratamento possam ser entregues segundo qualquer ângulo; a interseção do eixo de rotação da *gantry* com o eixo de rotação do colimador ou da mesa de tratamento define o isocentro, que está a uma distância fixa da fonte (100 cm) (Figura 2.8) [González et al., 2004].

A calibração do linac permite a conversão da dose absorvida (Gy) em MU; para um campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, a uma distância foco-superfície de 100 cm e à profundidade de energia máxima depositada, 1 Gy corresponde aproximadamente a 100 MU, fazendo-se as respetivas correções das condições de pressão e temperatura [Mayles et al., 2007].

Para aumentar a precisão e exatidão na localização do alvo tem-se apostado na integração no linac de sistemas para imagiologia diária do doente e respetiva verificação do posicionamento antes/durante o tratamento. As formas convencionais de verificação usavam imagens a duas dimensões (2D) adquiridas através de filmes portais (que requerem processamento e, por isso, a imagem só era obtida após o tratamento ser realizado – *off-line*). Mais recentemente surgiram os dispositivos eletrónicos de imagem portal (EPIDs, do inglês *eletronic portal imaging devices*), com energia da ordem dos MeV, que permitem obter imagens em tempo real durante o tratamento sem representarem um aumento de dose significativo para o doente [Mayles et al., 2007], [Budapest, 2016]. Os primeiros sistemas EPID eram

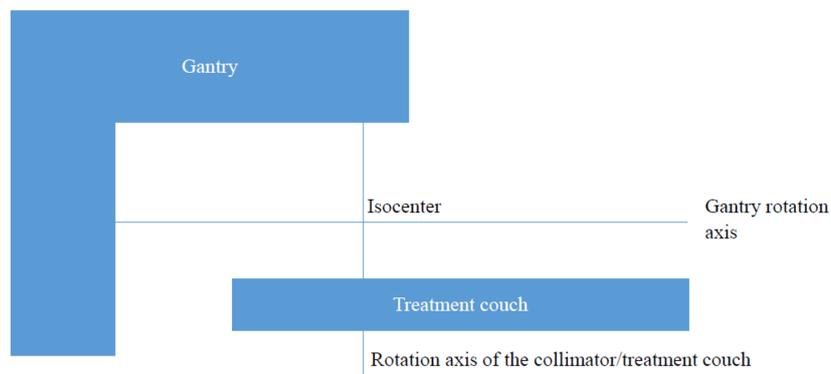


Figura 2.8: Esquema do isocentro de um linac.

baseados em sistemas de carga acoplada (CCD, do inglês *charge-coupled device*)⁴; no entanto a qualidade da imagem e o contraste não eram os melhores [Mayles et al., 2007]. A nova geração de EPIDs baseia-se num sistema constituído por um conversor metálico de raios X que, ao receber o feixe de radiação incidente, produz eletrões por efeito de Compton e absorve a radiação de baixa energia dispersa a partir do doente (reduzindo o seu efeito na imagem); de seguida os eletrões secundários de elevada energia são absorvidos num ecrã cintilador de fósforo e produzem-se fótons que, posteriormente, são detetados por um conjunto de fotodíodos e o sinal é enviado para um sistema eletrónico de processamento de dados [Mayles et al., 2007]. Este sistema 2D *on-line* tem melhor resolução e contraste que os anteriores e também é mais eficiente [Budapest, 2016]. Atualmente tem-se apostado nos sistemas de kV, denominados imagem *on-board* (OBI, do inglês *on-board imaging*)⁵. A título de exemplo refere-se o Clinac[®] iX da *Varian Medical Systems* (Figura 2.4) que possui um sistema EPID e OBI que permitem fazer um vasto leque de modalidades de imagem, incluindo imagem de kV, MV e fluoroscopia e assim obter imagens dos tecidos moles, anatomia e outros marcadores com elevada qualidade [Varian Medical Systems, Inc., 2016]. A vantagem dos EPID em relação aos outros sistemas de verificação em radioterapia (e.g. filmes radiocromáticos) é que fornecem informação em tempo real para verificação do feixe de tratamento, dosimetria e posicionamento do doente [Mayles et al., 2007].

Por último, associado ao linac existe também uma mesa de tratamento, um sistema de *lasers* para posicionamento do doente, um sistema de dimensionamento dos campos a irradiar, um sistema de vídeo para monitorizar o doente durante o tratamento e uma estação de controlo do equipamento (exterior à sala de tratamento).

⁴Sensor semiconductor para a captação de imagens formado por um circuito integrado contendo uma matriz de capacitores acoplados.

⁵Termo introduzido pela *Varian Medical Systems* para designar a imagem adquirida com o doente posicionado para iniciar o tratamento

2.3 Técnicas modernas de radioterapia externa de fótons

Atualmente a radioterapia tem a capacidade de produzir campos de tratamento mais conformacionais ao volume alvo através de técnicas como a radioterapia conformacionada tridimensional (3DCRT do inglês *three dimensional conformal radiation therapy*), IMRT, VMAT, Tomoterapia, SRT e SRS.

2.3.1 Radioterapia conformacionada tridimensional

A 3DCRT consiste na utilização de campos de irradiação com intensidade uniforme e formas irregulares o mais adaptados possível ao volume a tratar; para isso contribuiu a incorporação no linac de sistemas de imagem bem como o uso de meios de imagiologia complementares (tomografia computadorizada – CT, do inglês *computed tomography*, ressonância magnética nuclear – RMN, tomografia por emissão de pósitrons – PET, do inglês *positron emission tomography* e tomografia computadorizada por emissão de fóton único – SPECT, do inglês *single photon emission computed tomography*) para a aquisição de imagens tridimensionais (3D) do doente e do tumor [Beyzadeoglu et al., 2010]. A 3DCRT usa técnicas de planeamento 3D e sistemas de entrega de feixe que permitem aumentar a exatidão na entrega da dose no volume alvo, nomeadamente o uso de vários feixes de irradiação e de modeladores de feixe (como por exemplo blocos compensadores/cunhas e, mais recentemente, o MLC). Em relação às abordagens convencionais, a 3DCRT tende a usar mais campos de tratamento, tornando o feixe o mais conformado possível ao volume alvo e reduzindo a dose nos tecidos normais que circundam o tumor. No entanto, uma vez que se usam campos de irradiação estáticos a conformacionalidade ainda é limitada [Beyzadeoglu et al., 2010]. É indicada para o tratamento de tumores da cabeça e pescoço, próstata, mama e tumores cerebrais, entre outros [Beyzadeoglu et al., 2010].

2.3.2 Radioterapia de intensidade modulada

A IMRT é uma das técnicas mais avançadas da 3DCRT pois permite a modulação da forma e intensidade dos feixes de irradiação (recorrendo ao MLC) com o objetivo de entregar a dose apenas no tumor e salvaguardar os tecidos sãos e órgãos de risco adjacentes [Mayles et al., 2007]. Ao contrário das outras técnicas de radioterapia conformacionada, a IMRT utiliza um sistema de planeamento inverso; neste caso define-se o volume alvo e a dose que deve receber, os órgãos de risco a evitar e respetivas restrições de tolerância e o *software* de planeamento, de forma iterativa, otimiza a distribuição da dose (número de feixes e intensidade, entre outros) até se obter a melhor configuração. Por esta razão este é um método mais lento; no entanto, para diminuir o tempo de processamento pode-se definir o número de campos, as angulações e o número de níveis de intensidade [Mayles et al., 2007]. O método básico de IMRT designa-se por entrega estática (*step and shoot*): a *gantry* do linac roda para o primeiro ângulo e posiciona as folhas do MLC para entregar a dose planeada; depois o feixe é “desligado” e a *gantry* roda para a segunda posição enquanto se ajusta de novo o MLC; o processo continua até o tratamento estar completo. No método dinâmico (dIMRT, do inglês *dynamic* IMRT), também denominado por *sliding window*, a *gantry* não roda enquanto o feixe está “ligado” mas a janela formada pelo MLC atravessa o campo e as folhas movem-se fazendo variar a intensidade do campo [Mayles et al., 2007]. É indicada para o tratamento de tumores que estejam próximos de órgãos importantes, tais como os tumores da próstata, cabeça e pescoço, rins e pâncreas, entre outros [Simões, 2014].

2.3.3 Arcoterapia volumétrica modulada

A VMAT é um modo de tratamento ainda mais complexo; utiliza feixes de intensidade modulada (tal como a IMRT) que não estão limitados a um número discreto de ângulos de posicionamento da *gantry*, pois esta faz uma rotação contínua em torno do doente – 360° (tratamentos em arco). A *gantry* tem a capacidade de variar a sua velocidade de rotação, a posição das folhas do MLC, a abertura do feixe e a taxa de dose [Infusino, 2015], [Engelsman and Bert, 2012]. Desta forma

é possível realizar tratamentos com distribuições de dose complexas e de alta qualidade [Infusino, 2015], [Engelsman and Bert, 2012]. Esta técnica pode ser considerada como a combinação da dIMRT com a rotação da *gantry* sendo, por isso, designada por terapia em arco de intensidade modulada (IMAT, do inglês *intensity modulated arc therapy*) [Farzard, 2012]. Permite aumentar a conformacionalidade ao alvo e diminuir a duração dos tratamentos, logo é mais cómoda para o doente e reduz a probabilidade deste se movimentar durante o tratamento [Farzard, 2012], [Engelsman and Bert, 2012]. Em comparação com a IMRT, as MU usadas são menores, logo a probabilidade de complicações posteriores devidas à radiação de fuga/dispersa também é menor [Engelsman and Bert, 2012], [Infusino, 2015]. Na Figura 2.9 compara-se a distribuição de dose de um tratamento ao cérebro (glioma de alto grau) com IMRT (esquerda) e VMAT (direita); verifica-se que para este caso a técnica VMAT possibilita uma maior conformacionalidade ao alvo (a vermelho) e menor irradiação de tecidos/órgãos são adjacentes [Panet-Raymond et al., 2012]. Esta conclusão não é universal, no entanto a inexistência de FF permite a entrega de uma taxa de dose superior (maior conforto para o doente) e uma menor radiação de dispersão no corpo do doente (*out-of-field dose*) que se traduz numa potencial diminuição de efeitos secundários.

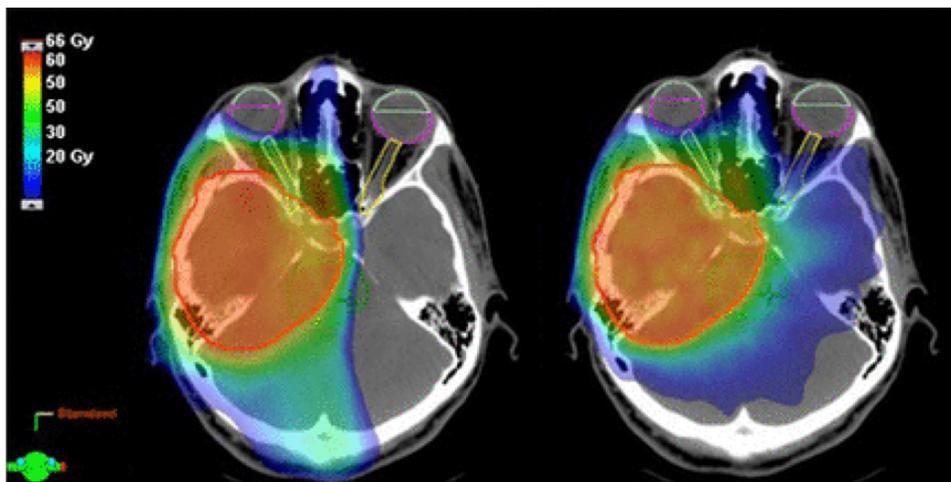


Figura 2.9: Comparação da distribuição de dose de um tratamento ao cérebro (glioma de alto grau) com radioterapia de intensidade modulada – IMRT (esquerda) e arcoterapia volumétrica modulada – VMAT (direita) [Panet-Raymond et al., 2012].

2.3.4 Tomoterapia

A Tomoterapia é uma modalidade que conjuga num só equipamento a administração de um tratamento de IMRT com a precisão da CT (através de um linac montado num anel, de forma semelhante a um equipamento de CT) (Figura 2.10). O tratamento pode ser feito em série (a cama do linac está fixa enquanto a *gantry* roda em torno do doente) ou de forma helicoidal (a cama e a *gantry* movem-se em simultâneo sendo a dose entregue de forma helicoidal) [Mayles et al., 2007]. Deste modo, o feixe é entregue de todos os ângulos de forma espiral e, numa única irradiação, é possível incluir toda a região de interesse, sendo mais eficiente em termos temporais. Esta técnica combina a conformação do tratamento de IMRT com a confiança proporcionada pela radioterapia guiada por imagem (IGRT, do inglês *image-guided radiation therapy*), pois é possível adquirir imagens do tipo CT de elevada qualidade momentos antes do tratamento e utilizá-las para corrigir eventuais desvios no posicionamento do doente (ver IGRT – secção 3.2). É adequada para tratar todos os tipos de tumores [Cherry and Duxbury, 2009].



Figura 2.10: Equipamento típico de Tomoterapia. Constituído por um linac montado num anel e por uma cama móvel: o movimento da cama em conjunto com o do linac permite irradiar o tumor a partir de qualquer ângulo [Ogden, 2016].

2.3.5 Radioterapia estereotáxica

Técnica muito precisa que utiliza pequenos campos com elevadas doses para irradiar um volume alvo localizado e pequeno (normalmente com diâmetro entre 1 a 3 cm), sendo uma alternativa não-invasiva à cirurgia. Necessita de menos sessões de tratamento e os danos nos tecidos adjacentes ao tumor e órgãos de risco são minimizados [Podgorsak, 2005]. É uma modalidade que efetua um tratamento focalizado, isto é, com elevada dose no volume alvo e com uma dose mínima nos tecidos sãos adjacentes e órgãos de risco [Podgorsak, 2005]. A exatidão é essencial pois esta técnica lida com elevadas doses de radiação.

Um dos equipamentos utilizados nesta técnica designa-se *CyberKnife*[®] – *Accuray, CA, EUA* (Figura 2.11). Este consiste num linac montado num braço robótico, o que permite mais graus de liberdade para o tratamento e a monitorização de alvos móveis recorrendo a marcadores infravermelhos ou fluoroscopia de raios X [CyberKnife, 2016].

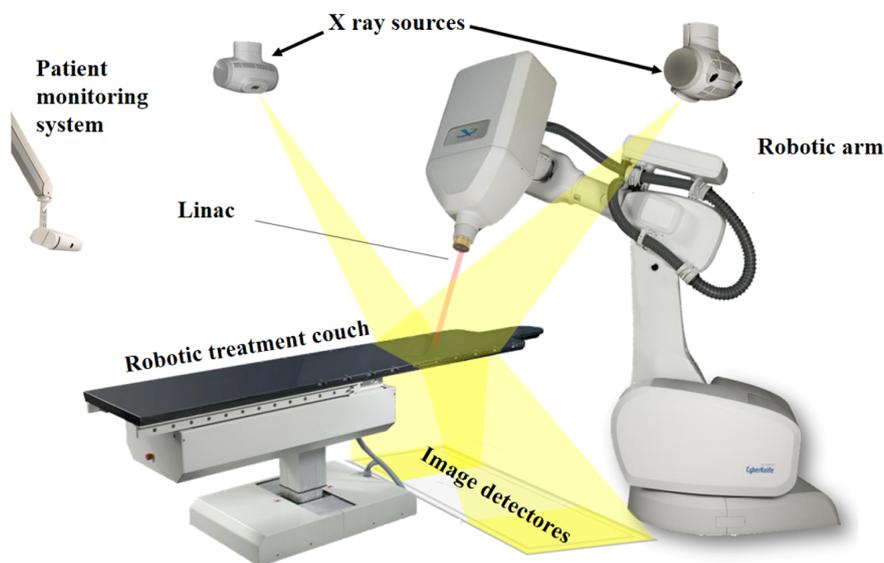


Figura 2.11: Esquema representativo de um linac *CyberKnife*[®] – *Accuray, CA, EUA*. O equipamento consiste num linac montado num braço robótico, o que permite mais graus de liberdade [CyberKnife, 2016].

2.3.6 Radiocirurgia estereotáxica

De modo semelhante à SRT, a SRS é uma técnica não invasiva que utiliza pequenos campos de irradiação com elevadas doses; a diferença é que na radiocirurgia o tratamento tipicamente é administrado em menos sessões ou até mesmo numa única sessão [UCLA, 2016].

2.4 Etapas de um tratamento de radioterapia

2.4.1 Diagnóstico

Realizado por um médico oncologista, com o intuito de determinar a natureza e extensão do tumor, com recurso a diversos tipos de exames, entre eles exames imagiológicos (e.g. PET, SPECT, RMN, raios X e/ou CT, os últimos três com ou sem administração de um contraste apropriado).

2.4.2 Planeamento

Determinação das condições de tratamento, nomeadamente da localização do volume alvo e órgãos de risco, esquema de tratamento, posicionamento do doente e acessórios de imobilização necessários (se for o caso). Normalmente recorre-se à realização de um exame de CT que permita a visualização e definição do volume alvo (tamanho, forma e posição) e da sua relação com as estruturas vizinhas, nomeadamente com os órgãos de risco. As imagens adquiridas têm elevada resolução espacial (permitindo um posicionamento adequado do doente durante o tratamento) e possibilitam a obtenção de um mapa de distribuição da densidade eletrónica dos tecidos (que contém informação para o cálculo da estimativa de dose). Este é o único método de imagem que permite a aquisição dos coeficientes de atenuação linear dos tecidos, correspondentes às suas densidades eletrónicas, visíveis através da representação das imagens numa escala de cinzentos, de acordo com as unidades de Hounsfield (HU, do inglês *Hounsfield units*) – Equação 2.1. Deste modo, o cálculo das distribuições de dose dos tratamentos é mais preciso e é possível o cálculo da atenuação do(s) feixe(s) de tratamento [Guerreiro, 2009], [Hendee, 2002].

Outra vantagem é que permite a utilização de agentes de contraste que melhorem a visualização das estruturas [Mayles et al., 2007].

$$HU = k \frac{\mu_t - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} \quad (2.1)$$

Nesta equação μ_t representa o coeficiente de atenuação do tecido, μ_{agua} o coeficiente de atenuação da água e k uma constante que determina o fator de escala do intervalo das HU [Guerreiro, 2009], [Hendee, 2002].

Este exame deve ser realizado em condições idênticas às do tratamento por questões de posicionamento e reprodutibilidade. Deste modo, o doente deve ser posicionado o mais confortável possível pois essa é a posição que vai assumir durante todas as sessões do tratamento. Além disso devem ser já usados os meios de imobilização necessários no tratamento, pelo que uma das condições do equipamento de CT é ter uma abertura central suficiente para a sua utilização e para a execução de diferentes posicionamentos do doente; a cama deve ser de tampo plano e duro (tal como a dos equipamentos de radioterapia). Alguns autores defendem a substituição da CT pela RMN pois esta permite obter imagens com elevado contraste dos tecidos moles, logo a delineação do tumor seria realizada com mais exatidão [Guerreiro, 2009], [Hendee, 2002].

Por norma, os exames de imagiologia realizados para o diagnóstico não são válidos para o planeamento pois o objetivo dos primeiros é obter imagens sem artefactos e com reforço do tumor, ao contrário dos segundos que necessitam de ser geometricamente precisos e realizados com o doente na posição de tratamento.

De seguida realiza-se o cálculo da distribuição de dose recorrendo a algoritmos de cálculo de planeamento. O sistema de planeamento permite a simulação das condições dos campos de irradiação (delineação dos volumes alvo e órgãos de risco, seleção da energia do(s) feixe(s), número de feixes e direções) tendo em conta a anatomia do doente e as normas e recomendações nacionais e internacionais (nomeadamente da *Internacional Commission on Radiation Units and Measurements* – ICRU), garantindo o cumprimento das tolerâncias estabelecidas para órgãos de risco e a entrega de uma dose clinicamente aceitável no alvo. A otimização do plano de tratamento é realizada recorrendo à análise de histogramas de dose-volume (DVH, do inglês *dose volume histograms*) [Guerreiro, 2009], [Hendee, 2002].

Definição de volumes alvo e órgãos de risco

Os volumes alvo caracterizam, da melhor forma possível, a localização e extensão do tumor. Devido à evolução da tecnologia a sua definição tem sido atualizada ao longo do tempo de acordo com as publicações da ICRU, mais particularmente das publicações números 50 (1993) e 62 (1999). Estas estipulam protocolos padrão para todos os modelos de tratamentos de radioterapia com fótons e incluem terminologia padrão para descrever os volumes relevantes [Mayles et al., 2007]. Estas publicações têm como objetivos uniformizar as informações trocadas pelos vários centros que trabalham com radiação, facilitar a comunicação, promover a consistência no planejamento físico e na prática clínica e padronizar os protocolos clínicos.

Segundo a diretiva número 50 de 1993 distinguem-se os seguintes volumes:

Volume de tumor visível (GTV, do inglês *gross tumor volume*) – define-se como a massa palpável, visível ou clinicamente demonstrável e respetiva extensão do tumor (volume macroscópico do tumor) (Figura 2.12). A sua forma, tamanho e localização podem ser determinadas por exame clínico (exemplo: palpação) e/ou imagiológico (e.g. RMN ou PET). Por ser uma zona difícil de identificar, em que até as modalidades de imagem com melhor contraste tecidual (CT e RMN) podem não definir os contornos do tumor com precisão, pode-se usar mais que uma técnica para uma melhor definição desta região. Caracteriza-se por uma maior densidade de células tumorais abrangendo, normalmente, o tumor primário e metástases [Mayles et al., 2007], [ICRU, 2016], [Radiotherapy Physics, 2016].

Volume clínico do alvo (CTV, do inglês *clinical target volume*) – define-se como o volume que contém o GTV e a doença microscópica subclínica (Figura 2.12). Inclui uma margem finita em torno do tumor e as zonas de drenagem ganglionar não atingidas. O CTV tem de ser irradiado de forma adequada para se atingir o objetivo terapêutico (cura ou tratamento paliativo). Caracteriza-se por uma menor densidade de células tumorais do que o GTV [Burnet et al., 2004], [ICRU, 2016], [Radiotherapy Physics, 2016].

Volume de planeamento do alvo (PTV, do inglês *planning target volume*) – define-se como um conceito geométrico constituído pelo CTV mais uma margem para considerar os movimentos inter e intra frações (Figura 2.12). É a partir do

PTV que se determina a configuração do(s) feixe(s) [Burnet et al., 2004], [Radiotherapy Physics, 2016]. A sua definição resulta do compromisso entre 2 fatores: garantir que o CTV recebe a dose prescrita e, ao mesmo tempo, garantir que os órgãos de risco próximos não recebem dose excessiva [Mayles et al., 2007]. No entanto, devido às limitações das técnicas de tratamento que não permitem que a dose entregue se restrinja ao CTV, define-se adicionalmente um **volume tratado** (TV, do inglês *treated volume*) delimitado pelo médico oncologista como sendo adequado para atingir o objetivo do tratamento [Radiotherapy Physics, 2016]. Define-se também um **volume irradiado** (IV, do inglês *irradiated volume*) constituído pelo volume de tecido que recebe uma dose de radiação considerada significativa em relação à tolerância do tecido normal [Mayles et al., 2007].

No que diz respeito aos tecidos/órgãos saudáveis adjacentes ao volume a irradiar, definem-se **órgãos de risco** (OAR, do inglês *organ at risk*) cuja sensibilidade à radiação influencia a dose prescrita [Radiotherapy Physics, 2016].

Porém, existem múltiplos problemas na definição dos volumes anteriormente referidos, pelo que a diretiva número 62 de 1999 redefiniu alguns destes. Os únicos volumes que permaneceram inalterados foram o GTV e o CTV pois são conceitos anatómicos/biológicos independentes de qualquer desenvolvimento tecnológico. Pelo contrário, o PTV como é um conceito geométrico foi atualizado. Este passa a ter em conta o efeito de todas as variações geométricas do CTV (tamanho, forma e posição) em relação ao ponto de referência interno e correspondente sistema

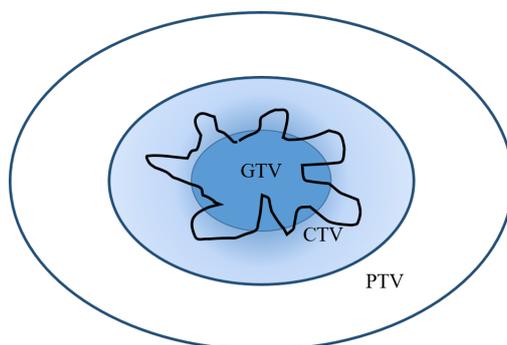


Figura 2.12: Diagrama ilustrativo dos volumes de planeamento em radioterapia segundo a diretiva 50 da ICRU. Adaptado de [Burnet et al., 2004].

de coordenadas, definidas como **margem interna**, das quais é exemplo o movimento dos órgãos internos (causado por exemplo pela respiração ou deglutição). A margem interna é normalmente assimétrica em torno do CTV e não é facilmente controlável [Radiotherapy Physics, 2016]. O PTV tem ainda em conta uma **margem Set-Up** que considera as incertezas no posicionamento do doente e as incertezas mecânicas do linac ao longo de todas as sessões de tratamento [Radiotherapy Physics, 2016]. Em suma, o PTV passou a designar-se por **volume interno do alvo** (ITV, do inglês *internal target volume*) [Radiotherapy Physics, 2016], [Burnet et al., 2004]. Por último, também a definição dos órgãos de risco foi redefinida de acordo com a resposta ao dano causado pela radiação em: **órgãos em série** – o dano de qualquer subunidade funcional leva à falência súbita do órgão (caso da medula espinhal); **órgãos em paralelo** – é necessário dano de um número crítico de subunidades para haver uma manifestação no órgão (caso do pulmão); **órgãos em série-paralelo** – possuem características dos dois tipos anteriores (caso do coração). Define-se ainda uma margem em torno dos OARs, designada por **volume de planeamento de órgãos de risco** (PRV, do inglês *planning organ at risk volume*), que assegura que os órgãos de risco não recebem uma dose mais elevada do que a dose segura/tolerante [Mayles et al., 2007].

De salientar que a definição do tumor e dos volumes alvo é crucial para o sucesso do tratamento e que esta depende da qualidade das técnicas de imagiologia usadas no planeamento.

A dose no volume alvo (tumor) é limitada pela radiosensibilidade dos tecidos sãos e órgãos de risco que o envolvem e que, ao contrário do tumor, devem ser o mínimo possível irradiados. Segundo a ICRU 50, para radioterapia convencional, a heterogeneidade da distribuição de dose não deve exceder 7% e não deve ser inferior a 5% da dose no isocentro se 100% da dose é prescrita neste ponto [Mayles et al., 2007], [Radiotherapy Physics, 2016]. Como se pode ver na Figura 2.13 as curvas que indicam a probabilidade de controlo do tumor (linha a azul) e de complicações no tecido normal (linha a vermelho) são dependentes da dose administrada no tumor contudo, embora no gráfico estas estejam exageradamente distantes, estas são bastantes próximas; a dose na curva do tumor deve ser o mais elevada possível

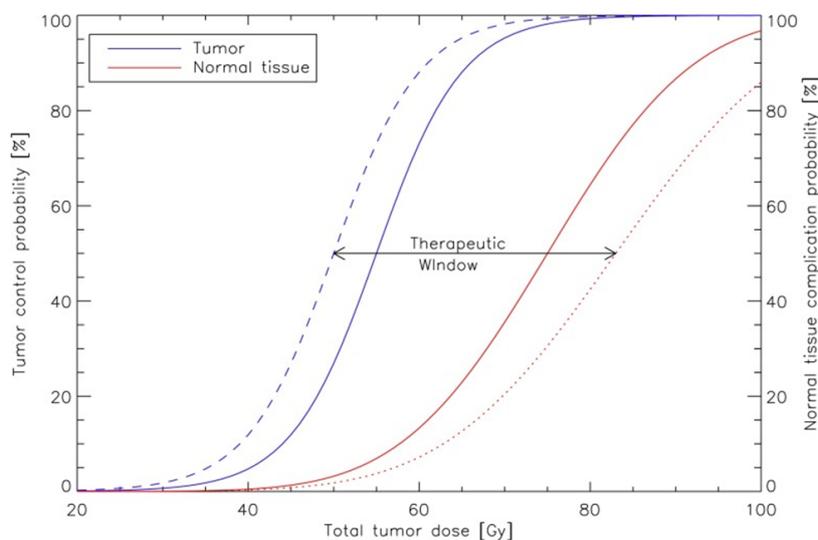


Figura 2.13: Curva de resposta de um tumor (linha a azul) e do tecido normal (linha a vermelho) em função da dose (Gy). As curvas mostram a probabilidade de controlo do tumor e de complicações no tecido normal, respetivamente [Klement and Champ, 2004].

enquanto que na curva do tecido normal o mais baixa possível. Este é um compromisso que se deve ter em conta para evitar eventuais complicações posteriores ao tratamento.

Segundo [Mayles et al., 2007], a dose administrada ao doente depende de:

- Energia do feixe;
- Distância à fonte de radiação (a dose entregue é inversamente proporcional ao quadrado da distância entre a fonte e a superfície do doente – lei do inverso do quadrado da distância);
- Profundidade (do inglês, *depth inside the patient*) (devido aos fenómenos de dispersão e absorção);
- Tamanho e forma do campo (com o aumento do tamanho do campo, a quantidade de dispersão no doente aumenta e, conseqüentemente, a dose aumenta, principalmente para profundidades maiores);
- Composição e densidade do tecido do doente;
- Incidência oblíqua do feixe na superfície da pele;
- Acessórios de imobilização usados e atenuadores de feixe.

2.4.3 Cálculo dosimétrico e avaliação do plano de tratamento

Após determinar o volume alvo e os órgãos de risco procede-se ao cálculo da dose a ser administrada e determina-se a disposição mais adequada do(s) feixe(s) e dos colimadores (também se avalia a necessidade de usar blocos compensadores/cunhas e/ou o MLC). De seguida avalia-se a distribuição de dose obtida a partir das curvas de isodose (interligam pontos com a mesma dose num determinado plano - axial, coronal ou sagital) e do DVH (representa graficamente o número de *voxels* de determinado volume que recebem uma dose dentro de um determinado intervalo em função dos intervalos de dose) [Mayles et al., 2007].

2.4.4 Simulação

Consiste na verificação da distribuição de dose no campo de tratamento e na zona envolvente usando um equipamento de raios X semelhante (a nível físico e geométrico) ao linac e que reproduza as condições de tratamento usando radiação de baixa energia (raios X de kV). O doente é preparado, imobilizado e posicionado como se fosse fazer uma sessão do tratamento. Este procedimento permite uma melhor conformação da dose no volume alvo. Na sala de simulação existe um sistema de *lasers* semelhante ao da sala de tratamento (que deve estar adequadamente calibrado), uma mesa de posicionamento do doente (semelhante à do linac) e um sistema de vídeo para vigiar o doente [Carvalho, 2009].

2.4.5 Tratamento

Consiste na administração do tratamento anteriormente planeado e aprovado pela equipa multidisciplinar responsável. Em instalações providas de imagiologia kV ou MV (ver CBCT – secção 3.2) fazem-se imagens para que se possa comparar o posicionamento do doente com a CT de planeamento e se possam fazer ajustes se necessários. Se os desvios forem consideráveis deve-se proceder a um replaneamento do esquema de tratamento. Existem esquemas de tratamento que aplicam desde uma única sessão de radiação (hipofracionamento) até cerca de 35 sessões. O motivo para esta diferença prende-se com fatores intrínsecos à radiobiologia que se encontram fora do âmbito desta tese.

2.5 Interação dos fótons com a matéria

A radiação ionizante, e.g. iões, partículas beta - elétrons e pósitrons, neutrões e radiação eletromagnética (dos raios ultra violeta – com energia maior ou igual a cerca de 10 eV, aos raios gama), tem energia suficiente para ionizar direta ou indiretamente átomos e moléculas (remover elétrons de um átomo inicialmente neutro) do meio que atravessa. A ionização direta consiste na interação das partículas eletricamente carregadas (iões e elétrons) com os elétrons orbitais dos átomos do meio, através de colisões e ionizações. A ionização indireta ocorre por interação de partículas neutras (neutrões ou fótons). Estas últimas interações resultam da cedência de energia da radiação a um elétron ou ião do meio que será a partícula secundária que irá ionizar o meio. Os fótons (partículas com massa nula e eletricamente neutras que carregam energia e depositam dose na matéria) têm a capacidade de percorrer determinadas distâncias num material, sem interagir com este, consoante a sua energia e as características do material (Equação 2.2).

$$E = hv \quad (2.2)$$

em que h é a constante de Planck ($6,626068 \times 10^{-34} m^2 kg/s$) e v a frequência de oscilação dos campos elétrico e magnético do fóton (s^{-1}) [Carreira, 2010].

Na interação dos fótons com a matéria ocorre absorção (transferência de energia para o meio) e dispersão (deflexão do feixe numa direção diferente da inicial – pode não envolver transferência de energia), pelo que se verifica a atenuação exponencial da intensidade do feixe (redução do número de fótons). O número de fótons detetados após esta interação (I) – intensidade, é proporcional à espessura do material (x) e ao número inicial de fótons (I_0) (Equação 2.3) – *Lei de Lambert-Beer*.

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.3)$$

em que μ é o coeficiente de atenuação linear resultante da contribuição dos principais processos de interação: efeito fotoelétrico, efeito de Compton e produção de pares (Equação 2.4).

$$\mu = \tau + \sigma + \kappa \quad (2.4)$$

em que τ é a probabilidade de interação por efeito fotoelétrico, σ por efeito de Compton e κ por produção de pares. O coeficiente de atenuação linear depende do número atômico (Z) e densidade (ρ) do material do meio atravessado e da energia dos fótons (E) (Figura 2.14) [Coderre, 2006]. Para elementos com elevado Z e baixa E prevalece o efeito fotoelétrico e para elementos de baixo Z predomina o efeito de Compton; a produção de pares prevalece nos casos em que tanto Z como E são elevados.

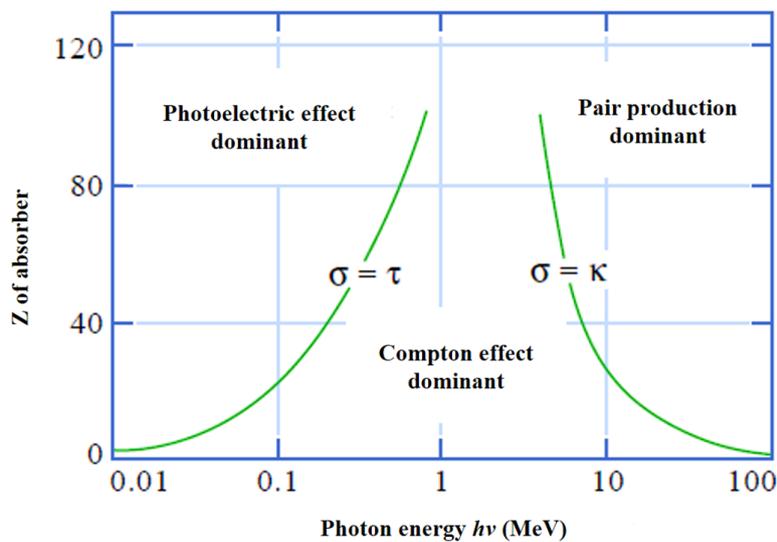


Figura 2.14: Predominância relativa das principais interações dos fótons com o meio para a gama de energia da radioterapia: efeito fotoelétrico, efeito de Compton e produção de pares [Coderre, 2006].

2.5.1 Efeito fotoelétrico

Processo que ocorre quando um fóton incidente (com energia $h\nu$) colide com um elétron orbital fortemente ligado ao núcleo do átomo (com energia de ligação E_l) (Figura 2.15 a). O fóton é absorvido pela matéria e a sua energia é completamente convertida em energia cinética (E_{ce}) do elétron ejetado - fotoelétrico (Equação 2.5).

$$E_{ce} = h\nu - E_l \quad (2.5)$$

Para que este processo ocorra é necessário que o fóton incidente tenha uma energia pelo menos igual à energia de ligação do elétron orbital [Leo, 1987]. Uma

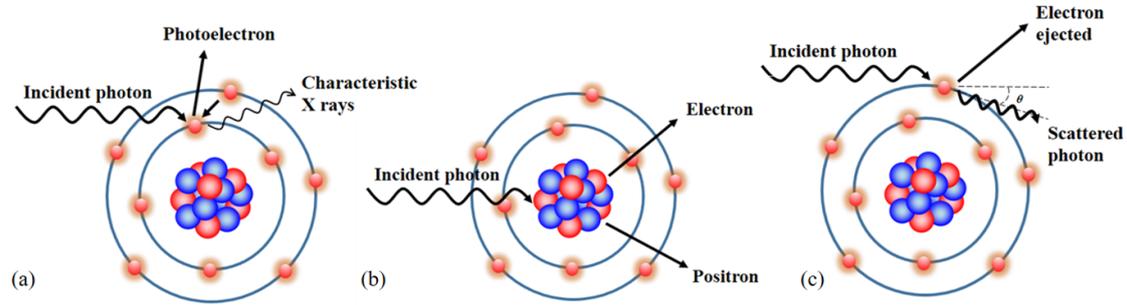


Figura 2.15: Esquemas do efeito fotoelétrico (a), produção de pares (b) e efeito de Compton (c).

vez que o ião fica num estado excitado sofre um rearranjo e os elétrões das camadas mais periféricas podem preencher o espaço deixado livre pelo eletrão ejetado, com conseqüente emissão de radiação caraterística (raios X caraterísticos) ou eletrões de *Auger*; esta reação ocorre respeitando a lei da conservação da energia e do momento linear [Leo, 1987].

A probabilidade de ocorrência do efeito fotoelétrico (τ) aumenta com o Z do meio absorvente e decresce com o aumento da energia do fotão (E) (Equação 2.6) [Leo, 1987]. Por esta razão, e uma vez que o osso tem um Z superior ao dos tecidos moles, a absorção no osso é maior (esta é a base da imagiologia de raios X).

$$\tau \propto \left(\frac{Z}{E}\right)^3 \quad (2.6)$$

2.5.2 Efeito de Compton

Processo que consiste na interação entre um fotão incidente e um eletrão do átomo (Figura 2.15 c). O fotão incidente com energia cinética E_c , ao colidir com o eletrão, de energia de ligação E_l , cede parte da sua energia ao eletrão, que é ejetado com energia cinética E_{ce} , enquanto o fotão incidente altera a sua trajetória (θ graus) e passa a ter uma energia cinética E_{cf} (Equação 2.7) [Leo, 1987].

$$E_c = E_{ce} + E_{cf} + E_l \quad (2.7)$$

A probabilidade de ocorrência do efeito de Compton (σ) é diretamente proporcional ao Z do meio absorvente e inversamente proporcional à energia do fóton (E) (Equação 2.8) [Leo, 1987].

$$\sigma \propto \frac{Z}{E} \quad (2.8)$$

Para materiais com baixo Z (como o tecido humano) este é o efeito predominante quando os fótons incidentes têm energias entre 0,1 e 10 MeV [Leo, 1987]; ou seja, este é o processo dominante na interação da radiação com as células em radioterapia [Leo, 1987].

2.5.3 Produção de pares

Consiste na interação dos fótons incidentes (com energia cinética elevada) quando passam nas proximidades do núcleo dos átomos do material que atravessam, ficando sujeitos ao seu intenso campo elétrico; em consequência desta interação origina-se um par de partículas positrão/eletrão com capacidade de ionizar outros átomos – ionizações secundárias (Figura 2.15 b). Este processo só ocorre se a energia do fóton incidente ($h\nu$) for, pelo menos, o dobro da energia do eletrão em repouso ($2mc^2$), ou seja, $h\nu \geq 1,022 \text{ MeV}$. O par positrão/eletrão tem uma energia cinética que corresponde ao excesso de energia que o fóton possuía em relação a 1,022 MeV; quando o eletrão e o positrão tiverem perdido a sua energia combinam-se com um átomo ionizado e com um eletrão do meio (desaparecem as 2 massas e produzem-se 2 fótons divergentes com 511 keV cada), respetivamente [Leo, 1987].

A probabilidade de ocorrência de produção de pares (κ) aumenta com o quadrado do Z do material atravessado pelo feixe de fótons e com a energia (E) dos fótons (Equação 2.9) [Leo, 1987].

$$\kappa \propto Z^2(E - 1,022) \quad (2.9)$$

Capítulo 3

OrthoCT - técnica em estudo

3.1 Necessidade de monitorizar os tratamentos de radioterapia

Num tratamento de radioterapia é fundamental maximizar a dose no volume alvo e reduzir a exposição à radiação dos órgãos de risco e dos tecidos sãos circundantes ao tumor. Este é o maior desafio da EBRT [Simões et al., 2013b], [Cunha et al., 2013]. Os tecidos/órgãos adjacentes ao tumor podem ser irradiados ocasionalmente devido a erros no posicionamento do doente e/ou alterações anatômico-morfológicas (entre outros), entre as quais: formação de edema na zona irradiada; regressão, progressão ou desvio do tumor; movimentos respiratórios, cardíacos ou peristálticos; preenchimento de cavidades com tecido edematoso (inflamação) ou ar; alteração da permeabilidade dos tecidos; perda ou aumento de peso do doente e desvio do posicionamento [Cunha et al., 2013]. Na Figura 3.1 mostram-se alguns exemplos de desposicionamento do tumor ou alterações anatômicas e/ou morfológicas que podem originar desvios do posicionamento intra e inter frações do tratamento [Engelsman and Bert, 2011]. Em (a) pode observar-se um exemplo de desposicionamento intrafracional de um tumor pulmonar durante o ciclo respiratório (inspiração e expiração); a linha a roxo define a posição planeada para o tumor e verifica-se que, na imagem da direita, este está quase totalmente fora desta posição. Em (b) verifica-se um desposicionamento interfracional da próstata;

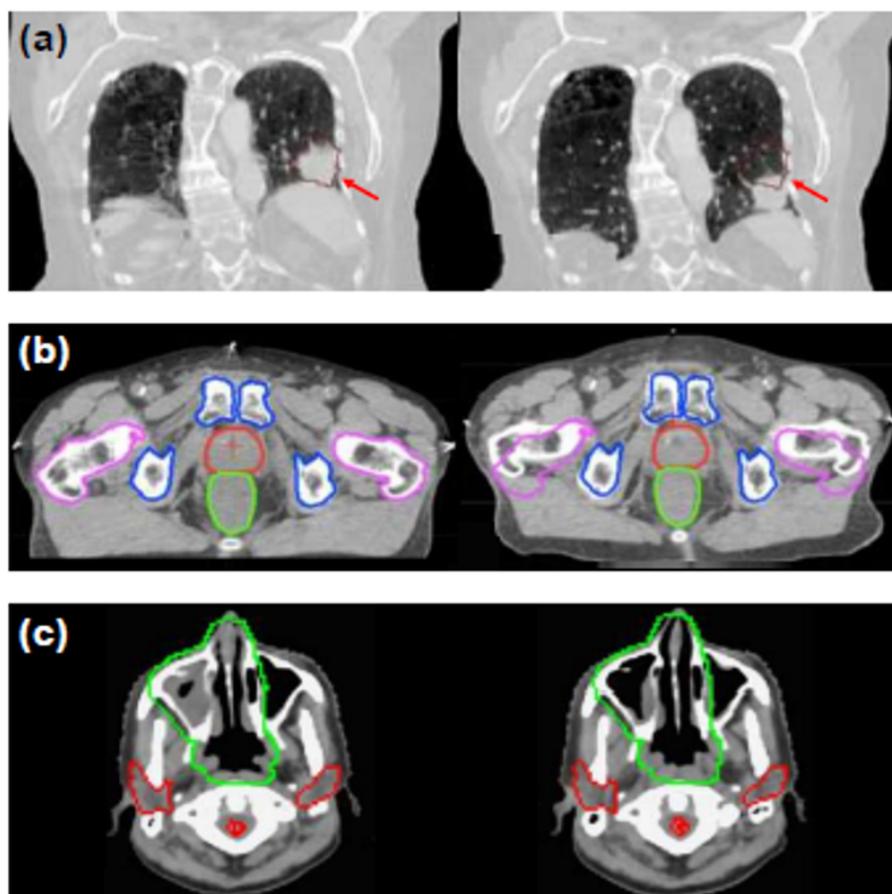


Figura 3.1: Exemplos de desposicionamento do tumor devido a alterações morfológicas e/ou anatómicas. Adaptado de [Engelsman and Bert, 2011].

na imagem da direita observa-se que os ossos da bacia (delineados a roxo) estão deslocados. Por último, em (c) observa-se a variação morfológica das cavidades sinusais (delineadas a verde) que, inicialmente estavam preenchidas com material biológico (imagem da esquerda), e depois com ar (imagem da direita); isto origina uma diferença de densidades que pode induzir a erros na entrega da dose. Todos os casos mencionados podem levar a erros na administração de dose tendo como consequências uma subdosagem do tumor e/ou uma sobredosagem dos órgãos de risco e tecido saudável adjacente. A possibilidade de ocorrência destes erros de posicionamento torna essencial a monitorização dos tratamentos.

3.2 Estado da arte da radioterapia guiada por imagem (IGRT)

A evolução tecnológica a que assistimos nos últimos anos ao nível da radioterapia expressa-se sobretudo no desenvolvimento de técnicas de tratamento com elevada conformação ao alvo. Esta evolução, ao nível do desenvolvimento de novos algoritmos de cálculo de dose e da integração de novos dispositivos nos linacs (e.g. MLC ou EPID), contribuiu para o aumento da precisão e exatidão na administração de dose ao volume alvo, diminuindo a dose em tecidos sãos e órgãos de risco adjacentes. Contudo torna-se necessário que se evitem deslocamentos mínimos no posicionamento do doente. Neste sentido, têm vindo a ser utilizados cada vez mais os tratamentos de IGRT – modalidade de radioterapia que alia técnicas de imagem (raios X, RMN ou ultrassons, entre outras) para auxiliar os tratamentos. Esta modalidade surgiu da necessidade de localizar de forma exata o tumor e os órgãos de risco, pelo que tem como objetivo fornecer informação do posicionamento do doente no momento da realização do tratamento, para que a dose planeada e a dose administrada no volume alvo sejam o mais concordantes possível. A exatidão é então a palavra-chave para o estado da arte em radioterapia e a reprodutibilidade do posicionamento a maior barreira ao seu aumento [Bujold et al., 2012], [Jaffray, 2012]. As situações clínicas que mais beneficiarão desta modalidade são aquelas em que o alvo se localiza junto de estruturas móveis (e.g. coração, pulmão) ou junto de tecidos bastante radiosensíveis.

Existem diversas técnicas de imagiologia que permitem monitorizar as alterações anatômico-morfológicas e que podem servir de apoio à IGRT, das quais se destacam:

Imagiologia 2D

Em termos de imagiologia 2D, as técnicas associadas à IGRT baseiam-se na aquisição de imagens do doente recorrendo aos EPID (referidos anteriormente – ver Capítulo 2). Contudo estes têm limitações em termos de qualidade de imagem, não permitindo visualizar tecidos moles nem movimentos de rotação; desta forma a sua utilização tem vindo a ser superada pelas técnicas de imagem 3D [Cunha et al., 2013].

Imagiologia 3D

Relativamente à imagiologia 3D, uma das técnicas mais utilizada é a tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT, do inglês *Cone-beam CT*). Esta consiste num equipamento de CT de feixe cónico associado à *gantry* do linac que permite a verificação da anatomia do doente e a visualização de tecidos moles, possibilitando o ajuste do seu posicionamento antes do início do tratamento [Simões, 2012]. A fonte de raios X (CT) está posicionada no sentido oposto ao detetor e, enquanto a *gantry* roda em torno do doente, a imagem é reconstruída [Simões, 2012]. Esta técnica tem aplicações ao nível da monitorização do movimento dos órgãos e da verificação do volume, tamanho e posição do tumor, com deteção de erros na ordem dos milímetros [Simões, 2012], [Simões et al., 2012]. A CBCT pode ser de quilovoltagem – kV (através da inserção de uma fonte de raios X adicional no linac), ou de megavoltagem – MV (utilizando a própria fonte de raios X de tratamento); a primeira tem melhor resolução, contraste e razão sinal-ruído [Simões et al., 2012]. As maiores desvantagens desta técnica prendem-se com um acréscimo de dose não negligenciável para o doente (potencialmente responsável por efeitos secundários indesejados) e com um aumento da duração do tratamento [Bujold et al., 2012], [Simões et al., 2012]. O relatório 75 da *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) recomenda que o aumento de dose deva ser pesado contra o eventual aumento da exatidão conseguida no tratamento [Murphy et al., 2007].

Apesar da CBCT ser das técnicas mais utilizadas existem outras modalidades de imagem 3D mais recentes, como é o caso do sistema integrado no equipamento *CyberKnife* (*Accuracy Inc, Sunnyvale, CA, EUA*) e do sistema *Novalis + ExacTrac* (*Brainlab AG, Alemanha*). O primeiro consiste num sistema robótico constituído por um linac de fotões de 6 MV montado num braço robótico com 6 graus de liberdade (pode entregar radiação a partir de vários ângulos) e acoplado a 2 sistemas de imagem digitais de elevada resolução em tempo real (raios X de kV) e 2 detetores planos de silício amorfo ortogonais entre si (cf. Figura 2.11) [Murphy et al., 2007]; este é utilizado em radiocirurgia e radioterapia estereotáxica como alternativa não invasiva à cirurgia. O sistema *Novalis + ExacTrac* integra 2 unidades de raios X de kV (no chão da sala de tratamento) e 2 detetores de silício amorfo usados para

monitorizar a posição de marcadores corporais previamente colocados no doente; permite a verificação da posição do doente durante os tratamentos de radioterapia e radiocirurgia e garante precisão submilimétrica, proporcionando tratamentos mais cómodos, rápidos e precisos [Murphy et al., 2007], [Brainlab AG, 2011]. Além destas técnicas existe ainda a CT em carris (*scanner* CT convencional, posicionado num carril dentro da sala de tratamento, que utiliza a mesma cama do doente que o linac), os ultrassons (permitem a visualização de tecidos moles sem dose extra para o doente) e a RMN (não implica dose extra para o doente e tem boa qualidade de imagem contudo implica elevados custos), entre outras [Cunha et al., 2013].

Imagiologia 4D

A nova geração de técnicas de IGRT baseia-se na imagiologia 4D que à localização espacial do alvo alia a componente temporal, sendo de particular interesse para o tratamento de alvos móveis (e.g. tumores pulmonares ou prostáticos). Um exemplo de uma técnica deste tipo é o sistema *Calypso*[®] 4D (*Varian Medical Systems*) para tumores prostáticos; este usa marcadores implantados na próstata que, através de um mecanismo que envia sinais eletromagnéticos, são ativados e retornam o sinal para que o sistema calcule continuamente e em tempo real a posição do alvo [Varian Medical Systems, Inc., 2016]. Para tratamento de tumores no pulmão existe a técnica de *Gated RapidArc*[®] (*Varian Medical Systems*) capaz de monitorizar a respiração do doente, através de um sistema de infravermelhos, enquanto administra a dose de forma rápida durante a rotação contínua da fonte; este é capaz de interromper o feixe se o tumor se mover do local planeado, evitando a irradiação de tecidos sãos [Varian Medical Systems, Inc., 2016].

Em suma, cada uma das técnicas de radioterapia adaptativa (ART, do inglês *Adaptive radiotherapy*) supra mencionadas possuem lacunas indesejáveis, pelo que a investigação científica neste campo é de grande importância para se conseguir uma técnica com dose mínima para o doente e que forneça imagens de qualidade. Neste contexto surgiu o conceito de imagiologia por raios ortogonais – *OrthoCT*.

3.3 *OrthoCT*

A técnica *OrthoCT* tem por base a imagiologia por raios ortogonais, isto é, a detecção da radiação dispersa no doente que escapa perpendicularmente à direção do feixe de irradiação, pois esta apresenta uma boa correlação com a estrutura morfológica do doente. A Figura 3.2 esquematiza a implementação deste sistema em ambiente radioterapêutico: um feixe fino (tipo *pencil-beam*), proveniente de uma fonte de raios X de MV (linac), varre a zona da qual se pretendem obter imagens e a radiação dispersa no doente que escapa na direção perpendicular ao feixe é colimada (através de um colimador multifatias) e coletada por um sistema de detecção; a informação da posição bidimensional do feixe associada à fatia do detetor à qual chega o fóton disperso permite reconstruir a imagem tridimensional da morfologia do doente na região pretendida⁶. A Figura 3.3 ilustra, para uma irradiação na cabeça, a capacidade da *OrthoCT* em efetuar imagiologia apenas numa região de interesse, sem rotação da fonte de raios X e com irradiação mínima a nula dos tecidos sãos circundantes. O objetivo da *OrthoCT* é adquirir imagens do volume a irradiar imediatamente antes do tratamento ter início, quando o doente já se encontra deitado e imobilizado (imagiologia do tipo *on-board*). Deste modo é possível verificar se a morfologia/anatomia do doente e do tumor se encontram de acordo com o planeado e, caso difiram, efetuar as correções necessárias (seja ao posicionamento do doente ou ao planeamento já realizado) [Simões et al., 2012], [Simões et al., 2013a], [Simões and Crespo, 2016b].

⁶A primeira técnica proposta no âmbito da imagiologia por raios ortogonais foi a *RTmon*: aquisição de imagens da morfologia do doente durante o tratamento de radioterapia, sem dose adicional (usando a própria dose administrada durante o tratamento). Contudo, para verificar o posicionamento e morfologia/anatomia do doente através desta técnica era necessário dar início ao tratamento. Além disso, requer um colimador com orifícios hexagonais que possui menor ângulo sólido do que o colimador multifatiado da técnica *OrthoCT*, logo era necessário um maior tempo de exposição (e, conseqüentemente maior dose) para obter imagens com semelhante estatística [Cunha et al., 2013], [Simões et al., 2013b], [Simões, 2014].

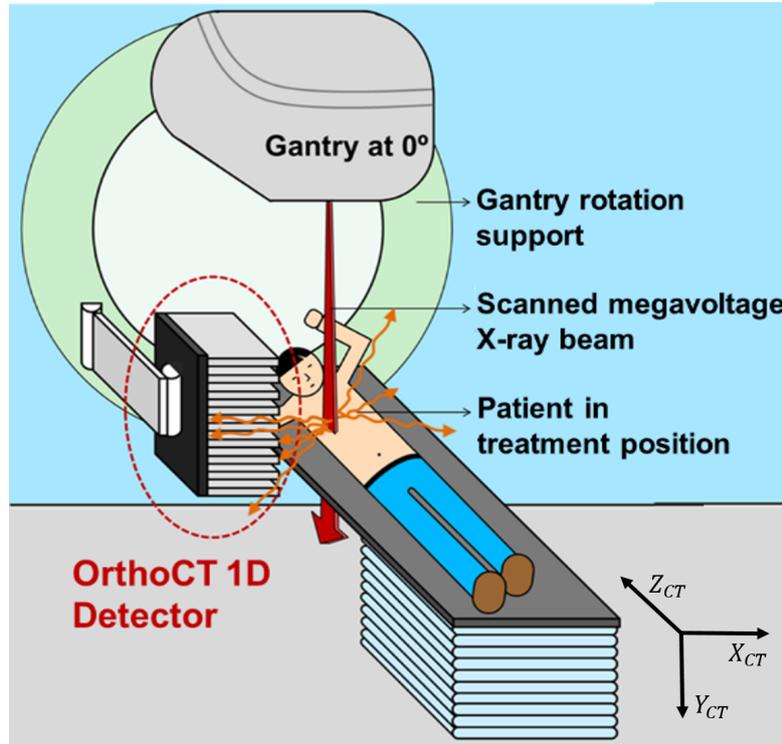


Figura 3.2: Esquema da técnica *OrthoCT*: a zona à qual se pretende efetuar imagiologia é varrida por um feixe fino. A radiação que interage com o doente e é dispersa na direção perpendicular ao feixe é colimada (colimador multifatias) e coletada por um sistema de deteção. A informação da posição 2D do feixe em conjunto com a fatia do detetor que coleta os fótons dispersos permite obter informação 3D da morfologia do doente [Simões and Crespo, 2016b].

As potencialidades desta técnica foram verificadas através de simulação Monte Carlo, recorrendo à ferramenta Geant4 [Agostinelli et al., 2003], [Allison et al., 2006]. Para tal utilizou-se o fantoma antropomórfico NCAT (do inglês *non-uniform rational basis spline based cardiac-torso-phantom*) [Segars, 2001], previamente adaptado para Geant4 em [Crespo et al., 2012], de modo a simular tratamentos de pulmão e cabeça-pescoço. No que se refere à simulação da *OrthoCT* em tratamentos do pulmão, implementou-se uma configuração semelhante à da Figura 3.2 [Simões, 2014], [Simões and Crespo, 2016b]: simulou-se um feixe de fótons com um espectro com energia máxima de 6 MeV (adaptado de [Verhaegen and Seuntjens, 2003]), uma espessura de 5 mm (eixo X) e disparado na direção do eixo Y, tendo

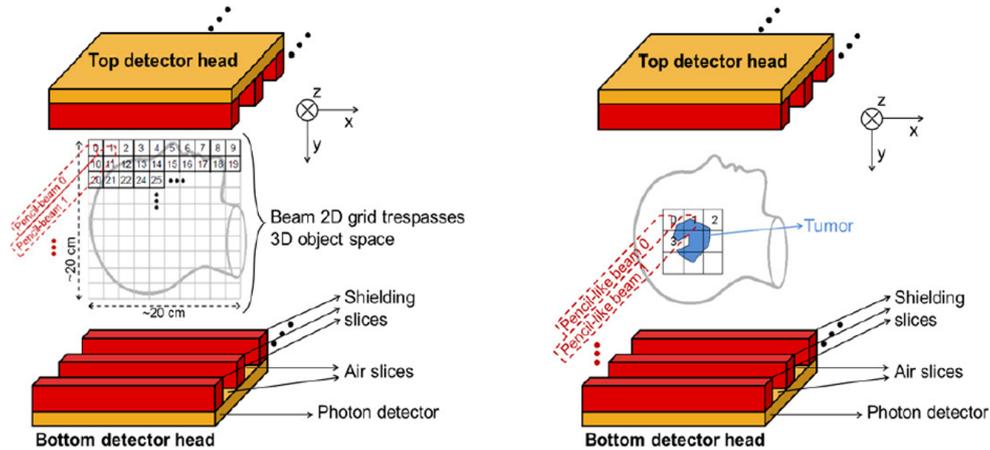


Figura 3.3: Esquema do varrimento com feixe fino em *OrthoCT*. A técnica permite obter imagens de um volume completo (à esquerda) ou restringir a região irradiada à zona do tumor, salvaguardando os tecidos sãos adjacentes e os órgãos de risco próximos (à direita). A técnica obriga a que seja usado pelo menos um sistema de detecção (na figura estão representados dois) [Simões, 2014].

Logo após o varrimento de 50 mm na direção Z. No cenário original introduziu-se no pulmão direito do fantoma um tumor esférico com cerca de 30 mm de diâmetro e densidade equivalente à da água ($1,0 \text{ g/cm}^3$). De seguida implementaram-se diferentes alterações morfológicas: desvio tumoral de 9,36 mm na direção crânio-caudal (pode simular o desposicionamento do doente ou o movimento do tumor devido ao movimento respiratório), diminuição do diâmetro do tumor de 9,36 mm e expansão do diâmetro do tumor para o dobro. Numa primeira fase, simulou-se um detetor perfeito com $400 \text{ mm} \times 400 \text{ mm}$ e 0,1 mm de espessura e a colimação foi introduzida matematicamente (através da discriminação em ângulo e energia). Nas Figuras 3.4 e 3.5 mostram-se, respetivamente, os resultados da distribuição de dose simulada e da distribuição de contagens obtida para cada um dos cenários mencionados. Para obter a distribuição de contagens apenas foram considerados os fótons que atingiram o detetor com ângulo $\theta_\gamma \leq 0,9^\circ$ e energia $E_\gamma \geq 250 \text{ keV}$. De modo a retirar algum ruído, aplicou-se um filtro de mediana com uma janela de 6 píxeis a cada um dos perfis de contagens obtido. Através da análise da Figura 3.4 é possível verificar a pertinência das alterações morfológicas do tumor: no desvio e progressão tumoral partes do tumor podem não ser irradiadas (verificando-se uma sub-dosagem no tu-

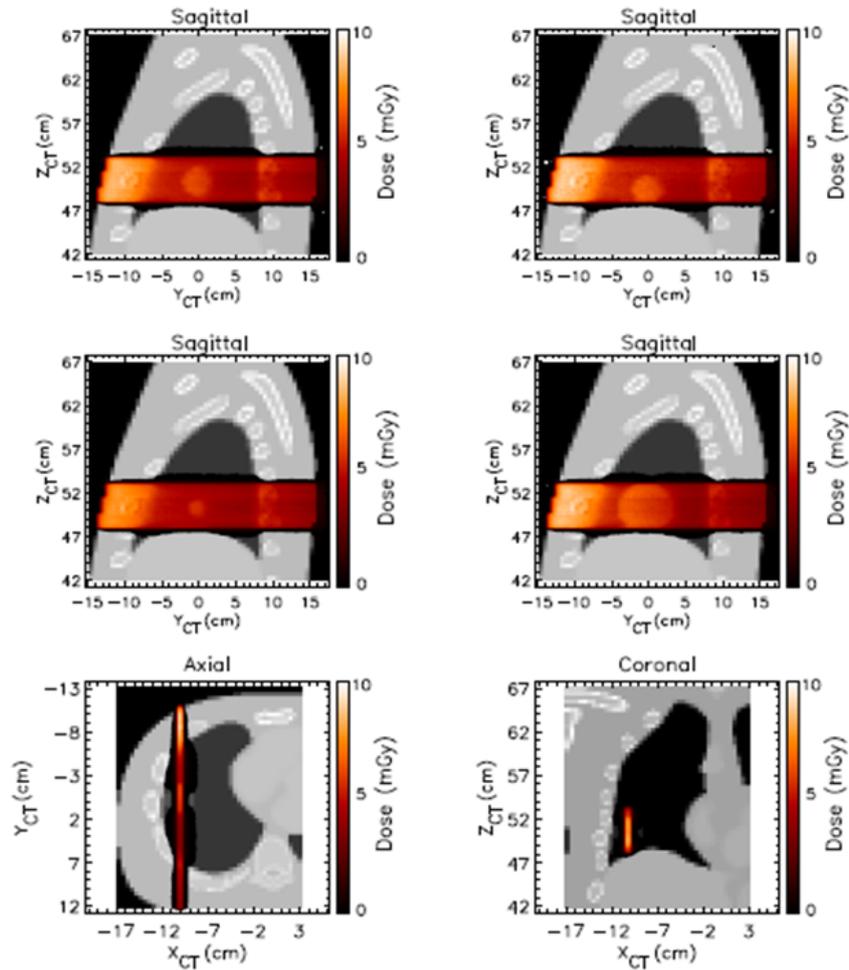


Figura 3.4: Resultados de simulação para diferentes situações morfológicas do pulmão do fantoma. Em cima: vista sagital da distribuição de dose simulada no tumor original (sem alterações) (à esquerda) e do tumor desviado 9,36 mm na direção crânio-caudal (à direita). Ao centro: vista sagital da distribuição de dose no tumor com diâmetro diminuído de 9,36 mm (à esquerda) e do tumor aumentado para o dobro (à direita). Em baixo: vista axial (à esquerda) e coronal (à direita) da distribuição de dose simulada no tumor original [Simões and Crespo, 2016b].

mor) e na regressão tumoral pode haver tecido que será irradiado sem necessidade (sobre-dosagem do tecido). Na Figura 3.4 é possível identificar as estruturas morfológicas do fantoma (pulmão e costelas) e o tumor, bem como identificar cada uma das suas alterações anatômico/morfológicas simuladas. De salientar que, através da análise da distribuição de dose nas vistas axial e coronal (Figura 3.4), é possível

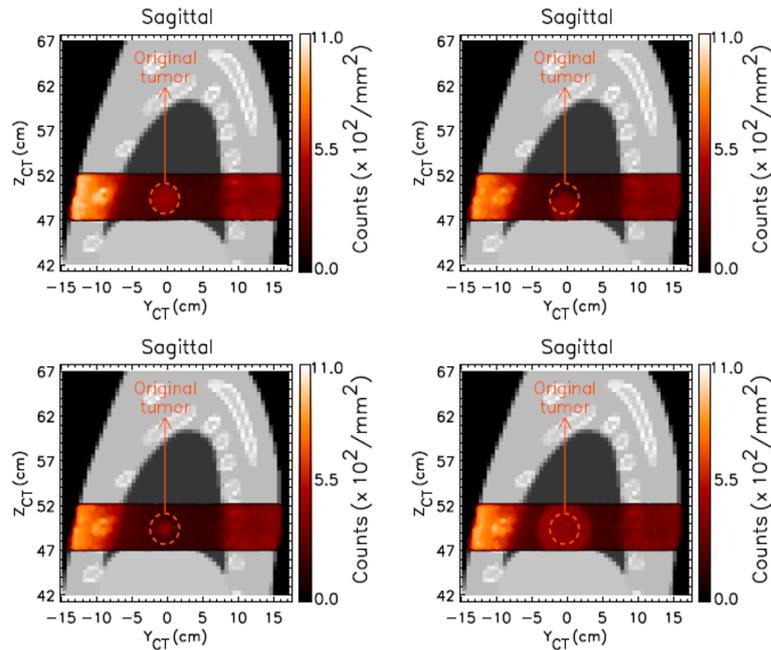


Figura 3.5: Distribuições de contagens obtidas com a técnica *OrthoCT* para cada um dos cenários de lesão pulmonar simulados. Em cima: cenário original (à esquerda) e desvio de 9,36 mm do tumor na direção crânio-caudal (à direita). Em baixo: diminuição do diâmetro do tumor de 9,36 mm (à esquerda) e aumento do diâmetro para o dobro (à direita) [Simões and Crespo, 2016b].

confirmar que apenas a região do tumor é irradiada, salvaguardando tecidos sãos e órgãos de risco adjacentes (e.g. coração), uma vez que não é necessária a rotação da fonte de raios X [Simões and Crespo, 2016b], [Simões, 2014].

Como já foi referido anteriormente, para que a técnica *OrthoCT* seja exequível é necessário adicionar um colimador multifatiado ao sistema de deteção. Deste modo, adicionou-se um colimador multifatias (previamente otimizado) à simulação. Além disso foram também introduzidos cristais de cintilação de oxi-ortossilicato de gadolínio (GSO, do inglês *gadolinium oxyorthosilicate*) e um método de leitura dos eventos semelhante à integração de corrente, visando obter uma simulação mais realista do sistema. Na Figura 3.6 apresentam-se os resultados obtidos para o cenário do tumor pulmonar e respetiva regressão (com esta nova configuração). Concluiu-se que mesmo após a implementação de um sistema mais realista a técnica continua

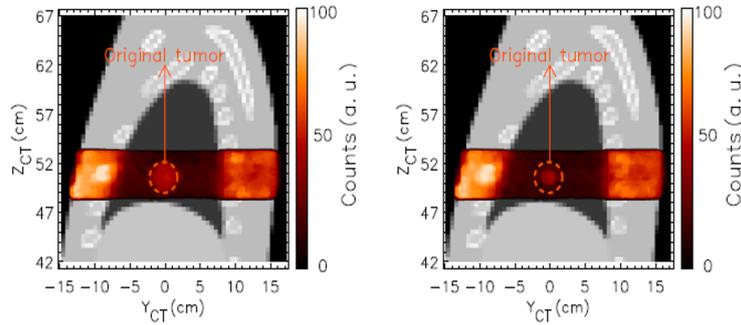


Figura 3.6: Distribuição de contagens obtida com o sistema *OrthoCT* realista para o tumor original (à esquerda) e respectiva regressão (à direita) [Simões and Crespo, 2016b].

a mostrar-se útil, pois as imagens demonstram uma boa correlação visual com a morfologia do fantoma e a alteração morfológica simulada é identificável [Simões and Crespo, 2016b], [Simões, 2014].

Os resultados apresentados até então mostram a potencialidade da técnica *OrthoCT* na obtenção de imagens do tipo *on-board*. No entanto, se os feixes de tratamento fossem suficientemente finos (algo que não se utiliza na prática atualmente), a *OrthoCT* poderia ser utilizada para monitorização do tratamento administrado ao doente em tempo real. Deste modo, em [Simões and Crespo, 2016a], efetuou-se um estudo da aplicação da *OrthoCT* na monitorização de um tratamento do tipo IMRT à cabeça, segundo uma configuração semelhante à apresentada na Figura 3.7. Simularam-se 7 feixes finos retangulares (posicionados a 0, 75, 120, 150, 210, 240 e 285 graus), direcionados para a glândula pituitária, em duas situações distintas: cavidades nasais preenchidas com ar e com material biológico. Na Figura 3.8 mostra-se a vista axial das distribuições de dose obtidas em cada um dos cenários simulados; em baixo comparam-se os perfis de dose unidimensionais obtidos na direção vertical para ambos os cenários. É visível uma sub-dosagem do tumor de 9,3%, o que realça a importância da monitorização de tratamentos de radioterapia. Na Figura 3.9 mostram-se as imagens *OrthoCT* obtidas com colimação matemática (apenas foram considerados os fótons que atingiram o detetor com ângulo $\theta_X \leq 2,0^\circ$). Através da análise destas imagens é possível ver uma boa correlação visual entre as distribuições de contagens obtidas e as estruturas do fantoma, bem como com as diferentes alterações morfológicas. Conclui-se assim que

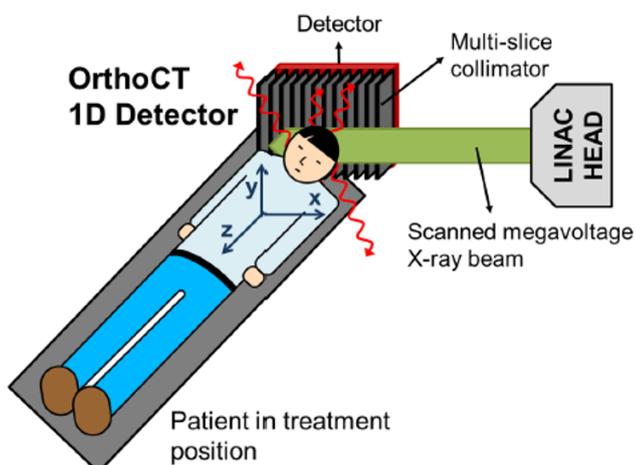


Figura 3.7: Esquema da configuração implementada para simular a técnica de *OrthoCT* na monitorização de tratamentos da cabeça [Simões and Crespo, 2016a] e pescoço [Bataglia et al., 2012]: um feixe fino, proveniente do linac, efetua o varrimento da região de interesse. A radiação que interage com o doente e é dispersa na direção perpendicular ao feixe é colimada (colimador multifatiado) e coletada por um sistema de deteção. A informação da posição 2D do feixe em conjunto com a informação da fatia do detetor que coleta os fótons dispersos permite reconstruir a imagem 3D da morfologia do doente.

a *OrthoCT* tem potencial para a monitorização em tempo-real dos tratamentos de radioterapia.

Em suma, os resultados de simulação apresentados demonstram o potencial da técnica *OrthoCT* na obtenção de imagens morfológicas 3D que permitam a deteção da estrutura morfológica do doente, do tumor e respetivas alterações anatómico/morfológicas sem rotação da fonte em torno do doente, minimizando a exposição à radiação da zona envolvente. Deste modo, caso se verifiquem erros de posicionamento é possível corrigi-los antes do tratamento ter início e assim evitar uma sub-dosagem do tumor ou uma sobre-dosagem dos órgãos de risco ou tecidos são adjacentes. Este sistema encontra-se ainda em fase de planeamento contudo para a sua implementação prática é necessário otimizar as dimensões do feixe de fótons a utilizar no varrimento. É neste aspecto que se enquadra a presente tese de mestrado, sendo o objetivo otimizar a forma como o varrimento é efetuado (ao nível do tamanho do campo e utilização das mandíbulas ou MLC do linac).

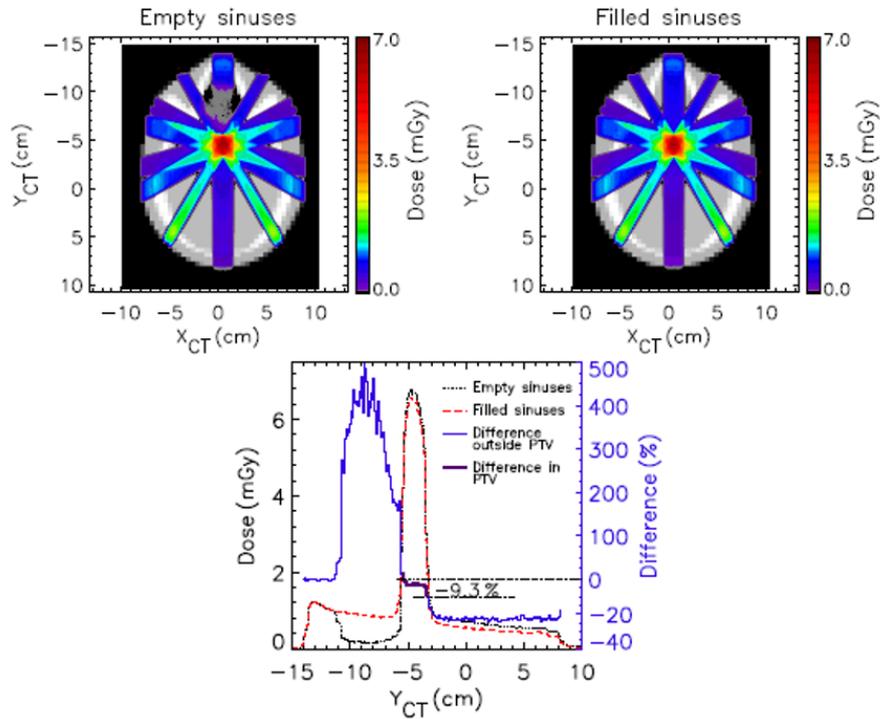


Figura 3.8: Distribuições de dose obtidas na simulação de um tratamento do tipo IMRT à cabeça. Em cima: vista axial das distribuições de dose obtidas para as cavidades sinusais preenchidas com ar (esquerda) e com material biológico (direita). Em baixo: comparação entre os perfis de dose unidimensionais obtidos na direção vertical para cada um dos cenários [Simões and Crespo, 2016a].

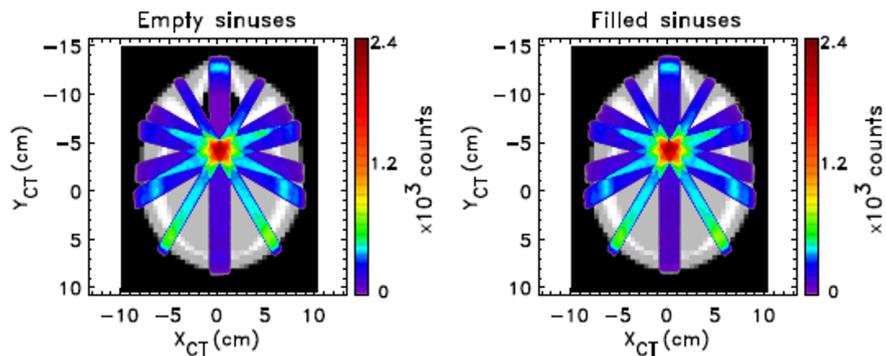


Figura 3.9: Imagens *OrthoCT* obtidas por colimação matemática para cada um dos cenários simulados. A diferença entre as imagens permite identificar sem ambiguidade se as cavidades sinusais se encontram preenchidas com ar ou material biológico [Simões and Crespo, 2016a].

Capítulo 4

Filmes dosimétricos

4.1 Evolução dos filmes dosimétricos

Os filmes fotográficos foram o meio usado por Roentgen em 1895 para a descoberta dos raios X e, desde então, têm sido bastante usados em imagiologia de raios X e dosimetria [Seco et al., 2014]. Existem dois tipos de filmes que podem ser usados neste âmbito: os filmes radiográficos (do inglês, *silver halide films*), cujo principal fabricante é a *Kodak*, e os filmes radiocromáticos (*GafChromicTM*), fabricados pela *International Specialty Products (ISP, Wayne, NJ, EUA)* [Carreira, 2010].

4.1.1 Filmes radiográficos

Os filmes radiográficos foram bastante usados no passado em radiologia, tendo sido projetados para a deteção de radiação de baixa energia (na ordem dos keV) [Battum et al., 2008]. São exemplos os filmes Kodak XV-2 e os Kodak EDR [Battum et al., 2008]. Tipicamente são constituídos por duas camadas ativas radiosensíveis (também denominadas de emulsões), separadas por uma base, entre duas camadas exteriores de poliéster (Figura 4.1) [Seco et al., 2014]. A camada intermédia de poliéster (base) não deve alterar a sua tonalidade após irradiação, deve ter uma espessura reduzida mas simultaneamente resistente (para suportar o processo de revelação) e deve ser suficientemente estável (para não intervir neste processo nem durante o armazenamento do filme). A emulsão contém cristais de halogenetos de prata, nomeadamente brometo de prata – AgBr, e iodeto de prata – AgI (quanto

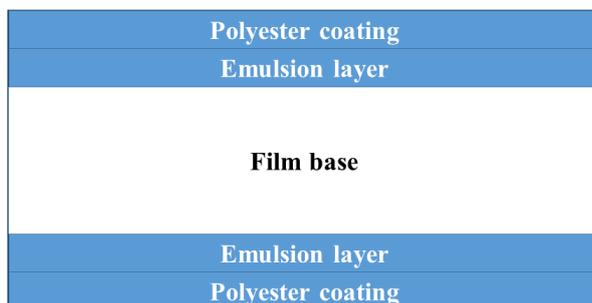


Figura 4.1: Esquema da estrutura típica da secção transversal de um filme radiográfico. Adaptado de [Seco et al., 2014].

maior a percentagem de AgI mais sensível é o filme), dispersos de forma homogénea em gelatina. As camadas exteriores de poliéster funcionam como revestimento de proteção [Carreira, 2010]. A interação da radiação (com energia suficiente para quebrar as ligações dos halogenetos de prata) com o filme, por efeito fotoelétrico, provoca a ionização dos iões Br^- , pelo que os eletrões resultantes vão interagir com os iões Ag^+ formando átomos de Ag (esta reação ocorre principalmente nas regiões expostas à radiação mais energética e com maior deposição de dose) e originando-se aglomerados de Ag^+ que formam a imagem latente e que, após revelação (processamento químico), poderá ser analisada [Seco et al., 2014], [Carreira, 2010]. As suas principais desvantagens prendem-se com a necessidade de manuseamento em câmaras escuras (pois são muito sensíveis à luz), a presença de halogenetos de prata na emulsão (que por terem um elevado número atómico fazem com que haja uma dependência energética da resposta do filme à radiação) e a necessidade de revelação química [Battum et al., 2008], [Ghithan, 2014], [Sim et al., 2013].

Mais recentemente surgiram os filmes radiocromáticos GafChromicTM, desenvolvidos para aplicações com feixes de energia na ordem dos MeV, cujas propriedades colmatam as desvantagens dos anteriores [Ghithan, 2014]. Atualmente são os mais utilizados. A principal diferença entre estes dois tipos de filmes tem a ver com o processo de revelação: no caso dos filmes radiográficos a película passa por um conjunto de processos químicos cujo objetivo é incrementar a formação de Ag, sendo um processo muito mais complexo do que no caso dos filmes radiocromáticos que são autorreveláveis [Carreira, 2010].

4.1.2 Filmes radiocromáticos

A maior evolução nos filmes dosimétricos teve início nos anos 90 com a introdução de uma variedade de filmes radiocromáticos baseados em polidiacetilenos (polímeros conjugados com propriedades colorimétricas) [Seco et al., 2014], [Souza, 2014].

As gerações mais antigas de filmes radiocromáticos (exemplos: XR, MD-55, HS e HD-810), usados para monitorização da dose em processos industriais, revelam uma resposta não homogênea substancialmente dependente do tempo e alguma insensibilidade (uma vez que a camada sensível tinha uma espessura de poucos μm) [Battum et al., 2008], [Devic, 2011].

Os filmes radiocromáticos GafChromicTM EBT (do inglês, *external beam therapy*), comercializados a partir de 2004 pela ISP, correspondem a uma versão melhorada das antigas gerações; possuem correções a nível da resposta, dependência energética e sensibilidade (devido à modificação da composição da camada sensível) [Devic, 2011]. São o primeiro tipo de filme radiocromático para uso em doses típicas de radioterapia [Ghithan, 2014], [Ghithan et al., 2015], [ISP, 2016]. Em 2009, os filmes EBT foram substituídos pelos EBT2, que contêm um corante amarelo na camada ativa e um polímero sintético como componente ligante [Ghithan, 2014], [Ghithan et al., 2015], [ISP, 2016]. Em 2011, surgiram os EBT3, que têm a mesma composição que os EBT2 mas a configuração simétrica das suas camadas permite eliminar a dependência da orientação do filme na digitalização [Ghithan, 2014], [Ghithan et al., 2015], [ISP, 2016].

Os filmes radiocromáticos, no geral, têm uma elevada resolução espacial (menor que 0,1mm), dependência energética negligenciável, baixa variação da sensibilidade espectral e equivalência tecidual próxima, o que os torna muito vantajosos para utilização em radioterapia; além destas propriedades são relativamente insensíveis à luz visível, podendo ser manuseados e preparados sob luz visível (ou seja, não carecem de salas escuras), porém é sensato minimizar esta exposição quando estes não estão a ser utilizados [Seco et al., 2014], [Battum et al., 2008], [Ghithan, 2014], [Devic, 2011], [Blackwell et al., 1998]. Têm aplicações a nível dosimétrico, nomeadamente para irradiações com campos pequenos (da ordem dos 4 cm \times 4 cm ou menores); são amplamente utilizados em técnicas como a IMRT e a SRS, mas

também na avaliação da qualidade de vários parâmetros do feixe, como a posição e tamanho [Ghithan, 2014], [Underwood, 2013].

A resposta do filme à irradiação traduz-se na mudança de cor (escurecimento), a qual é praticamente instantânea; esta deve-se a um mecanismo de polimerização pelo que não necessita de processamento químico (filme auto revelável) [Seco et al., 2014]. Uma vez que a reação de polimerização é relativamente lenta e não tem término definido, a cor continua a alterar-se durante um longo período de tempo, pelo que é recomendável (para aplicações dosimétricas) digitalizar o filme pelo menos 6 a 8 horas após a irradiação (tempo considerado necessário para a estabilização da reação) [Seco et al., 2014], [Devic, 2011]. Alguns autores defendem que, no máximo, o filme deve ser digitalizado 24 horas após a irradiação, contudo este pode ser digitalizado posteriormente mas, em qualquer situação, deve ter-se em consideração a curva de calibração de referência respetiva para o mesmo intervalo de tempo a que o filme foi digitalizado [Seco et al., 2014], [Devic, 2011]. Este tempo é considerado a principal desvantagem para o seu uso em dosimetria clínica. A alteração de cor do filme em resposta à irradiação é expressa em termos de alteração na densidade ótica do filme (OD, do inglês *optical density*) (Equação 4.1), que é calculada a partir do logaritmo da transmitância [Seco et al., 2014]:

$$OD = \log \frac{I_0}{I} \quad (4.1)$$

em que I_0 é a intensidade luminosa da luz incidente a que o filme está sujeito e I a intensidade luminosa da luz que passa através do filme [Ghithan, 2014]. Num intervalo de dose limitado (no entanto suficiente para a maioria das aplicações clínicas), designado *gamma*, a OD é diretamente proporcional à dose a que o filme está exposto [Seco et al., 2014], [Carreira, 2010]. A OD representa a redução da intensidade da luz que é transmitida através do filme quando sobre este incide uma fonte de luz branca após a irradiação (a luz branca é constituída por fotões de diferentes comprimentos de onda, logo a sua transmissão através do filme depende do coeficiente de absorção para cada um destes e, deste modo, o filme surge com cor) [Ghithan, 2014]. Esta depende da sensibilidade do filme, da energia da radiação, do tipo de radiação (fotões, eletrões, entre outros), do *setup* de irradiação,

da dimensão do campo de irradiação e da orientação do filme [Carreira, 2010]. O efeito da radiação ionizante nos filmes traduz-se então no aumento da opacidade do filme [Carreira, 2010].

Para aplicações dosimétricas é necessário calibrar os filmes; para isso devem-se digitalizar os filmes antes e depois da irradiação e calcular a *netOD* (Equação 4.2):

$$netOD = OD_{irradiado} - OD_{não\ irradiado} = \log \frac{PV_{não\ irradiado}}{PV_{irradiado}} \quad (4.2)$$

em que $PV_{não\ irradiado}$ é o valor do pixel do filme antes da irradiação e $PV_{irradiado}$ é o valor do pixel do filme irradiado [Devic, 2011]. Com o intuito de melhorar a exatidão das medidas resultantes pode-se usar um filme controlo, o qual é idêntico aos filmes irradiados (em termos de forma e dimensões) mas que não é irradiado (apenas digitalizado) e está sujeito às mesmas condições de armazenamento; este reflete as alterações devidas às condições ambientais, tais como temperatura, luz visível, humidade, entre outras. Calculando a *netOD* deste filme controlo podemos corrigir a *netOD* dos filmes irradiados (Equação 4.3) [Devic, 2011].

$$\Delta(netOD) = netOD - netOD^{controlo} \quad (4.3)$$

Deve-se ter em atenção que os filmes são sensíveis à polarização, portanto a orientação do filme para calibração e leitura deve ser a mesma [Seco et al., 2014].

Algumas das desvantagens dos filmes em termos dosimétricos têm que ver com o facto da sua resposta ter uma homogeneidade espacial fraca e da digitalização poder introduzir heterogeneidades [Gonzalez-Lopez et al., 2015].

Em suma, a utilização de filmes é um método de dosimetria para obtenção de mapas de fluência de dose 2D simultaneamente absoluto e relativo, uma vez que é possível saber a dose absoluta num ponto ou região do filme mas também é possível comparar a dose nesse ponto/região com outras regiões ou com todo o filme [Carreira, 2010].

4.2 Constituição dos filmes radiocromáticos

Os filmes radiocromáticos, de forma geral, são constituídos por uma camada simples ou dupla de monómeros de microcristais sensíveis à radiação (camada ativa), dispersos em gelatina e revestidos por uma camada de poliéster com revestimento transparente (Figura 4.2) [Devic et al., 2012].

Os filmes EBT (Figura 4.2a) são constituídos por duas camadas ativas de $17\ \mu\text{m}$, separadas por uma camada intermédia de $6\ \mu\text{m}$, entre duas camadas exteriores de poliéster de $97\ \mu\text{m}$ (com função protetora); a espessura total é de $234\ \mu\text{m}$. As camadas ativas são constituídas por monómeros de cristais de sal de lítio diónico pentacosa-10,12 – LiPAD, de tonalidade azul clara, dispersos em gelatina. Durante a irradiação ocorre a polimerização destes monómeros, via mecanismo dos radicais livres, resultando no escurecimento do filme [Carreira, 2010], [Battum et al., 2008], [Reinhardt et al., 2012]. O seu número atómico efetivo (6,98) pode ser considerado equivalente ao da água (7,3) e, por essa razão, assume-se que os filmes são tecido-equivalentes [Carreira, 2010], [Battum et al., 2008].

Os filmes EBT2 (Figura 4.2b) são constituídos por uma camada ativa de $30\ \mu\text{m}$ (de igual constituição à da geração de filmes anterior mas acrescido da adição de um corante amarelo) revestida por uma camada adesiva de $25\ \mu\text{m}$, separadas por uma camada intermédia de $5\ \mu\text{m}$; o revestimento superior consiste numa camada de poliéster de $50\ \mu\text{m}$ e o inferior numa camada de $175\ \mu\text{m}$; a espessura total é de $283\ \mu\text{m}$ [Devic, 2011].

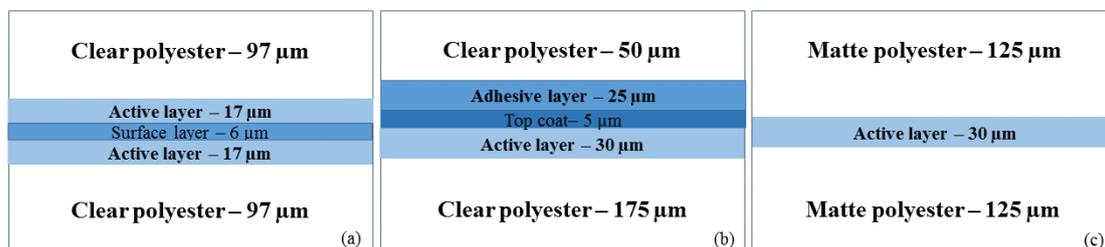


Figura 4.2: Esquema da secção transversal dos 3 tipos de filmes radiocromáticos GafChromicTM (a figura não está feita à escala): (a) modelo EBT, (b) modelo EBT2, (c) modelo EBT3. Adaptado de [Seco et al., 2014], [Devic, 2011], [Devic et al., 2012].

Os filmes EBT3 (Figura 4.2c) possuem uma estrutura simétrica constituída por uma camada ativa de $30\ \mu\text{m}$ (com igual composição à camada ativa do EBT2) entre duas camadas exteriores de poliéster baço de $125\ \mu\text{m}$ cada [Devic et al., 2012], [Reinhardt et al., 2012].

4.3 Caraterísticas das gerações de filmes radio-cromáticos

4.3.1 Filmes EBT

- Sensibilidade para doses entre 0,01 e 8 Gy [Carreira, 2010] [Seco et al., 2014], [Battum et al., 2008], [Devic, 2011];
- Resistência à água: podem ser imersos sem necessitar de vedação (fantomas de água) [Carreira, 2010];
- Podem ser cortados conforme o formato desejado para diferentes utilizações, sendo útil para reproduzir ou comparar experiências, contudo a orientação de digitalização de cada fragmento deve ser a mesma [Carreira, 2010], [Battum et al., 2008];
- Pico de absorção situado aos 635 nm (cf. Figura 4.3). Em aplicações dosimétricas é aconselhável usar o canal vermelho da imagem digitalizada do filme (onde a absorção é maior) para maximizar os valores de OD e, consequentemente, obter uma boa razão sinal-ruído [Carreira, 2010], [Battum et al., 2008]. Desde que os *scanners* tenham tubos fluorescentes *broadband* o filme é digitalizado e o sinal extraído entre os 600 e 700 nm (canal vermelho) [Battum et al., 2008];
- Suportam temperaturas até 70°C , podendo ser armazenados, preparados e manuseados à temperatura ambiente (todavia é recomendável o seu armazenamento a uma temperatura constante) [Carreira, 2010];
- Pode-se escrever sobre a sua superfície, uma vez que as camadas exteriores são de poliéster [Seco et al., 2014], [Ghithan, 2014];

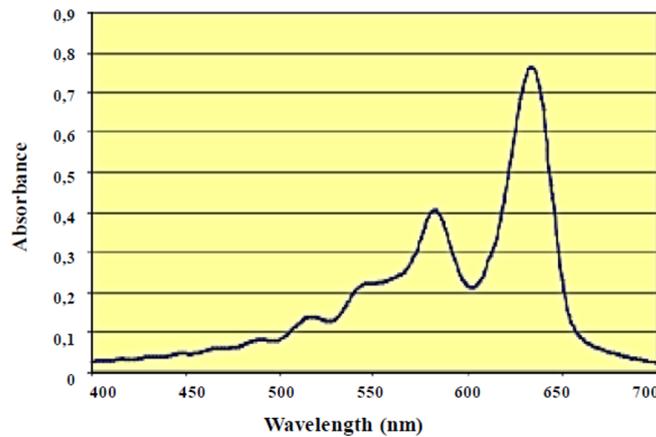


Figura 4.3: Espectro visível dos filmes GafchromicTM [Carreira, 2010].

- Uma das suas limitações é a não-uniformidade da espessura da camada sensível; esta pode causar variações da resposta do filme até 2% pelo que a calibração é essencial [Battum et al., 2008]. Este problema foi praticamente solucionado nos filmes EBT2 através da adição de um corante amarelo na camada sensível [Seco et al., 2014];
- Já não são comercializados [Devic et al., 2012].

4.3.2 Filmes EBT2

- Evolução dos filmes EBT: acréscimo de um corante amarelo uniformemente distribuído na camada ativa com o intuito de corrigir diferenças subtis na espessura desta camada e assim melhorar a uniformidade da resposta do filme; assume-se que este marcador está uniformemente distribuído e que não afeta a OD [Devic, 2011], [Devic et al., 2012]. As medidas de absorção no canal azul (onde a absorção do corante é maior) fornecem informação acerca da espessura real da camada sensível e podem ser usadas para compensar a não-uniformidade na espessura desta camada [Seco et al., 2014], [Devic, 2011];
- Sensibilidade para doses entre 0,01 e 40 Gy [Ghithan, 2014];
- Configuração assimétrica: a digitalização depende da orientação do filme (estes exibem respostas diferentes, na ordem dos 7 a 9% na orientação retrato

– *portrait*, ou paisagem – *landscape*) [Sim et al., 2013], [Reinhardt et al., 2012];

- Sensibilidade ligeiramente menor que a dos EBT, uma vez que a camada sensível é mais fina ($30\ \mu\text{m}$ para os EBT2 e $34\ \mu\text{m}$ para os EBT) [Devic, 2011];
- Baixa dependência energética (assim como os EBT) [Sim et al., 2013].

4.3.3 Filmes EBT3

- Estrutura simétrica: a digitalização é independente da orientação do filme [Ghithan, 2014], [Reinhardt et al., 2012];
- A superfície externa possui partículas de sílica no substrato de poliéster, as quais criam um pequeno intervalo de ar ($\approx 5\ \mu\text{m}$) entre o filme e o vidro do *scanner*, prevenindo a formação de anéis de Newton⁷ durante a digitalização [Underwood, 2013], [Seco et al., 2014];
- Resistência à água [Underwood, 2013].

4.4 Digitalização dos filmes radiocromáticos

A digitalização dos filmes pode ser realizada em *scanners* que desempenhem a função de densitômetro. A literatura reporta o uso de vários tipos de *scanners*, desde modelos profissionais (como o *VIDAR VXR Dosimetry Pro Advantage Scanner*) aos tradicionais *scanners* “de mesa” (do inglês, *flatbed scanner*); o uso destes últimos é muito apelativo devido aos baixos custos associados [Sim et al., 2013].

Para fins dosimétricos esta deve ser realizada pelo menos 6 a 8 horas após a irradiação (pelas razões enumeradas anteriormente) e deve-se usar como referência a curva de calibração correspondente ao mesmo intervalo de tempo [Seco et al., 2014]. A digitalização deve ser realizada no modo de transmissão, em que a luz

⁷Padrão de franjas concêntricas circulares claras e escuras ou franjas concêntricas circulares nas cores do arco-íris produzidas por interferência na camada fina de ar entre duas superfícies reflexivas adjacentes.

é enviada através do filme e lida diretamente do lado oposto [Underwood, 2013]. De modo a não serem necessárias correções a digitalização deve ser feita no centro da mesa do *scanner* e sempre na mesma direção (retrato/*portrait* – colocação do lado mais pequeno do filme perpendicularmente à direção da digitalização, ou paisagem/*landscape* – colocação do lado mais pequeno do filme paralelamente à direção da digitalização) [Battum et al., 2008]. O *software* associado ao *scanner* não deve fazer qualquer melhoramento de imagem para evitar, por exemplo, a correção da cor (aplicada na maior parte dos *softwares*) [Battum et al., 2008].

A partir da digitalização é possível extrair os valores de densidade ótica que representa a opacidade aparente do filme e que, posteriormente, são usados na análise de distribuições de dose [Carreira, 2010]. De acordo com a Figura 4.3, o máximo de absorção para filmes EBT (mas também para os EBT2 e 3) encontra-se por volta dos 635 nm, que corresponde à banda do vermelho, pelo que (para aplicações dosimétricas) é recomendado usar o canal vermelho da imagem digitalizada uma vez que é onde a sensibilidade do *scanner* é maior [Battum et al., 2008].

No que diz respeito às desvantagens da digitalização dos filmes em *scanners* tradicionais enumera-se a limitação da densidade ótica (devido à saturação e ruído) e a resposta não uniforme do filme na área da mesa de digitalização (devido a diferentes condições de dispersão da luz) [Battum et al., 2008], [Sim et al., 2013].

Capítulo 5

Materiais e métodos

A metodologia seguida para a concretização dos objetivos deste trabalho passou pela definição de um conjunto de varrimentos com diferentes parâmetros (a nível da utilização das mandíbulas ou MLC do linac e diferentes sobreposições dos feixes finos adjacentes do varrimento); os perfis transversais obtidos para cada um dos casos foram posteriormente analisados (recorrendo ao *software* Matlab 2016a versão académica) e caracterizados matematicamente através das funções que melhor os descreviam. Por último tentou-se otimizar computacionalmente os varrimentos recorrendo à soma de feixes finos individuais.

De seguida descrevem-se os meios utilizados (acelerador linear, fantomas, filmes radiocromáticos e *scanners*) e as metodologias seguidas.

5.1 Acelerador linear (linac)

As medidas experimentais enumeradas no presente capítulo foram realizadas no acelerador linear *TrueBeam* (Figura 5.1) da *Varian Medical Systems* instalado no Serviço de Radioterapia do CHUC desde 2015. Este permite realizar tratamentos de IMRT, IGRT e SRT/SRS em qualquer parte do corpo de forma rápida e com elevada precisão [Varian Medical Systems, Inc., 2016]. Este equipamento está calibrado para poder realizar tratamentos com fotões no modo FF com 6, 10 ou 15 MV e no modo FFF de 6 ou 10 MV [MPSi, 2015]. No modo FF, a taxa de



Figura 5.1: Acelerador linear *TrueBeam* – *Varian Medical Systems*. Adaptado de [Varian Medical Systems, Inc., 2016].

dose é de 600 MU/min e no modo FFF para 6 MV é possível uma taxa de dose de 1400 MU/min e para 10 MV de 2400 MU/min. A intensidade no modo FFF, para 6 MV, é aproximadamente o dobro em relação ao modo FF e quatro vezes mais para 10 MV [Hrbacek et al., 2011]. Deste modo os tratamentos são realizados em menos tempo pelo que se reduz a probabilidade de movimento do doente [Varian Medical Systems, Inc., 2016]. O *TrueBeam* está equipado com um sistema de posicionamento da cama do doente com 6 graus de liberdade – *Varian PerfectPitch*TM; possui também um detetor EPID ($30,1 \times 40,1 \text{ cm}^2$ calibrado de tal forma que 100 unidades de calibração – CU (*calibration units*) correspondam a 100 MU para um campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$) e um sistema de imagem kV-CBCT [Varian Medical Systems, Inc., 2016], [MPSi, 2015]. O sistema de planeamento associado é o Eclipse (versão 13.6), o qual inclui o algoritmo anisotrópico analítico – AAA (*analytical anisotropic algorithm*) (versão 13.6.26) [MPSi, 2015].

5.2 Fantomas

Os fantomas são modelos físicos ou computacionais que mimicom, de alguma forma, estruturas do corpo humano, nomeadamente os tecidos humanos, pois são constituídos por materiais com densidade e estequiometria equivalentes. Um fantoma é designado antropomórfico se possuir detalhes anatómicos do organismo humano, como órgãos e respetiva distribuição espacial.

Neste trabalho utilizaram-se dois fantomas físicos: o primeiro (Figura 5.2 – esquerda) é um fantoma de polimetilmetacrilato (PMMA), um material acrílico equivalente ao tecido muscular humano (densidade = $1,19 \pm 0,1 \text{ g/cm}^3$) que possui uma forma cilíndrica (diâmetro de 180 mm e comprimento de 300 mm) com uma cavidade de ar (20 mm de comprimento e 40 mm de diâmetro) no seu centro (foi manufacturado pelo LIP no âmbito do projeto *OrthoCT*); o segundo (Figura 5.2 – direita) designa-se “fantoma de água sólida” e consiste num conjunto de 22 placas quadradas (300 mm \times 300 mm e espessura de 10 mm) de um material plástico equivalente à água ($\text{C}_8\text{H}_8 + 2,1\% \text{ TiO}_2$), cuja densidade é $1,045 \text{ g/cm}^3$ (modelo RW3 – *PTW, Freiburg, Germany* – pertencente ao Serviço de Radioterapia do CHUC).

5.3 Filmes radiocromáticos

Os filmes utilizados correspondem ao modelo GafchromicTM EBT (número de lote 47261-03I) produzidos pela ISP; estes foram gentilmente cedidos pelo Engenheiro Paulo Rachinhas do Serviço de Radioterapia do CHUC. Apesar de a sua validade já ter expirado em Setembro de 2009, estes estiveram armazenados num envelope opaco, na respetiva caixa, segundo as recomendações do fabricante, num local seco e a temperatura constante; além disso, antes de serem utilizados, foi analisada a homogeneidade de um filme exposto na sua totalidade a radiação. Para tal, recorreu-se a uma irradiação de 10 minutos sob luz solar direta. O objetivo foi simular um feixe que irradiasse todo o filme de forma homogénea [P.J.B.M Rachinhas, 2016]) para se perceber se estava em condições para ser utilizado (ver secção 6.1). O seu manuseamento foi cuidado, de acordo com as recomendações do fabricante e do relatório 55 da AAPM.

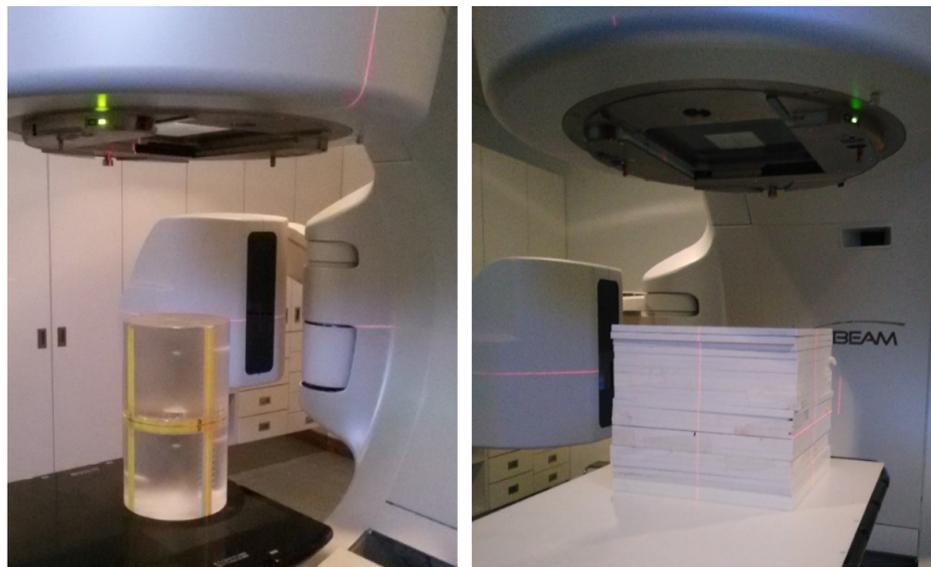


Figura 5.2: À esquerda: fantoma físico cilíndrico de polimetilmetacrilato (PMMA), um material acrílico equivalente ao tecido muscular humano (pertencente ao LIP). À direita: fantoma de água sólida constituído por 22 placas quadradas de um material plástico equivalente à água (modelo RW3 – *PTW, Freiburg, Germany* – pertencente ao Serviço de Radioterapia do CHUC). Fotografias tiradas no Serviço de Radioterapia do CHUC.

5.4 *Scanners*

Os *scanners* utilizados para realizar as digitalizações dos filmes EBT foram os seguintes: KONICA MINOLTA, modelo Bizhub C220, pertencente ao LIP; Epson Expression 10000XL do IPOPOP; Epson Expression 11000XL do Serviço de Radioterapia do CHUC. O *scanner* KONICA MINOLTA foi utilizado a título experimental na digitalização dos primeiros filmes EBT com o intuito de perceber se podia continuar a ser utilizado neste âmbito uma vez que é um *scanner* de reflexão que poderia ter associado *softwares* de correção de imagem, os quais impediam a sua utilização nas restantes digitalizações. Os *scanners* Epson 10000XL e 11000XL correspondem a modelos indicados pelo fabricante dos filmes EBT como adequados para realizar as digitalizações dos mesmos, pois permitem obter imagens sem correção e possibilitam a digitalização em modo transmissão de acordo com os parâmetros e recomendações do mesmo.

5.5 Esquemas de irradiação

5.5.1 Irradiação do fantoma de PMMA com as mandíbulas do linac

As primeiras irradiações realizaram-se no dia 14 de Janeiro de 2016 no Serviço de Radioterapia do CHUC; utilizou-se o fantoma cilíndrico de PMMA com um filme EBT colocado no seu interior, devidamente isolado (para evitar *gaps* de ar) e orientado longitudinalmente ao feixe de radiação (Figura 5.3).

Na primeira irradiação o fantoma foi colocado sob a mesa do linac desviado 45 mm relativamente ao centro, de modo que o feixe de irradiação de 30 mm × 30 mm (ao isocentro) atravessasse apenas PMMA (evitando a cavidade de ar localizada no centro do fantoma).

Na segunda irradiação o fantoma foi desviado 28 mm relativamente ao centro (na direção oposta à anterior) e irradiado com 10 feixes finos (recorrendo às mandíbulas do linac): 6 mm × 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, nas posições indicadas na Tabela 5.1.

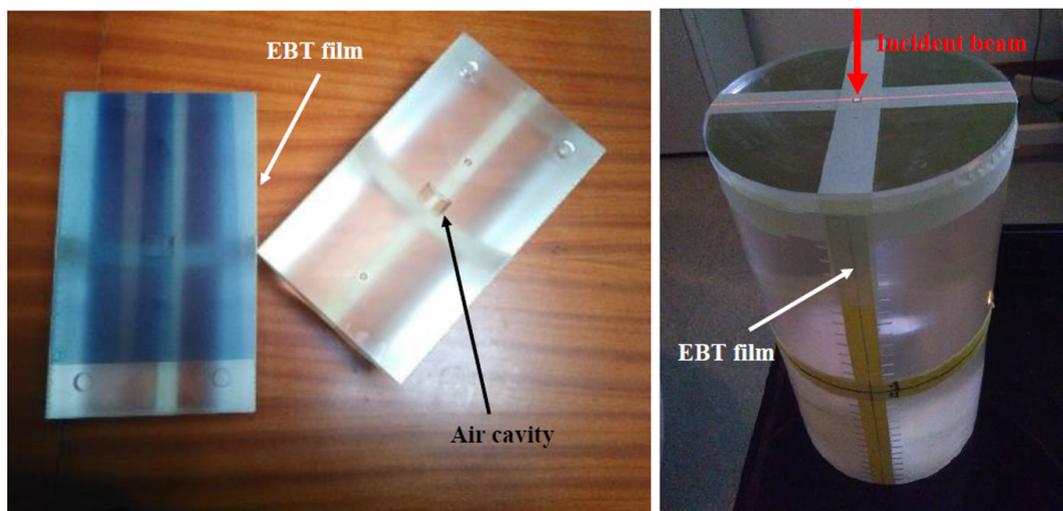


Figura 5.3: À esquerda: fantoma cilíndrico de PMMA aberto com um filme EBT (de cor azul) colocado; é visível a cavidade de ar no centro do fantoma. À direita: fantoma cilíndrico de PMMA fechado e isolado com um filme EBT colocado longitudinalmente no seu interior e com a indicação da direção de incidência do feixe de irradiação.

Tabela 5.1: Posição de cada feixe fino ao isocentro na irradiação do fantoma de PMMA com 10 feixes finos (Y_1 e Y_2 representam a posição de início e fim de cada feixe fino no eixo Y, respetivamente).

#	Y_1 (mm)	Y_2 (mm)
1	3	-3
2	8	2
3	13	7
4	18	12
5	23	17
6	28	22
7	33	27
8	38	32
9	43	37
10	48	42

Na terceira irradiação o fantoma foi colocado no centro e irradiado com um feixe de 30 mm \times 30 mm ao isocentro (atravessando a cavidade de ar).

Em todos os varrimentos, o linac foi operado a 6 MV, a uma taxa de dose de 600 MU/min e uma dose total de 200 MU.

O filme EBT foi digitalizado cerca de 16 horas⁸ depois da irradiação no *scanner* KONICA MINOLTA, modelo Bizhub C220, pertencente ao LIP. A mesa de leitura tem dimensão A3 tendo a digitalização sido feita em modo reflexão na direção horizontal (*landscape*) no centro da mesa com a ajuda de uma moldura construída para o efeito (de modo a eliminar fatores de heterogeneidade do varrimento de luz nas bordas do *scanner* e possibilitando maior reprodutibilidade entre digitalizações). Não foi possível controlar a temperatura do *scanner* antes de cada digitalização uma vez que este é utilizado por um grande grupo de pessoas e seria impossível desligar/ligar durante um determinado período de tempo antes da digitalização do filme. A resolução usada foi de 300 dpi e a imagem foi gravada

⁸Neste caso não é necessário digitalizar o filme às horas definidas pelo fabricante pois não se pretende medir dose (ver capítulo 4).

no formato TIFF (sem perda de qualidade). Apesar deste *scanner* só possibilitar digitalização em modo reflexão, foi usado nesta primeira digitalização para testar se tinha associado algum *software* que inerentemente fizesse correções à imagem (nomeadamente a nível da cor). No entanto como estas medidas foram realizadas a título experimental, os dados retirados apenas serviram para verificar a utilidade do *scanner*.

5.5.2 Irradiações do fantoma de água sólida com as mandíbulas e o MLC do linac

Estas irradiações foram realizadas no dia 9 de Março de 2016 no Serviço de Radioterapia do CHUC. Desta vez utilizou-se o fantoma de placas de água sólida, entre as quais se colocaram 3 tiras de filmes EBT (100 mm × 20 mm) em posições previamente definidas, tal como representado esquematicamente na Figura 5.4. Para que os filmes colocados sob as placas 2 (Proximal), 16 (Isocentro) e 22 (Distal) ficassem alinhados foram colocadas “molduras” constituídas também por filmes EBT com uma abertura central com as dimensões respeitantes à tira de filme EBT onde iam ser realizados os varrimentos – tal como se pode perceber pela Figura 5.5. Optou-se

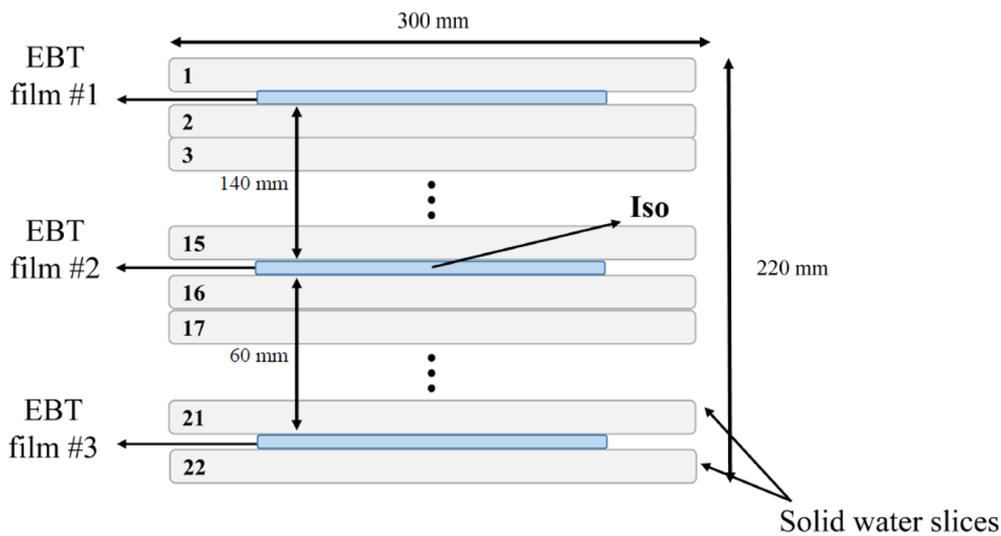


Figura 5.4: Esquema do fantoma de água sólida e da colocação dos filmes EBT entre as fatias de água sólida 1 e 2 (proximal), 15 e 16 (isocentro), 21 e 22 (distal).

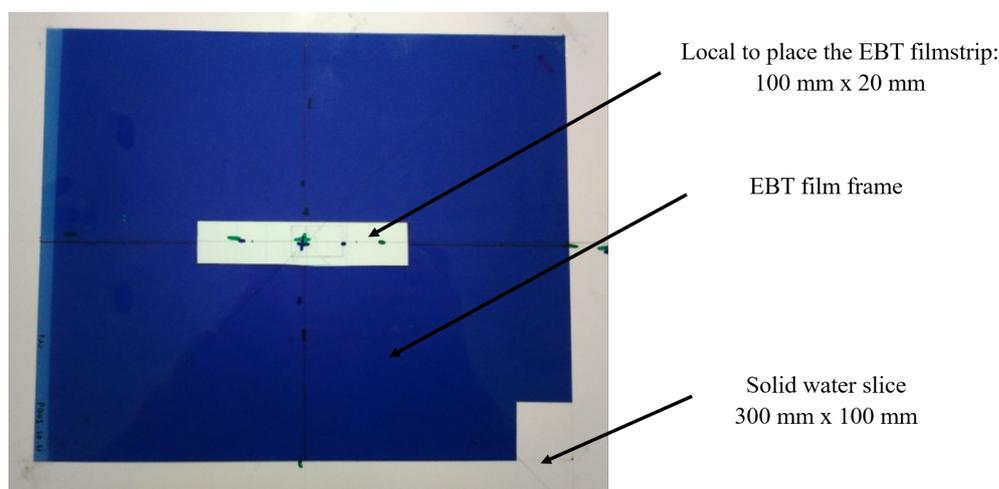


Figura 5.5: Representação de uma placa de água sólida com a “moldura” de filme EBT. A abertura central é onde se coloca a tira de filme EBT.

por se utilizar o fantoma de placas de água sólida em vez do de PMMA porque a água é o meio por excelência para a realização de medidas de verificação de perfis de feixes de irradiação e porque nos permitia colocar filmes EBT perpendiculares ao feixe a diferentes profundidades sem que o feixe passasse por cavidades de ar [P.J.B.M Rachinhas, 2016].

Neste sentido, foram definidos nove esquemas de varrimentos com diferentes combinações de parâmetros, tal como se descreve de seguida, para que fosse possível avaliar qual a melhor combinação de parâmetros para utilização na técnica *OrthoCT*:

1. Irradiação com um feixe homogéneo: 100 mm × 100 mm ao isocentro, com FF, recorrendo às mandíbulas do linac (Figura 5.6);
2. Irradiação com um feixe fino: 6 mm × 6 mm ao isocentro, com FF, recorrendo às mandíbulas do linac (Figura 5.7);
3. Irradiação com 9 feixes finos: 6 mm × 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com FF, recorrendo às mandíbulas do linac (Figura 5.8 à esquerda). As posições dos feixes finos ao isocentro são apresentadas na Figura 5.8 à direita;

4. Irradiação com um feixe fino: $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com FF, recorrendo ao MLC do linac (esquema de irradiação semelhante ao da Figura 5.7 mas com um feixe $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ mais pequeno) ⁹;
5. Irradiação com 9 feixes finos: $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro com o MLC do linac (Figura 5.9 à esquerda). As posições dos feixes finos ao isocentro são apresentadas na Figura 5.9 à direita;
6. Irradiação com 11 feixes finos: $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com o MLC do linac (Figura 5.10 à esquerda). As posições dos feixes finos ao isocentro são apresentadas na Figura 5.10 à direita;
7. Repetição da irradiação 3 sem FF: 9 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com as mandíbulas do linac;
8. Repetição da irradiação 5 sem FF: 9 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com o MLC do linac;
9. Repetição da irradiação 6 sem FF: 11 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com o MLC do linac.

Para todos os varrimentos definiu-se um espetro com energia máxima de 6 MeV, distância da fonte à superfície (SSD, do inglês *source-surface distance*) de 850 mm e taxa de dose de 600 MU/min e 1400 MU/min para os varrimentos com e sem FF, respetivamente. Em cada caso usaram-se três tiras de filmes EBT.

Os filmes foram digitalizados no dia 29 de Abril de 2016 no *scanner* Epson 10000XL do IPOP. Esta diferença temporal entre a data de irradiação e de digitalização deveu-se ao facto do *scanner* do LIP não ser adequado para o efeito e não existir no Serviço de Radioterapia do CHUC um *scanner* que pudesse ser

⁹Esta irradiação em particular foi realizada no dia 16 de Junho e a digitalização foi efetuada no *scanner* EPSON 11000XL do Serviço de Radioterapia do CHUC no dia 18 de Junho segundo o mesmo protocolo do IPOP. Este *scanner* foi utilizado pela primeira vez no âmbito deste trabalho pelo que tivemos de o configurar para o efeito. Para garantir que este podia ser utilizado digitalizaram-se alguns dos filmes EBT usados nos varrimentos anteriores e compararam-se os resultados com as digitalizações realizadas no equipamento do IPOP.

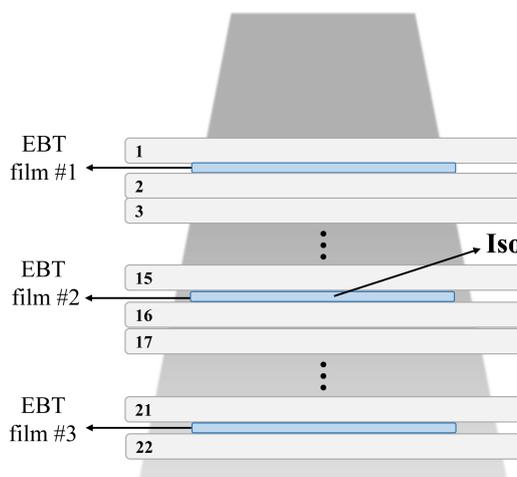


Figura 5.6: Esquema da irradiação 1: feixe homogêneo ($100\text{ mm} \times 100\text{ mm}$ ao isocentro).

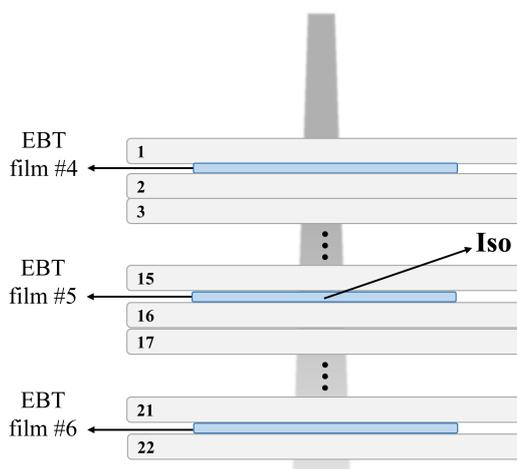


Figura 5.7: Esquema da irradiação 2: feixe fino ($6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro).

utilizado. As digitalizações foram realizadas de acordo com o protocolo já estipulado pelo IPOP para filmes EBT, baseado nas recomendações do fabricante. Este consistia na digitalização do filme, em modo transmissão, colocado no centro da mesa de leitura A3 do *scanner* na orientação *landscape* (horizontal); o *scanner* estava desligado e para estabilizar a temperatura do equipamento realizaram-se 5 digitalizações de aquecimento (sem filme), de forma a garantir a reprodutibilidade das digitalizações. Foi também utilizada uma moldura de cartolina preta, de modo a eliminar fatores de heterogeneidade do varrimento de luz nas bordas do *scanner*

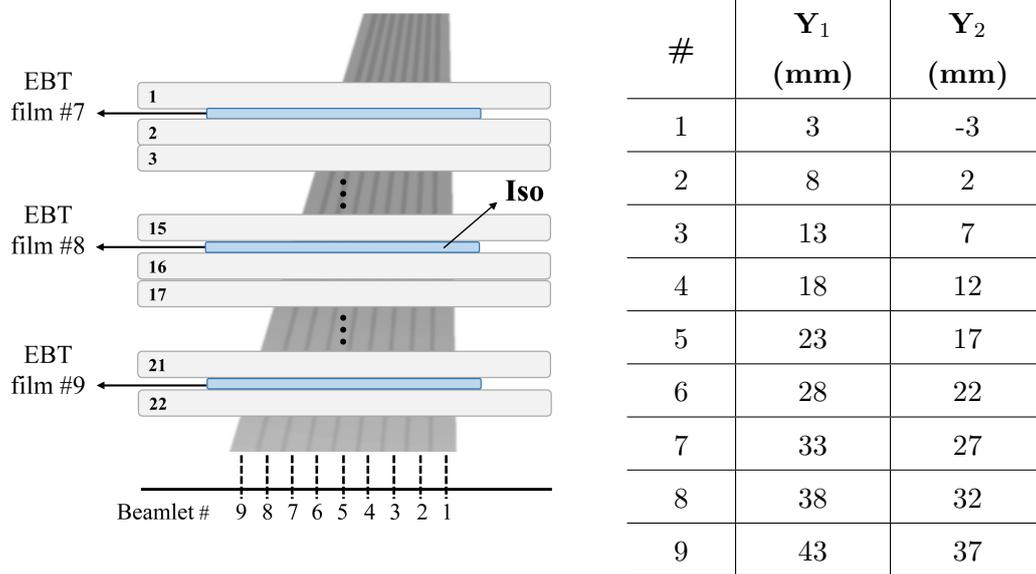


Figura 5.8: À esquerda: esquema da irradiação 3: 9 feixes finos (6 mm × 6 mm ao isocentro), sobrepostos 1 mm. À direita: posição de cada feixe fino ao isocentro.

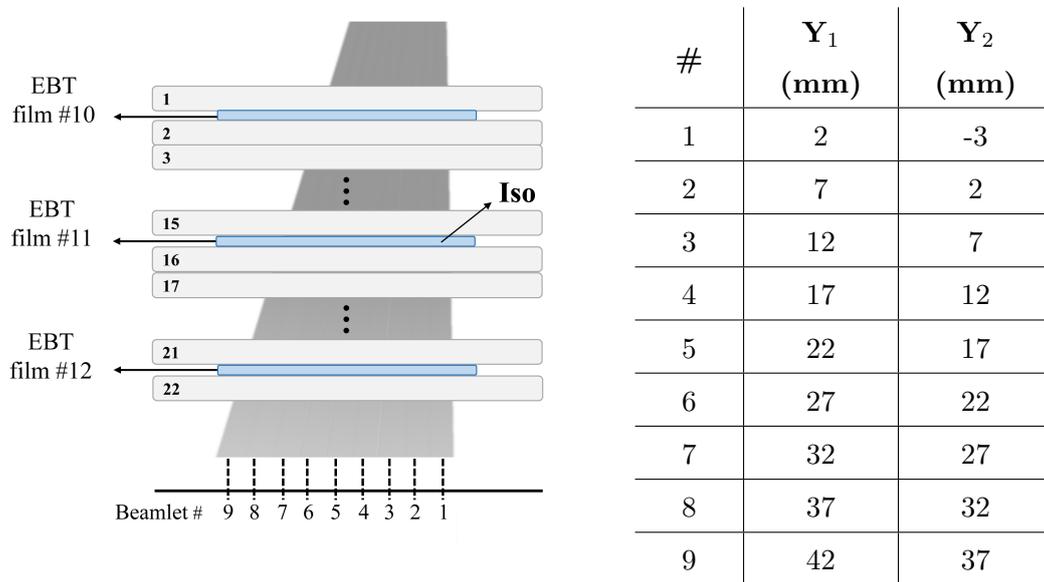


Figura 5.9: À esquerda: esquema da irradiação 5: 9 feixes finos (5 mm × 5 mm ao isocentro). À direita: posição de cada feixe fino ao isocentro.

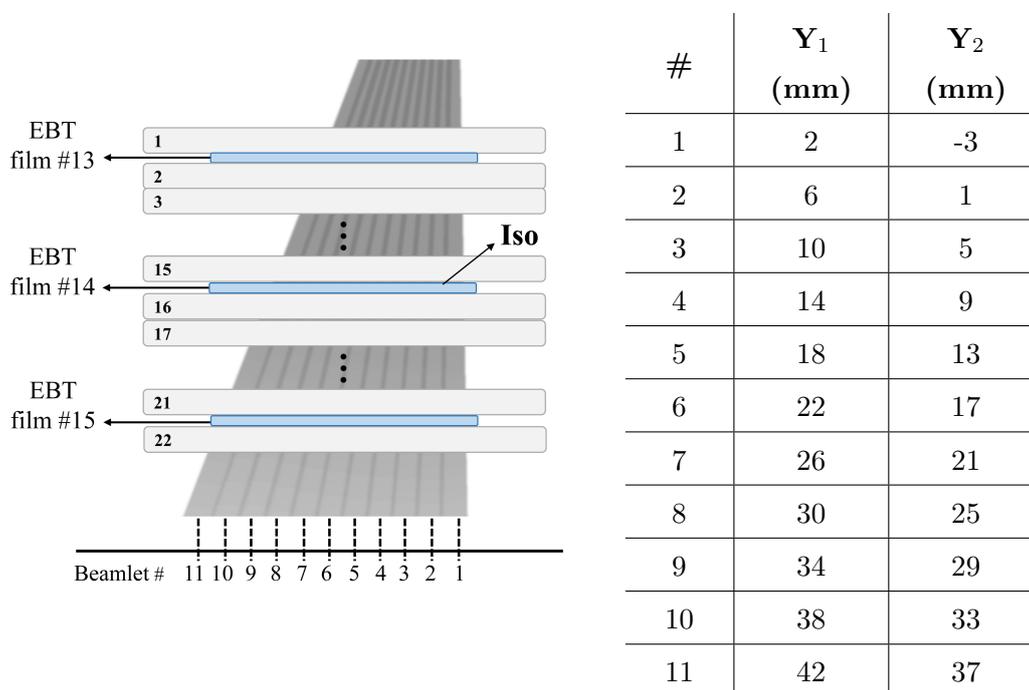


Figura 5.10: À esquerda: esquema da irradiação 6: 11 feixes finos (5 mm × 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm). À direita: posição de cada feixe fino ao isocentro.

e possibilitando maior reprodutibilidade entre digitalizações. O *scanner* referido é o indicado pelo fabricante dos filmes EBT. O *software* utilizado na digitalização foi o SilverFast Ai, o qual permite obter imagens sem correção. As imagens foram adquiridas com uma resolução de 72 dpi (dentro do intervalo de valores recomendado pelo fabricante, 70–75 dpi), sendo 48 o número máximo de *bits* que o *scanner* tem a capacidade de capturar, conseguindo-se desta forma uma gama de 2^{16} tonalidades de cor em cada canal RGB. As imagens digitalizadas foram guardadas no formato TIFF. O facto de a digitalização ter sido realizada cerca de um mês após a irradiação não condiciona os resultados, uma vez que se pretende apenas medir a variabilidade dos perfis correspondentes a cada varrimento e não medir valores de dose absoluta. Nesta situação até se maximizou a coloração do filme na zona irradiada de modo que as diferenças entre a cor das zonas não irradiadas e irradiadas fossem mais notórias, minimizando outros efeitos que poderiam ter levado o filme a escurecer (condições de armazenamento, entre outras).

Por último, avaliaram-se os perfis fora da zona irradiada pois sabe-se que nos varrimentos com MLC há mais radiação de fuga entre as suas folhas e nos varrimentos com FF há mais radiação dispersa na cabeça do linac, pelo que seria interessante perceber se isto era comprovado pelas medidas realizadas (ver secção 6.3.8).

5.5.3 Irradiação do fantoma de água sólida, feixe a feixe, com o MLC do linac

Com o objetivo de caracterizar cada feixe fino de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com FF, às distâncias proximal, isocentro e distal colocaram-se no fantoma de água sólida tiras de filme EBT ($100\text{ mm} \times 20\text{ mm}$) nas posições definidas na Figura 5.4 e fizeram-se 9 irradiações (a posição dos feixes ao isocentro está indicada na tabela da Figura 5.9). No total utilizaram-se 27 tiras de filme EBT (3 por feixe fino, num total de 9 feixes finos). Definiu-se um espectro com energia máxima de 6 MeV, SSD de 850 mm e taxa de dose de 600 MU/min. Esta irradiação foi realizada no dia 16 de Junho e a digitalização foi realizada no *scanner* EPSON 11000XL do Serviço de Radioterapia do CHUC no dia 18 de Junho (ver nota de rodapé número 9), seguindo o mesmo protocolo do IPOPOP.

5.6 Ajuste dos perfis de varrimento

O passo seguinte consistiu na determinação das funções que melhor se ajustam aos seguintes varrimentos:

- 9 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com as mandíbulas do linac, com e sem FF;
- 9 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com o MLC do linac, com e sem FF;
- 11 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com o MLC do linac, com e sem FF.

Para tal, utilizou-se a ferramenta *cftool*, disponível na *Curve Fitting Toolbox* do *software* Matlab 2016a, que tem disponível várias funções (lineares, polinomiais

ou não-lineares) que se podem ajustar aos dados (adaptando parâmetros como o número de termos ou o grau). A definição da função que melhor se adequava a cada um dos varrimentos foi um processo iterativo de adaptação das funções disponíveis nesta ferramenta até que se encontrasse a que melhor se aproximava ao conjunto de dados. Para os três varrimentos mencionados, o melhor ajuste foi conseguido através de uma série de Fourier com 8 termos:

$$f(x) = a_0 + \sum_{j=1}^8 \left(a_j \cos(jxw) + b_j \sin(jxw) \right) \quad (5.1)$$

A série de Fourier consiste numa soma pesada de senos e cossenos em que os coeficientes a_0 , a_j e b_j , são denominados de coeficientes de Fourier (calculam-se através das Fórmulas de Euler-Fourier), j é o número de termos (varia entre 1 e 8) e w a frequência fundamental do sinal ($w = \frac{2\pi}{T}$, em que T é o período da função); deste modo quanto mais repetitivo/periódico for o perfil melhor será o ajuste. A qualidade do ajuste é avaliada pelos seguintes parâmetros:

Soma dos erros quadráticos (SSE do inglês, *sum of squares due to error*): diferença entre o valor observado (y_i) e o valor previsto (\hat{y}_i) pelo modelo (θ_i representa o peso do erro):

$$SSE = \sum_{i=1}^n \theta_i (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (5.2)$$

Um valor perto de 0 indica que o modelo tem um erro aleatório pequeno e que o ajuste será mais útil para predição [The MathWorks, 2016].

R² ou coeficiente de determinação: é definido como a razão da soma dos quadrados da regressão (SSR, do inglês *sum of squares of the regression*) – Equação 5.3 e a soma dos quadrados total (SST, do inglês *total sum of squares*) – Equação 5.4. Quantifica quão bem sucedido é o ajuste para explicar a variação dos dados, ou seja, corresponde à quantidade de variabilidade nos dados que é explicada pelo modelo.

$$SSR = \sum_{i=1}^n \theta_i (\hat{y}_i - \bar{y})^2 \quad (5.3)$$

$$SST = \sum_{i=1}^n \theta_i (y_i - \bar{y})^2 \quad (5.4)$$

Uma vez que $SST = SSR + SSE$, então R^2 é dado por:

$$R^2 = \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{SSE}{SST} \quad (5.5)$$

R^2 pode tomar valores entre 0 e 1: quanto mais perto de 1 maior proporção da variância é explicada pelo modelo. Por exemplo, um valor de R^2 de 0,8234 significa que o ajuste explica 82,34% da variância total nos dados sobre a média [The MathWorks, 2016].

R^2 -ajustado: geralmente é o melhor indicador da qualidade do modelo. Calcula-se a partir da seguinte equação:

$$R^2 - ajustado = 1 - \frac{(n - 1)}{n - (k + 1)}(1 - R^2) \quad (5.6)$$

em que n é o número de observações e k o número de variáveis explicativas. Ao contrário do R^2 , que pode ser inflacionado se se adicionarem muitas variáveis ao modelo, neste caso a inclusão de variáveis pouco explicativas prejudica o valor de R^2 -ajustado porque aumenta k uma unidade, sem aumentar substancialmente R^2 -ajustado. Pode tomar valores menores ou iguais a 1, sendo que um valor perto de 1 indica um melhor ajuste [The MathWorks, 2016].

Raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE do inglês, *root mean squared error*): representa uma estimativa do desvio padrão da componente aleatória dos dados. Calcula-se a partir de:

$$RMSE = \sqrt{MSE}, \text{ em que } \sqrt{MSE} = \frac{SSE}{v} \quad (5.7)$$

em que MSE é o erro quadrático médio e v os graus de liberdade residual, resultado da diferença entre o número de observações (n) e o número de coeficientes ajustados no modelo (m). Valores perto de 0 indicam que o ajuste é mais útil para a predição [The MathWorks, 2016].

5.7 Sobreposição de feixes finos

Com o objetivo de encontrar um espaçamento ótimo entre feixes finos adjacentes para obter varrimentos o mais homogêneos possível testaram-se, de modo iterativo, diferentes sobreposições entre feixes contíguos. Este estudo foi feito manipulando em Matlab os filmes digitalizadas correspondentes a cada feixe fino de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ (recorrendo às mandíbulas do linac) e $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ (recorrendo ao MLC). Para simular o varrimento com 9 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, definidos pelas mandíbulas do linac, utilizou-se o feixe ao isocentro caracterizado na secção 6.3.2. Para o varrimento com 9 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, definidos pelo MLC do linac, utilizaram-se os feixes caracterizados na secção 6.3.7. Esta metodologia pretendia descobrir se existia uma sobreposição entre feixes finos adjacentes que optimizasse ainda mais os resultados obtidos experimentalmente nas secções 6.3.3 e 6.3.5, respetivamente.

Capítulo 6

Resultados

6.1 Análise da homogeneidade de um filme EBT

Na Figura 6.1 mostra-se a distribuição 2D da homogeneidade¹⁰ do filme EBT (lote número 47261-031) irradiado sob ação da luz solar e digitalizado no *scanner* Epson 11000XL do Serviço de Radioterapia do CHUC. A análise desta distribuição mostra que o filme EBT é homogéneo pois na imagem predomina uma única tonalidade (neste caso amarelo). Além desta análise visual analisou-se também o perfil transversal resultado da média de 8 linhas horizontais traçadas na totalidade das dimensões do filme, tal como é representado no gráfico da Figura 6.2¹¹. O coeficiente de variação¹² obtido foi de 0,46% (valor devido a variações estocásticas). Segundo a literatura sabe-se que a homogeneidade de um filme depende da dose com que o filme é irradiado e que não varia significativamente entre folhas de filme do mesmo lote. A título de exemplo, em [Martišíková et al., 2008] cita-se uma homogeneidade de 1% para 0,3 Gy e 0,5% para 1 Gy. Uma vez que não se sabe a dose com que o filme usado neste trabalho foi irradiado (devido às circunstâncias da sua irradiação), assume-se que o valor de homogeneidade obtido corrobora que os filmes EBT deste lote são adequados para utilização neste trabalho, uma vez que o pretendido não é medir dose, mas apenas avaliar a homogeneidade da secção transversal do feixe de irradiação.

¹⁰Todas as distribuições de intensidade obtidas nos filmes EBT são apresentadas recorrendo ao mapa de cores *jet* do *software* Matlab 2016a.

¹¹Notar que um valor de píxel próximo de 0 corresponde a um maior escurecimento do filme.

¹²Calculado através de: $CV = \frac{S}{\bar{x}} \times 100$, em que S é o desvio padrão e \bar{x} a média.

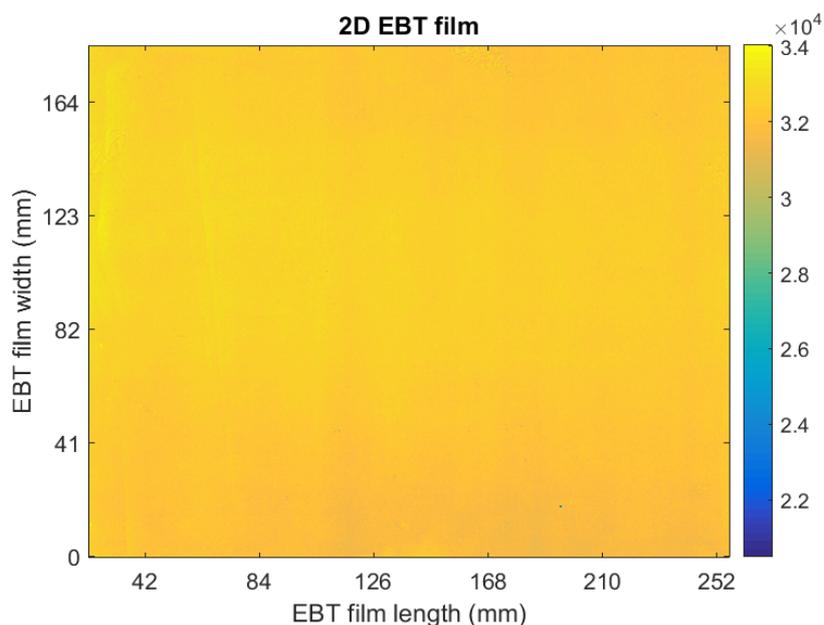


Figura 6.1: Distribuição de intensidade obtida no filme EBT irradiado ao sol. Filme digitalizado no *scanner* Epson 11000XL do Serviço de Radioterapia do CHUC.

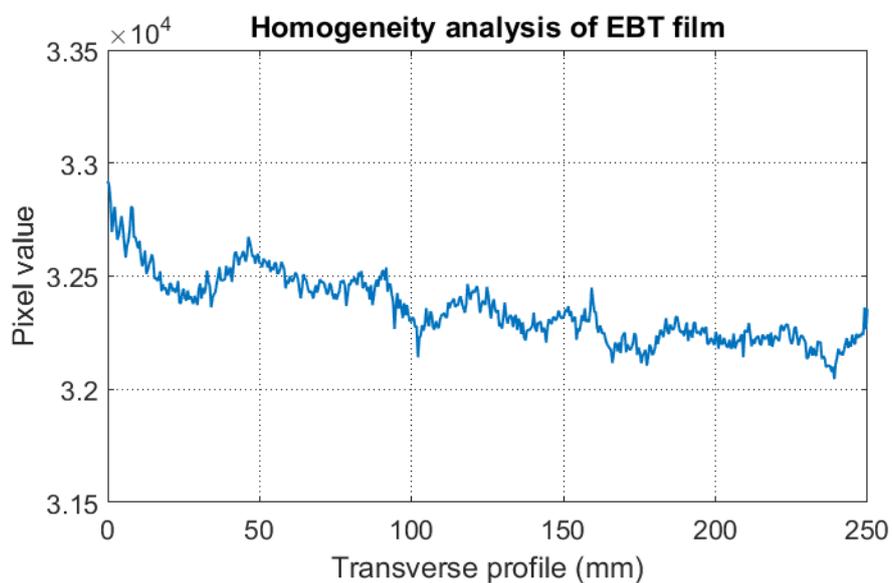


Figura 6.2: Análise da homogeneidade de um filme EBT completamente irradiado. O coeficiente de variação obtido foi de 0,46%. Filme digitalizado no *scanner* Epson 11000XL do Serviço de Radioterapia do CHUC.

6.2 Irradiação do fantoma de PMMA com as mandíbulas do linac

Na Figura 6.3 mostra-se a imagem do filme EBT digitalizado após a irradiação com um feixe homogêneo de $30\text{ mm} \times 30\text{ mm}$ ao isocentro (mancha à esquerda), 10 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm (mancha à direita) e um feixe homogêneo de $30\text{ mm} \times 30\text{ mm}$ ao isocentro a passar no centro do fantoma (cavidade de ar) (mancha central). Na Figura 6.4 é mostrada a distribuição de intensidade obtida no filme após irradiação com feixes homogêneos (mancha à esquerda e ao centro) e do varrimento com 10 feixes finos (mancha à direita). Em ambas as figuras, comparando a mancha à esquerda com a central, é possível identificar claramente a cavidade de ar do fantoma.

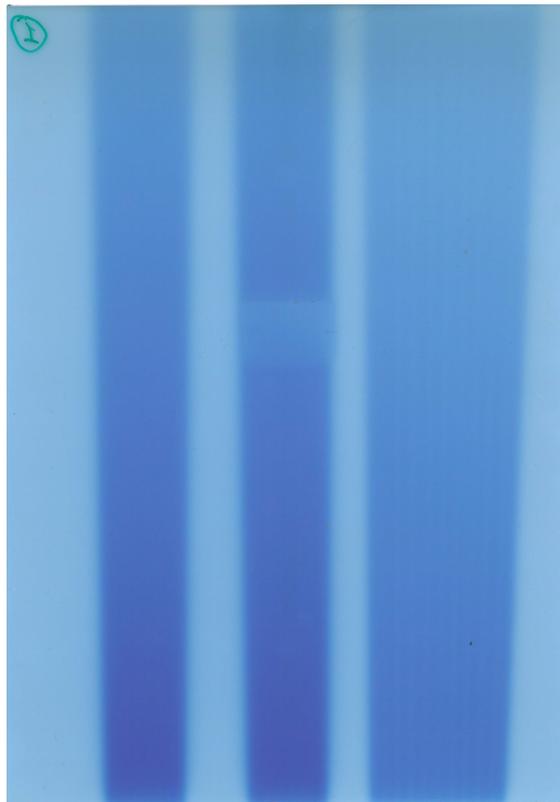


Figura 6.3: Imagem do filme EBT digitalizado no *scanner* KONICA MINOLTA, modelo Bizhub C220, pertencente ao LIP.

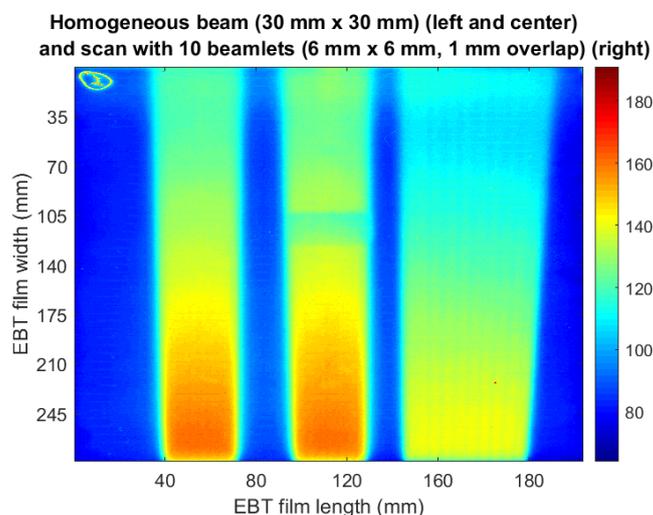


Figura 6.4: Distribuição da intensidade obtida no filme EBT após irradiação com feixes homogêneos ($30\text{ mm} \times 30\text{ mm}$) (à esquerda e ao centro) e do varrimento com 10 feixes finos sobrepostos 1 mm (à direita).

Com o objetivo de comparar a homogeneidade da irradiação com feixe homogêneo que atravessa exclusivamente PMMA com a homogeneidade do varrimento com 10 feixes finos fez-se um gráfico (Figura 6.5) em que se analisam os perfis transversais de cada uma das irradiações à mesma profundidade, neste caso a 15 mm do início do filme (proximal), 150 mm (isocentro) e 230 mm (distal). À partida poder-se-ia concluir que os dois perfis são bastante parecidos e homogêneos, contudo estes resultados não eram os pretendidos uma vez que seria de esperar que no perfil com 10 feixes finos a variação fosse maior que no perfil do feixe homogêneo. Ainda assim, com o intuito de analisar as diferenças entre os perfis transversais nas regiões proximal, isocentro e distal do varrimento com 10 feixes finos elaborou-se o gráfico da Figura 6.6. Continuou a verificar-se uma variação muito pequena nos três perfis e não se observou o comportamento esperado: perfil que permitisse identificar a sobreposição de 1 mm entre feixes adjacentes.

Pelas razões enumeradas anteriormente descartou-se a utilização deste *scanner* nas digitalizações seguintes pois provavelmente tem um *software* que inerentemente faz correções à imagem.

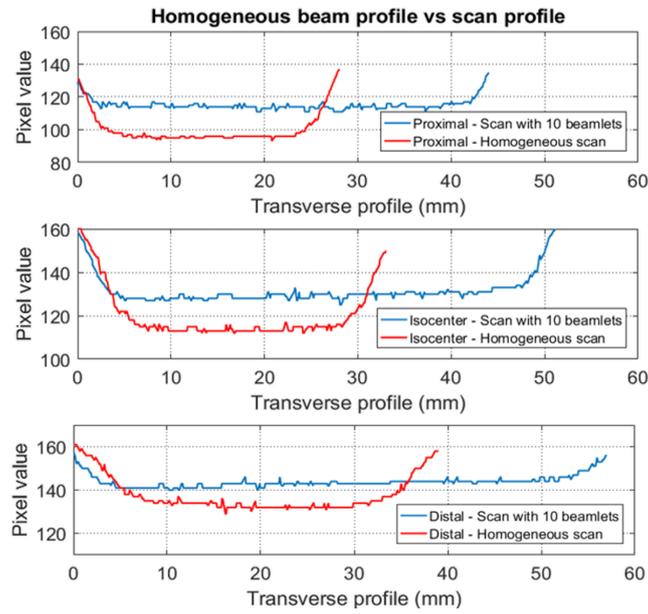


Figura 6.5: Comparação entre a homogeneidade da irradiação com um feixe homogêneo que atravessa exclusivamente PMMA e a homogeneidade do varrimento com 10 feixes finos na região proximal (em cima), isocentro (ao meio) e distal (em baixo).

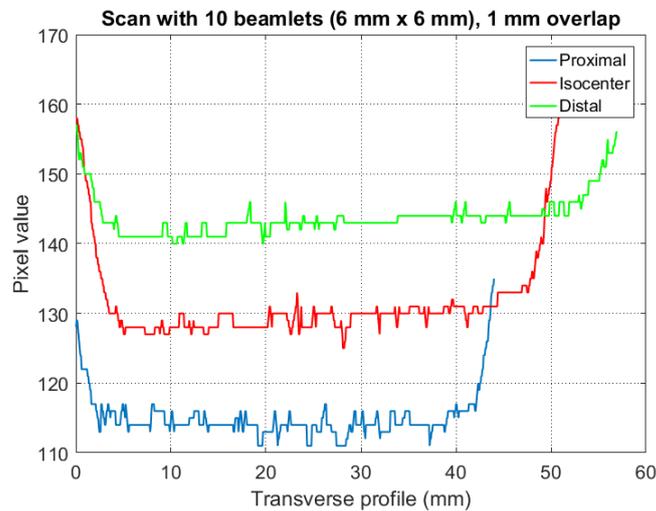


Figura 6.6: Comparação da homogeneidade dos perfis transversais da irradiação com 10 feixes finos nas zonas proximal (azul), isocentro (vermelho) e distal (verde).

6.3 Irradiações do fantoma de água sólida com as mandíbulas e o MLC do linac

6.3.1 Irradiação com um feixe homogéneo:

100 mm × 100 mm ao isocentro

Na Figura 6.7 pode-se ver a imagem da digitalização do filme EBT número 2, correspondente à irradiação com um feixe homogéneo de 100 mm × 100 mm ao isocentro (cf. Figura 5.6); a tonalidade de todo o filme é azul escura uma vez que devido às suas dimensões (100 mm × 20 mm) este é totalmente irradiado pelo feixe.



Figura 6.7: Filme EBT número 2, correspondente à irradiação com um feixe homogéneo de 100 mm × 100 mm ao isocentro.

No gráfico da Figura 6.8 mostra-se a homogeneidade do perfil transversal do feixe homogéneo ao isocentro no filme digitalizado no *scanner* Epson 10000XL do IPOPOP. O perfil obtido resulta da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada da Figura 6.7. A variação relativa máximo-mínimo¹³ foi de 1,64 %, o que está de acordo com a variação de perfis apresentada em [Didi et al., 2015] para as mesmas condições de irradiação: a variação de intensidade nas bordas do campo deve-se ao facto de se estar a observar o isocentro, onde existe já algum efeito de penumbra (decaimento da dose em função da distância ao eixo do feixe¹⁴). Este decaimento de dose é visível no gráfico através do aumento do valor dos píxeis (eixo Y) na periferia do perfil.

¹³Calculada a partir da razão entre a diferença dos valores dos píxeis correspondentes ao maior pico (máximo) e maior vale (mínimo) do perfil e o valor do máximo (excluindo as bordas).

¹⁴Depende do tamanho da fonte, distância da fonte ao doente, posição do colimador, energia e tamanho do campo [Thomas, 1994].

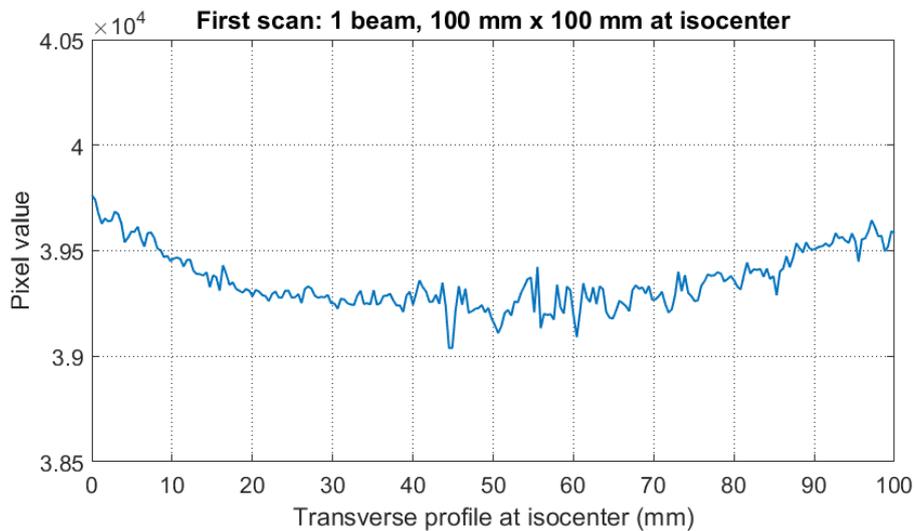


Figura 6.8: Análise da homogeneidade do perfil transversal da irradiação com um feixe de $100 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$ ao isocentro (este perfil resultou da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada do filme correspondente). A variação relativa máximo-mínimo foi de 1,64%. Filme digitalizado no *scanner* Epson 10000XL do IPOP.

6.3.2 Irradiação com um feixe: $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ ao isocentro

Na Figura 6.9 pode-se ver a imagem da digitalização do filme EBT número 5, correspondente ao isocentro da irradiação com um feixe de $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ (cf. Figura 5.7); no centro do filme é visível uma mancha azul escura devida à interação do feixe de irradiação com o filme. Na Figura 6.10 é mostrada a distribuição de intensidade obtida no filme após a irradiação.

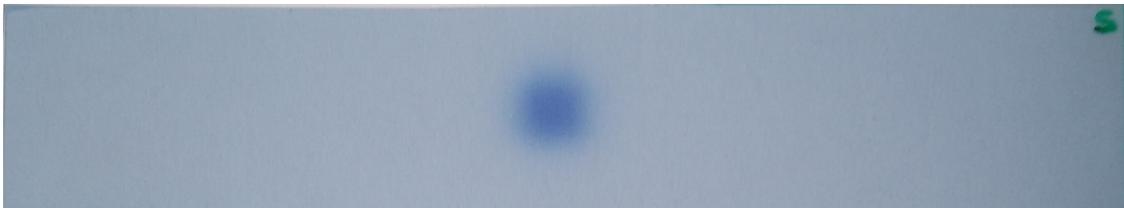


Figura 6.9: Filme EBT número 5, correspondente à irradiação com um feixe de $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ ao isocentro.

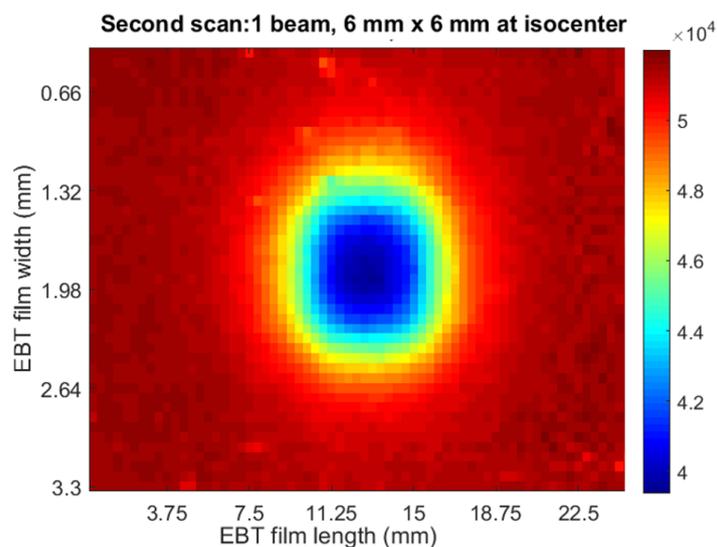


Figura 6.10: Distribuição da intensidade obtida no filme após irradiação com um feixe de 6 mm x 6 mm ao isocentro.

No gráfico da Figura 6.11 mostra-se a homogeneidade do perfil transversal do feixe com 6 mm \times 6 mm ao isocentro no filme digitalizado no *scanner* Epson 10000XL do IPOP. O perfil obtido resulta da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada da Figura 6.9.

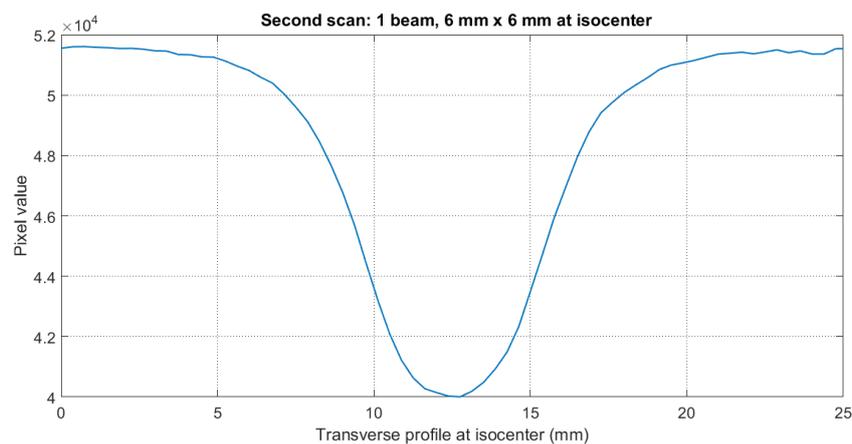


Figura 6.11: Análise da homogeneidade do perfil transversal da irradiação com um feixe de 6 mm \times 6 mm ao isocentro (este perfil resultou da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada do filme correspondente). Filme digitalizado no *scanner* Epson 10000XL do IPOP.

6.3.3 Irradiação com 9 feixes finos: $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com as mandíbulas do linac, com e sem FF

Na Figura 6.12 pode-se ver a imagem da digitalização do filme EBT número 8, correspondente ao isocentro do varrimento com 9 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ sobrepostos 1 mm, com FF (cf. Figura 5.8); no lado esquerdo do filme é visível uma mancha azul escura devida à interação do feixe de irradiação com o filme. Nas Figuras 6.13 e 6.14 são mostradas as distribuições de intensidade obtidas nos filmes após os varrimentos com e sem FF, respectivamente; comparando as duas figuras é possível identificar mais claramente na segunda cada um dos feixes (manchas azul mais escuro).



Figura 6.12: Filme EBT número 8, correspondente ao varrimento com 9 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com as mandíbulas do linac, com FF.

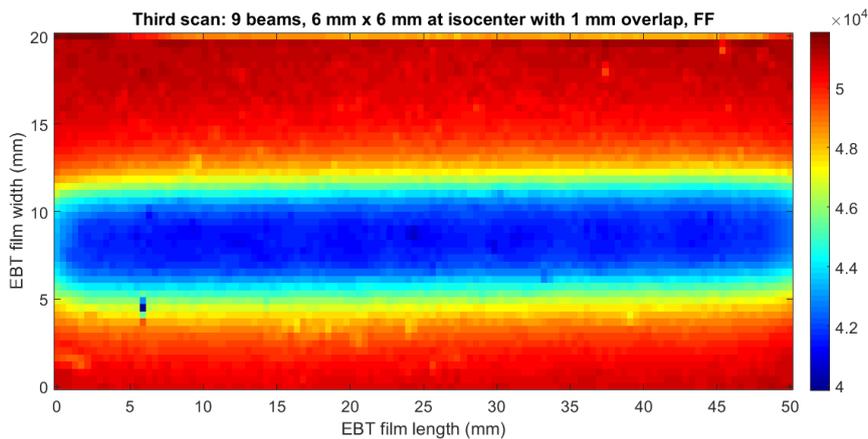


Figura 6.13: Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 9 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com FF.

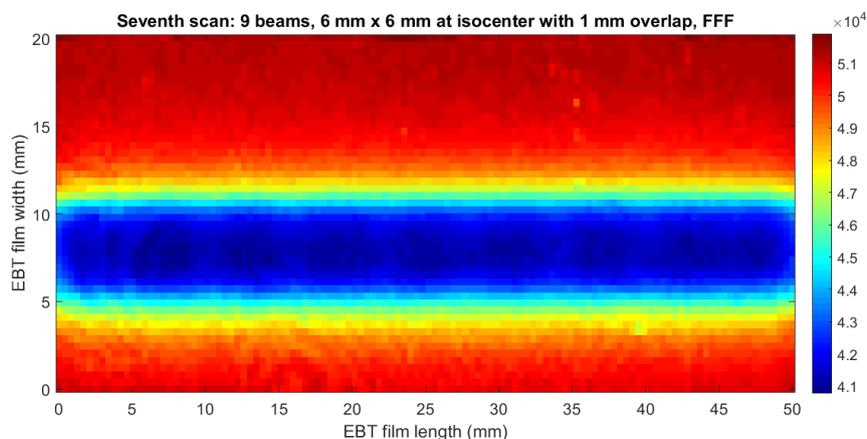


Figura 6.14: Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 9 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, sem FF.

No gráfico da Figura 6.15 mostra-se a homogeneidade dos perfis transversais obtidos através dos varrimentos com 9 feixes finos sobrepostos 1 mm ao isocentro, com (linha a azul) e sem (linha a vermelho) FF, nos filmes digitalizados no *scanner* Epson 10000XL do IPOPOP. Os perfis obtidos resultam da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada do filme número 8 (Figura 6.12) e do filme número 17 (não apresentado). Para o filme número 8, correspondente ao varrimento com FF, o rácio pico-vale adjacentes¹⁴ (retirado no centro do perfil) foi de 1,22% e a variação relativa máximo-mínimo (retirada entre 5 e 50 mm) foi de 1,36%; para o filme número 17, correspondente ao varrimento sem FF, o rácio pico-vale adjacentes (retirado no centro do perfil) foi de 0,98% e a variação relativa máximo-mínimo (retirada entre 5 e 50 mm) foi de 1,32%.

¹⁴Calculado a partir da razão entre a diferença dos valores dos píxeis correspondentes ao maior pico (máximo) e maior vale (mínimo) no centro do perfil e o valor do máximo.

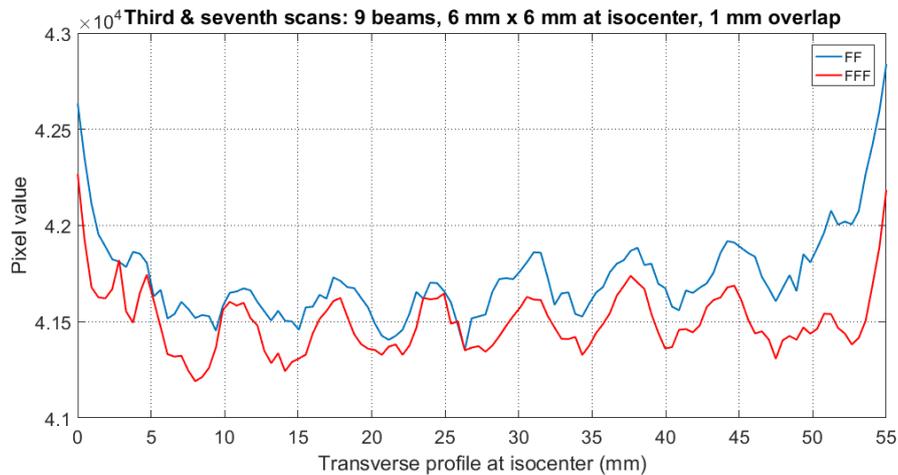


Figura 6.15: Análise da homogeneidade dos perfis transversais dos varrimentos com 9 feixes finos de $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com (linha a azul) e sem FF (linha a vermelho) (estes perfis resultaram da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada dos filmes correspondentes). Para o varrimento com FF, o rácio pico-vale adjacentes é de 1,22 % e a variação relativa máximo-mínimo é de 1,36 %; para o varrimento sem FF, o rácio pico-vale adjacentes é de 0,98 % e a variação relativa máximo-mínimo é de 1,32 %. Filmes digitalizados no *scanner* Epson 10000XL do IPOP.

6.3.4 Irradiação com um feixe: $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro

Na Figura 6.16 pode-se ver a imagem da digitalização do filme EBT número 2, correspondente ao isocentro da irradiação com um feixe fino de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$; no lado direito do filme é visível uma mancha azul escura devida à interação do feixe de irradiação com o filme. Na Figura 6.17 é mostrada a distribuição de intensidade obtida no filme após a irradiação.



Figura 6.16: Filme EBT número 2, correspondente à irradiação com um feixe fino de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro.

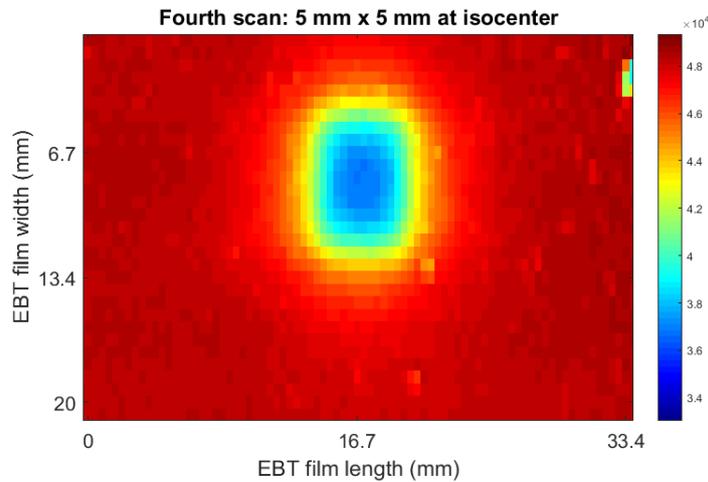


Figura 6.17: Distribuição da intensidade obtida no filme após irradiação com um feixe de 5 mm x 5 mm ao isocentro.

No gráfico da Figura 6.18 mostra-se a homogeneidade do perfil transversal do feixe com 5 mm \times 5 mm ao isocentro no filme digitalizado no *scanner* Epson 11000XL do CHUC. O perfil obtido resulta da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada da Figura 6.16.

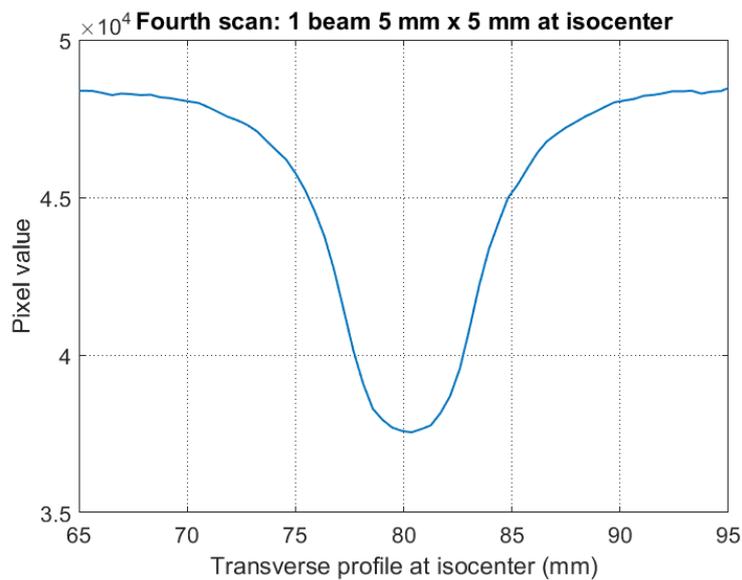


Figura 6.18: Análise da homogeneidade do perfil transversal da irradiação com um feixe de 5 mm \times 5 mm ao isocentro (este perfil resultou da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada do filme correspondente).

6.3.5 Irradiação com 9 feixes finos: $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com o MLC do linac, com e sem FF

Na Figura 6.19 pode-se ver a imagem da digitalização do filme EBT número 11, correspondente ao isocentro do varrimento com 9 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$, com FF (cf. Figura 5.9). No lado direito do filme é visível uma mancha azul escura devida à interação dos feixes de irradiação com o filme e em todo o filme são visíveis riscas horizontais de tonalidade mais escura devidas à radiação de fuga entre as folhas do MLC. Nas Figuras 6.20 e 6.21 são mostradas as distribuições de intensidade obtidas nos filmes após os varrimentos com e sem FF, respectivamente.



Figura 6.19: Filme EBT número 11, correspondente ao varrimento com 9 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com o MLC do linac, com FF.

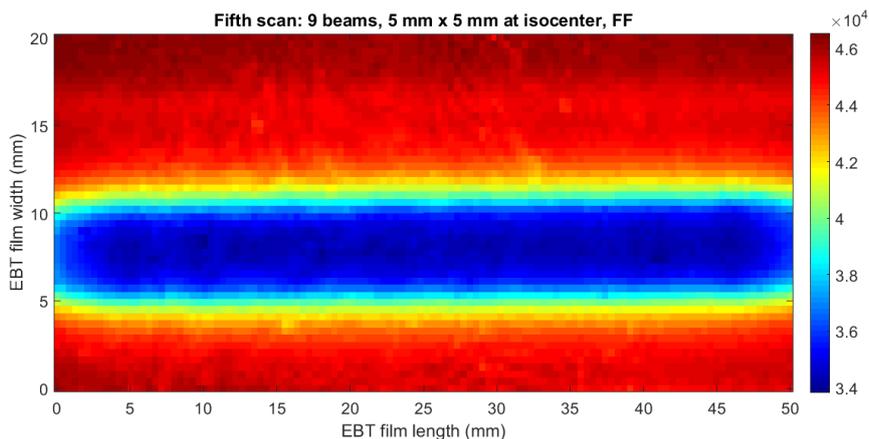


Figura 6.20: Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 9 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com FF.

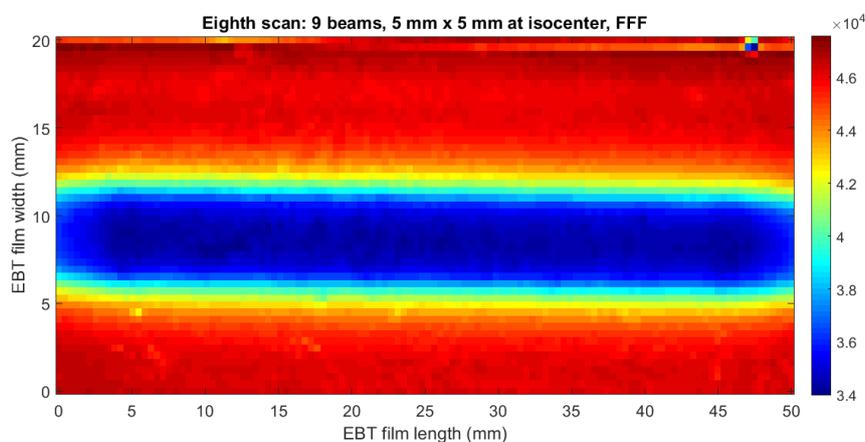


Figura 6.21: Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 9 feixes finos de 5 mm \times 5 mm ao isocentro, sem FF.

No gráfico da Figura 6.22 mostra-se a homogeneidade dos perfis transversais dos varrimentos com 9 feixes finos ao isocentro, com (linha a azul) e sem (linha a vermelho) FF, nos filmes digitalizados no *scanner* Epson 10000XL do IPOP. Os perfis obtidos resultam da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada do filme número 11 (Figura 6.19) e do filme número 20 (não apresentado). Para o filme número 11, correspondente ao varrimento com FF, o rácio pico-vale adjacentes (retirado no centro do perfil) foi de 0,83% e a variação relativa máximo-mínimo (retirada entre 10 e 45 mm) foi de 0,95%; para o filme número 20, correspondente ao varrimento sem FF, o rácio pico-vale adjacentes (retirado no centro do perfil) foi de 0,74% e a variação relativa máximo-mínimo (retirada entre 10 e 45 mm) foi de 0,86%.

O varrimento ilustrado na Figura 6.22 apresenta a melhor homogeneidade obtida experimentalmente no âmbito desta tese, revelando uma variabilidade da intensidade do feixe inferior a 1%, o que se traduz num resultado que justifica todos os desafios vencidos no decorrer desta tese.

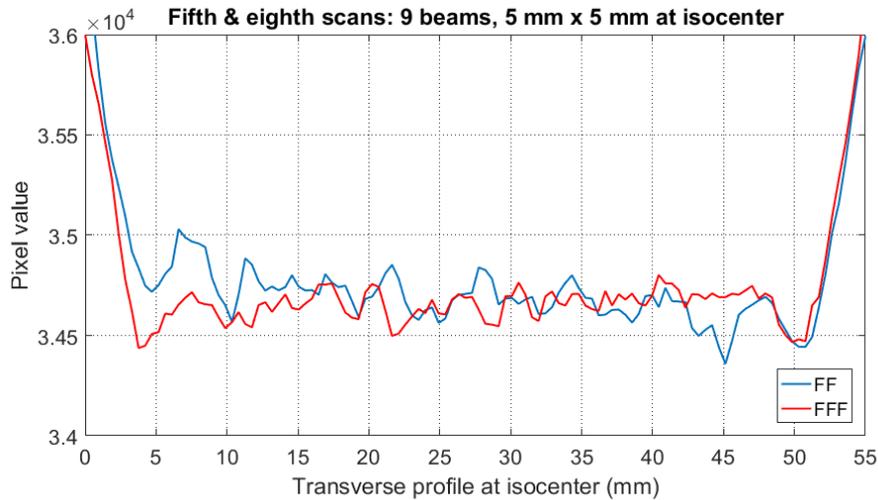


Figura 6.22: Análise da homogeneidade dos perfis transversais dos varrimentos com 9 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com (linha a azul) e sem FF (linha a vermelho) (estes perfis resultaram da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona irradiada dos filmes correspondentes). Para o varrimento com FF, o rácio pico-vale adjacentes é de 0,83% e a variação relativa máximo-mínimo é de 0,95%; para o varrimento sem FF, o rácio pico-vale adjacentes é de 0,74% e a variação relativa máximo-mínimo é de 0,86%. Filmes digitalizados no *scanner* Epson 10000XL do IPOP.

6.3.6 Irradiação com 11 feixes finos: $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com o MLC do linac, com e sem FF

Na Figura 6.23 pode-se ver a imagem da digitalização do filme EBT número 14, correspondente ao isocentro da irradiação com 11 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$, sobrepostos 1 mm, com FF (cf. Figura 5.10). No lado esquerdo do filme é visível uma mancha azul escura devida à interação dos feixes de irradiação com o filme e em todo o filme são visíveis riscas horizontais de tonalidade mais escura devidas à radiação de fuga entre as folhas do MLC. Nas Figuras 6.24 e 6.25 são mostradas as distribuições de intensidade obtidas nos filmes após os varrimentos com e sem FF, respetivamente.

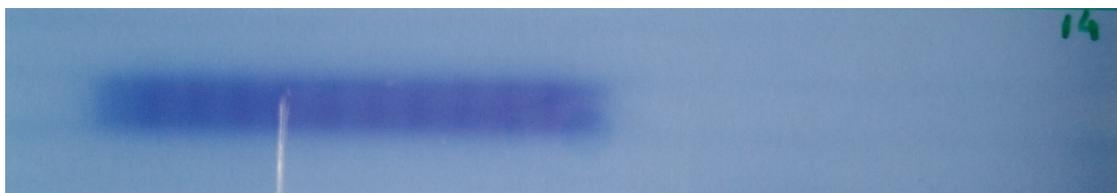


Figura 6.23: Filme EBT número 14, correspondente ao varrimento com 11 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com o MLC do linac, com FF.

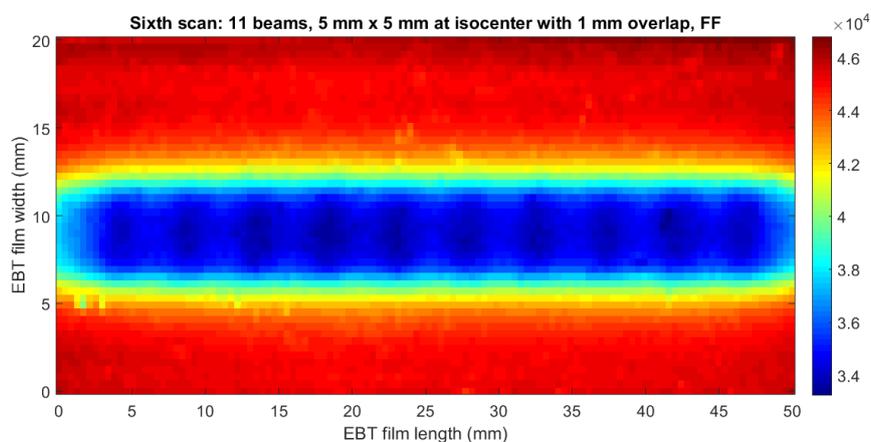


Figura 6.24: Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 11 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$, sobrepostos 1 mm, ao isocentro, com FF.

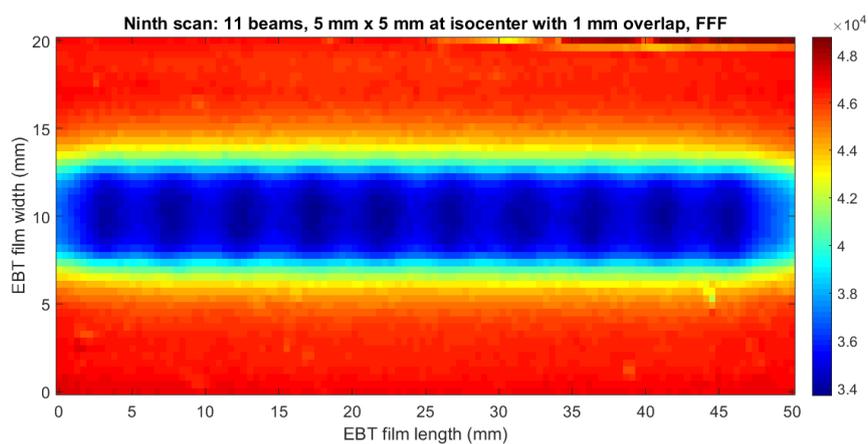


Figura 6.25: Distribuição da intensidade obtida no filme após varrimento com 11 feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$, sobrepostos 1 mm, ao isocentro, sem FF.

No gráfico da Figura 6.26 mostra-se a homogeneidade dos perfis transversais dos varrimentos com 11 feixes finos, sobrepostos 1 mm, ao isocentro, com (linha a azul) e sem (linha a vermelho) FF, nos filmes digitalizados no *scanner* Epson 10000XL do IPOP. Os perfis obtidos resultam da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona central irradiada do filme número 14 (Figura 6.23) e do filme número 23 (não apresentado). Para o filme número 14, correspondente ao varrimento com FF, o rácio pico-vale adjacentes (retirado no centro do perfil) foi de 2,14% e a variação relativa máximo-mínimo (retirada entre 10 e 50 mm) foi de 3,09%; para o filme número 23, correspondente ao varrimento sem FF, o rácio pico-vale adjacentes (retirado no centro do perfil) foi de 2,70% e a variação relativa máximo-mínimo (retirada entre 10 e 50 mm) foi de 3,46%.

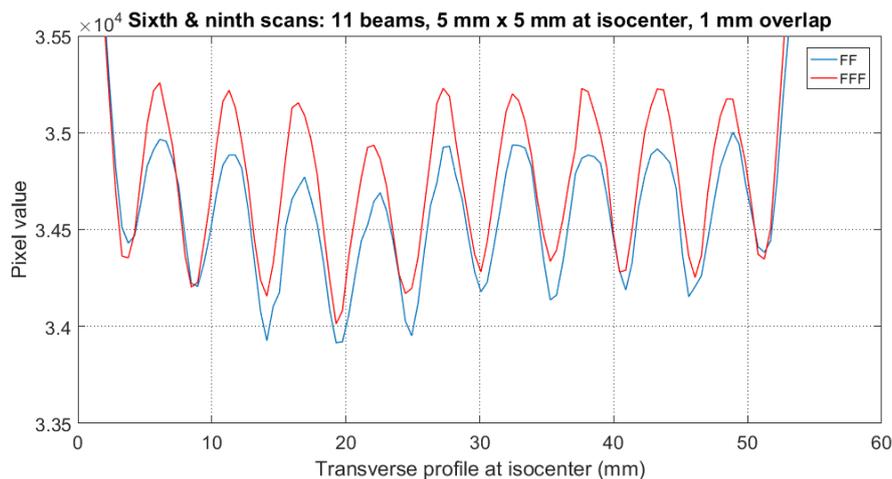


Figura 6.26: Análise da homogeneidade dos perfis transversais dos varrimentos com 11 feixes finos de 5 mm × 5 mm, sobrepostos 1 mm, ao isocentro, com (linha a azul) e sem FF (linha a vermelho) (estes perfis resultaram da média de 8 linhas horizontais traçadas na zona irradiada dos filmes correspondentes). Para o varrimento com FF, o rácio pico-vale adjacentes é de 2,14% e a variação relativa máximo-mínimo é de 3,09%; para o varrimento sem FF, o rácio pico-vale adjacentes é de 2,70% e a variação relativa máximo-mínimo é de 3,46%. Filmes digitalizados no *scanner* Epson 10000XL do IPOP.

Os gráficos comparativos dos varrimentos com mandíbulas e MLC, com e sem FF, são apresentados nas Figuras 6.27 e 6.28 respetivamente. Verifica-se que nos varrimentos colimados com as mandíbulas do linac (varrimentos números 3 e 7 – linhas a vermelho nos gráficos anteriores) existe maior propensão para se obterem perfis assimétricos; nos varrimentos colimados com o MLC, sem sobreposição (varrimentos números 5 e 8 – linhas a azul), as oscilações dos perfis obtidos são muito pequenas; nos varrimentos colimados com o MLC, com sobreposição (varrimentos números 6 e 9 – linhas a verde), as oscilações dos perfis obtidos são as maiores, no entanto, são mais periódicas e podem ser mais facilmente modeladas a partir de uma função periódica. Por estas razões o varrimento mais indicado para *OrthoCT* corresponde ao varrimento com 9 feixes finos, $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com ou sem FF, pois é o mais homogéneo.

6.3.7 Irradiação do fantoma de água sólida, feixe a feixe, com o MLC do linac

Nas Figuras 6.29 e 6.30 apresentam-se os gráficos onde se representam os perfis transversais às distâncias proximal (linha a vermelho), isocentro (linha a verde) e distal (linha a azul) para os nove feixes finos individuais correspondentes ao varrimento com nove feixes finos, $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com FF. Cada perfil é o resultado da média de oito linhas horizontais (Figura 6.29) ou verticais (Figura 6.30) centrais traçadas na zona irradiada dos filmes correspondentes. Note-se que as dimensões dos filmes usados nestas irradiações foram de 30 mm (horizontal) e 15 mm (vertical), tendo sido mantidas essas dimensões nos eixos correspondentes. Como é possível verificar através das imagens, os feixes finos são bastante simétricos em ambas as direções, independentemente da sua posição. Estes feixes serão utilizados na Secção 6.5.2, onde se efetua a sobreposição de feixes finos adjacentes com o objetivo de otimizar o rácio pico-vale obtido experimentalmente para o varrimento com nove feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com FF.

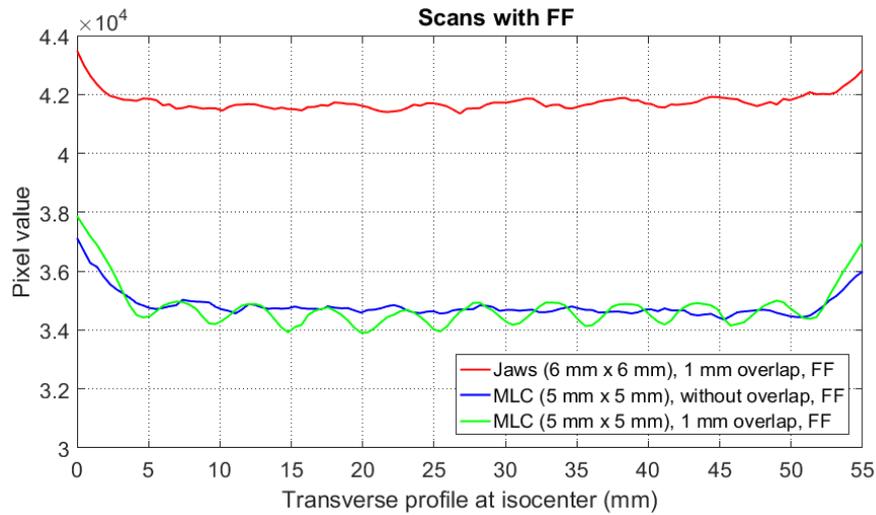


Figura 6.27: Comparação dos perfis dos varrimentos com FF: linha a vermelho – 9 feixes finos, 6 mm \times 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, recorrendo às mandíbulas; linha a azul – 9 feixes finos, 5 mm \times 5 mm ao isocentro, recorrendo ao MLC; linha a verde – 11 feixes finos, 5 mm \times 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, recorrendo ao MLC.

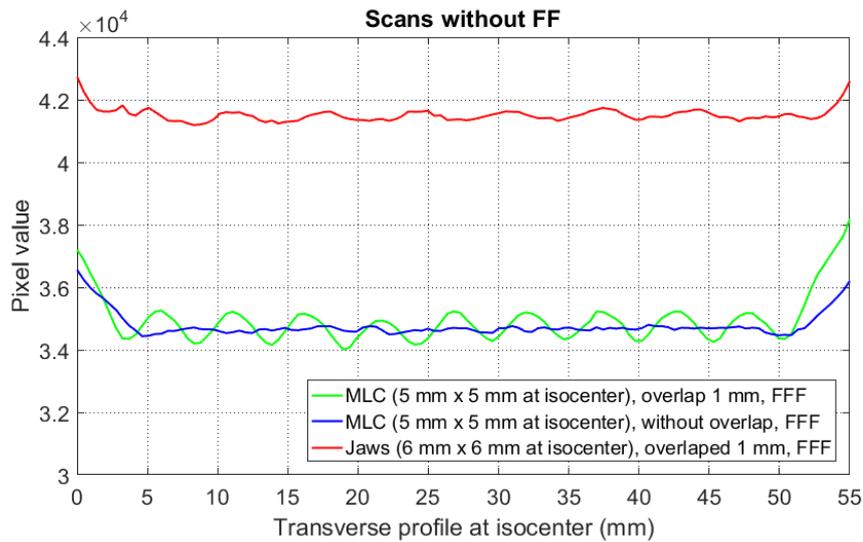


Figura 6.28: Comparação dos perfis dos varrimentos sem FF: linha a vermelho – 9 feixes finos, 6 mm \times 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, recorrendo às mandíbulas; linha a azul – 9 feixes finos, 5 mm \times 5 mm ao isocentro, recorrendo ao MLC; linha a verde – 11 feixes finos, 5 mm \times 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, recorrendo ao MLC.

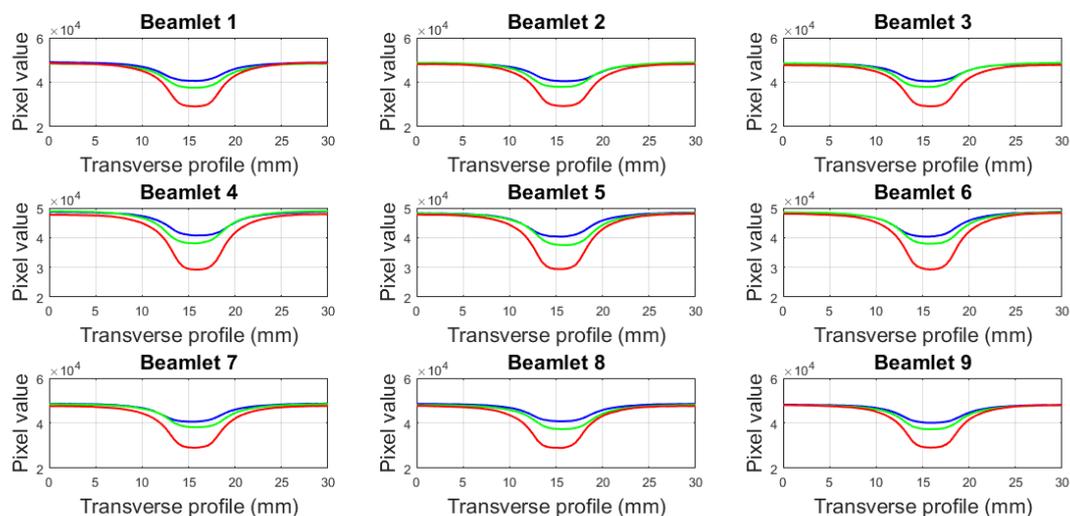


Figura 6.29: Perfis transversais às distâncias proximal, isocentro e distal para os 9 feixes finos recorrendo ao MLC do linac. Cada perfil é resultado da média de oito linhas horizontais centrais traçadas na zona irradiada. Perfis centrados pelo mínimo.

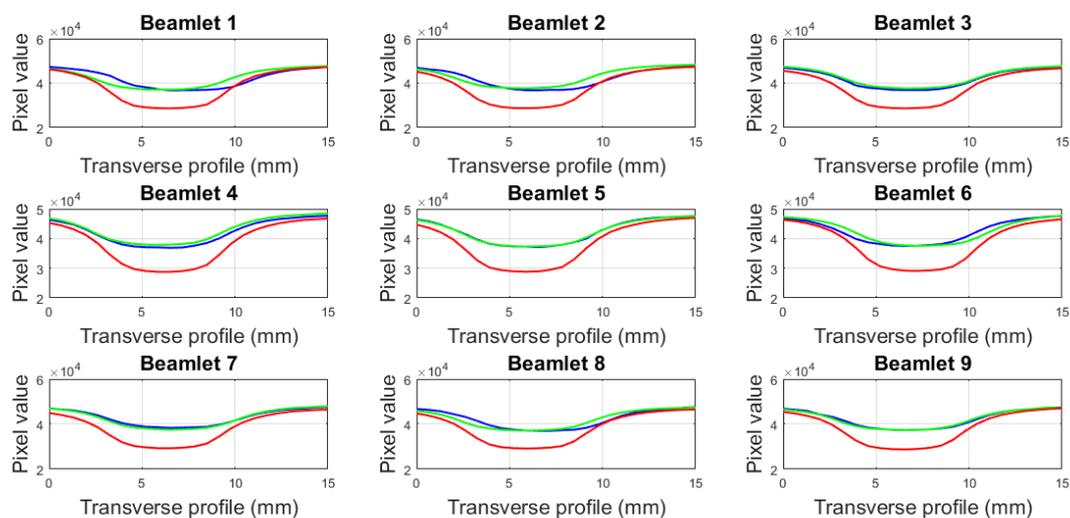


Figura 6.30: Perfis transversais às distâncias proximal, isocentro e distal para os 9 feixes finos recorrendo ao MLC do linac. Cada perfil é resultado da média de oito linhas verticais centrais traçadas na zona irradiada. Perfis centrados pelo mínimo.

6.3.8 Perfis fora da zona irradiada

Na Tabela 6.1 apresentam-se os valores máximos e mínimos de perfis relativos à zona não irradiada de cada um dos varrimentos efetuados; estes valores resultam da média de 8 linhas verticais fora da zona irradiada de cada filme.

Tabela 6.1: Dados relativos à variação fora da zona irradiada para cada varrimento.

Varrimento	Mínimo	Máximo	Diferença
3	$5,105 \times 10^4$	$5,149 \times 10^4$	438
7	$5,112 \times 10^4$	$5,154 \times 10^4$	416
5	$4,630 \times 10^4$	$4,723 \times 10^4$	930
8	$4,711 \times 10^4$	$4,772 \times 10^4$	604
6	$4,620 \times 10^4$	$4,698 \times 10^4$	778
9	$4,721 \times 10^4$	$4,794 \times 10^4$	729

Como seria de esperar, as maiores diferenças verificam-se para os varrimentos realizados recorrendo ao MLC do linac (varrimentos 5, 8, 6 e 9) devido à radiação de fuga entre as folhas do MLC. Além disso, verifica-se também que nas irradiações FFF (varrimentos 7, 8 e 9) as diferenças são menores, pois na ausência de FF há menos radiação dispersa na cabeça do linac. Conclui-se que estes resultados estão de acordo com o esperado teoricamente.

6.4 Ajuste dos perfis de varrimento

De seguida apresentam-se os gráficos dos ajustes realizados e os parâmetros resultantes que avaliam a qualidade de cada ajuste.

- **Irradiação com 9 feixes finos: 6 mm × 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com FF** (varrimento número 3)

Os coeficientes deste ajuste, com limites de confiança de 95% são:

$$a_0 = 4,169 \times 10^4, a_1 = -88,64, b_1 = 104,5, a_2 = 55,02, b_2 = -21,35, \\ a_3 = -48,26, b_3 = 43,05, a_4 = 47,67, b_4 = -0,004428, a_5 = -18,78, \\ b_5 = 19,89, a_6 = 41,27, b_6 = -4,81, a_7 = -27,44, b_7 = 43,89, a_8 = -97,1, \\ b_8 = 23,97, w = 1,758.$$

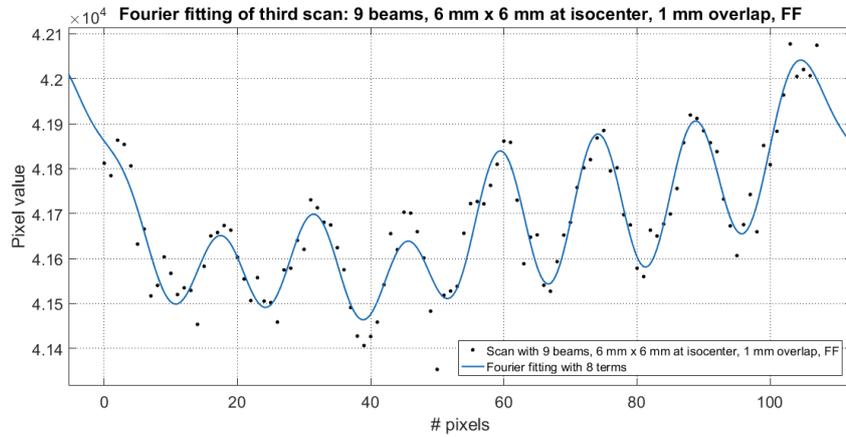


Figura 6.31: Ajuste de Fourier para o terceiro varrimento (x é normalizado pela média 53,5 e desvio padrão 31,32).

- Irradiação com 9 feixes finos: 6 mm \times 6 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, sem FF (varrimento número 7)

Os coeficientes deste ajuste, com limites de confiança de 95% são:

$$a_0 = 4,147 \times 10^4, a_1 = 5,14, b_1 = 50,55, a_2 = 6,139, b_2 = 2,732, a_3 = -22,07, \\ b_3 = -19,27, a_4 = 27,43, b_4 = 12,35, a_5 = -23,02, b_5 = -21,12, a_6 = 32,17, \\ b_6 = 16,94, a_7 = -25,54, b_7 = -10, a_8 = -124,8, b_8 = 66,36, w = 1,757.$$

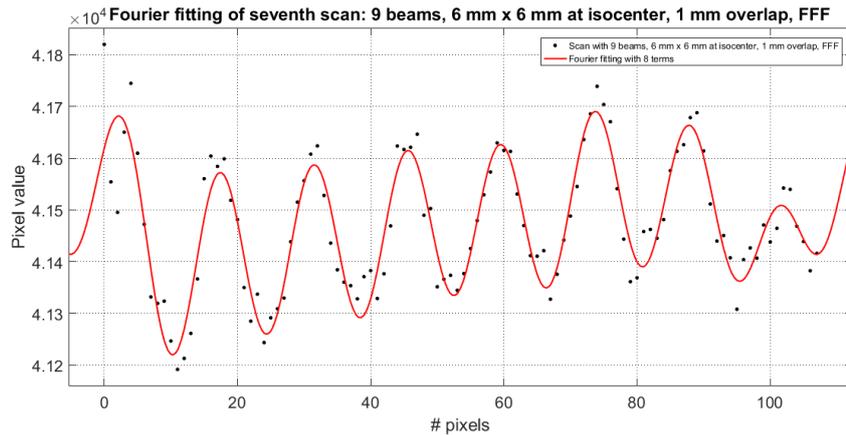


Figura 6.32: Ajuste de Fourier para o sétimo varrimento (x é normalizado pela média 53,5 e desvio padrão 31,32).

- **Irradiação com 9 feixes finos: 5 mm × 5 mm ao isocentro, com FF** (varrimento número 5)

Os coeficientes deste ajuste, com limites de confiança de 95% são:

$$\begin{aligned} a_0 &= 3,468 \times 10^4, & a_1 &= 20,03, & b_1 &= -76,39, & a_2 &= -12,88, & b_2 &= 69,92, \\ a_3 &= 11,61, & b_3 &= -32,74, & a_4 &= -14,38, & b_4 &= 37,51, & a_5 &= 41,38, \\ b_5 &= -11,37, & a_6 &= -40,97, & b_6 &= 18,59, & a_7 &= 85,47, & b_7 &= -20,03, \\ a_8 &= -3,676, & b_8 &= 30,4, & w &= 1,717. \end{aligned}$$

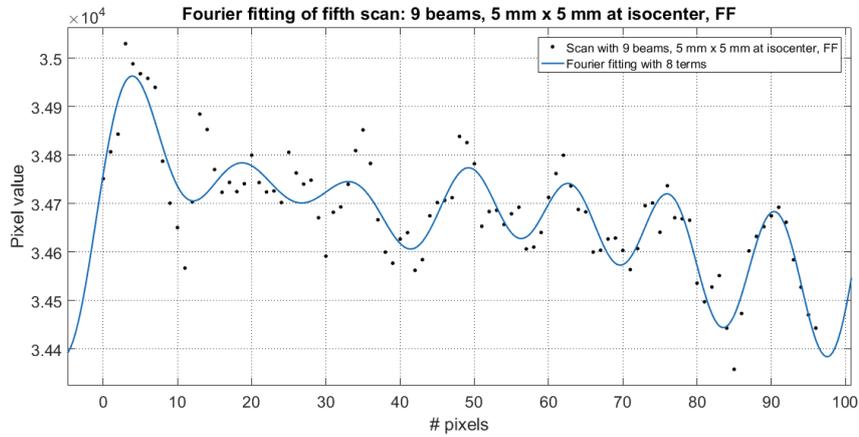


Figura 6.33: Ajuste de Fourier para o quinto varrimento (x é normalizado pela média 48 e desvio padrão 28,15).

- **Irradiação com 9 feixes finos: 5 mm × 5 mm ao isocentro, sem FF** (varrimento número 8)

Os coeficientes deste ajuste, com limites de confiança de 95% são:

$$\begin{aligned} a_0 &= 3,465 \times 10^4, & a_1 &= -25,38, & b_1 &= 3,29, & a_2 &= 13,67, & b_2 &= 27,2, & a_3 &= 9,571, \\ b_3 &= -16,23, & a_4 &= 4,449, & b_4 &= -21,33, & a_5 &= -28,89, & b_5 &= -6,141, \\ a_6 &= -24,74, & b_6 &= -7,413, & a_7 &= 5,56, & b_7 &= -2,387, & a_8 &= 20,52, \\ b_8 &= -36,48, & w &= 3,057. \end{aligned}$$

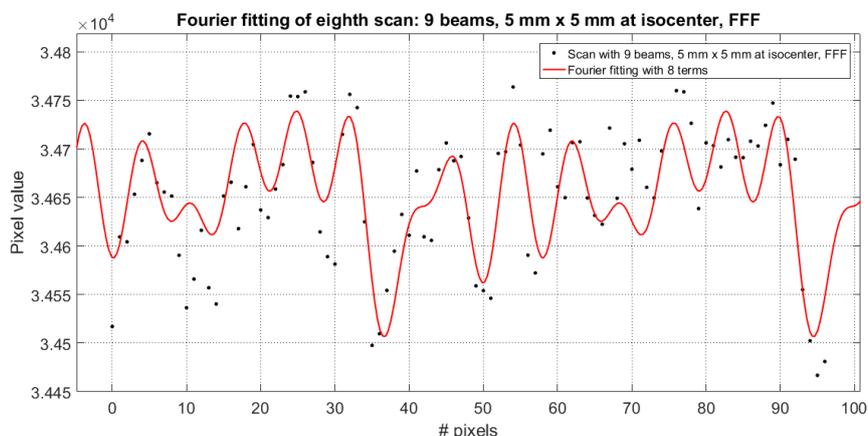


Figura 6.34: Ajuste de Fourier para o oitavo varrimento (x é normalizado pela média 48 e desvio padrão 28,15).

- **Irradiação com 11 feixes finos: 5 mm × 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com FF** (varrimento número 6)

Os coeficientes deste ajuste, com limites de confiança de 95% são:

$$\begin{aligned}
 a_0 &= 3,453 \times 10^4, & a_1 &= -73,9, & b_1 &= 116,8, & a_2 &= 56,57, & b_2 &= 47,86, \\
 a_3 &= 13,92, & b_3 &= -1,706, & a_4 &= 12,92, & b_4 &= 15,57, & a_5 &= 0,966, & b_5 &= -18,33, \\
 a_6 &= -8,416, & b_6 &= -12,08, & a_7 &= 17,43, & b_7 &= 20,09, & a_8 &= 374,2, & b_8 &= -2,174, \\
 w &= 2,095.
 \end{aligned}$$

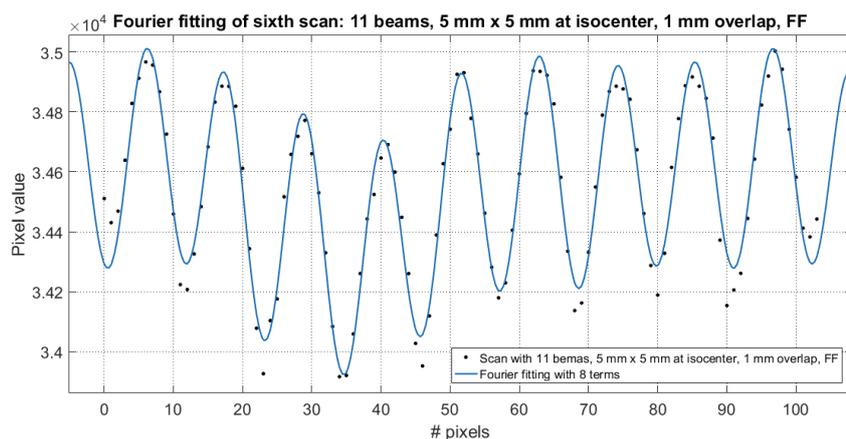


Figura 6.35: Ajuste de Fourier para o sexto varrimento (x é normalizado pela média 51,5 e desvio padrão 30,17).

- **Irradiação com 11 feixes finos: 5 mm × 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, sem FF** (varrimento número 9)

Os coeficientes deste ajuste, com limites de confiança de 95% são:

$$a_0 = 3,473 \times 10^4, a_1 = -42,89, b_1 = 83,03, a_2 = 14,54, b_2 = 46,54, \\ a_3 = 34,6, b_3 = 27,72, a_4 = 19,13, b_4 = -2,584, a_5 = 9,62, b_5 = -18,3, \\ a_6 = -8,935, b_6 = -3,962, a_7 = 3,998, b_7 = 9,72, a_8 = 458,9, b_8 = -93,37, \\ w = 2,09.$$

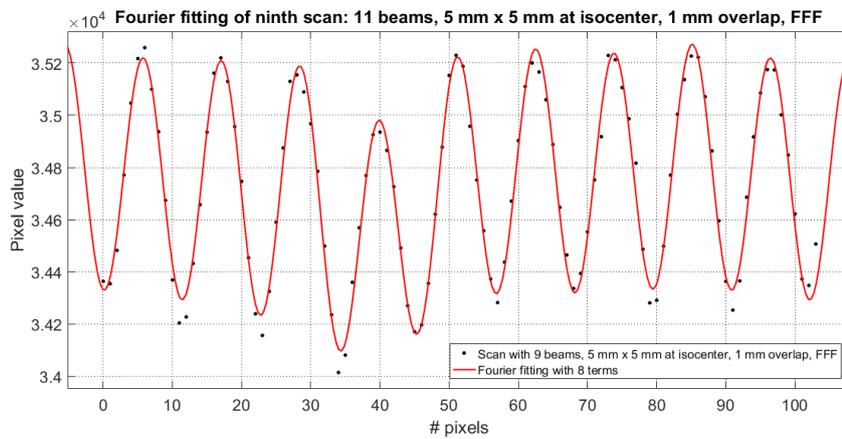


Figura 6.36: Ajuste de Fourier para o nono varrimento (x é normalizado pela média 51,5 e desvio padrão 30,17).

Os dados relativos à qualidade de cada ajuste encontram-se sumarizados na Tabela 6.2. O melhor ajuste foi conseguido para os varrimentos com 11 feixes finos: 5 mm × 5 mm ao isocentro, sobrepostos 1 mm, com e sem FF (varrimentos números 6 e 9) uma vez que, como foi referido anteriormente, são os perfis mais periódicos. De notar que estes ajustes destinar-se-iam a potenciar a predictabilidade da curva irradiada. No entanto, estes revelam-se infrutíferos uma vez que o melhor rácio vale-pico obtido se encontra na casa de 1% (Figura 6.22), o que supera a expetabilidade da variabilidade detetável através da técnica *OrthoCT* e suporta a sua exequibilidade.

Tabela 6.2: Parâmetros que avaliam a qualidade do ajuste para cada varrimento.

Varrimento	SSE	R ²	R ² -ajustado	RMSE
3	$2,315 \times 10^5$	0,906	0,888	50,720
7	$2,516 \times 10^5$	0,858	0,831	52,870
5	$2,816 \times 10^5$	0,792	0,747	59,700
8	$1,971 \times 10^5$	0,598	0,512	49,940
6	$3,723 \times 10^5$	0,958	0,950	65,790
9	$2,213 \times 10^5$	0,982	0,978	50,720

6.5 Sobreposição de feixes finos

Nesta secção apresenta-se a optimização realizada em Matlab 2016a para feixes finos de 6 mm × 6 mm, recorrendo às mandíbulas do linac, e 5 mm × 5 mm, recorrendo ao MLC.

6.5.1 Varrimento com feixes finos: 6 mm × 6 mm ao isocentro, com FF, recorrendo às mandíbulas do linac

Procedeu-se à soma de nove feixes finos (utilizou-se o perfil transversal do feixe ao isocentro determinado na secção 6.3.2 – ver gráfico da Figura 6.11) e, de modo iterativo, testaram-se várias sobreposições entre estes até se obter o melhor perfil possível com este método; este processo foi bastante difícil pois a imagem não tinha píxeis suficientes para se fazer esta manipulação adequadamente. Para este perfil (Figura 6.37), com um afastamento entre picos de 0,577 mm, o rácio pico-vale adjacentes (retirado no centro do perfil) foi de 2,37% e a variação relativa máximo-mínimo (retirada entre 2 e 5 mm) foi de 3,16%. Em comparação com o varrimento experimental correspondente (9 feixes, 6 mm × 6 mm ao isocentro, com 1 mm de sobreposição, Figura 6.15) obteve-se um resultado relativamente pior. Como possíveis causas que justifiquem não ser possível computacionalmente melhorar os resultados obtidos experimentalmente enumeram-se: baixa resolução em píxeis obtida na digitalização do filme (72 dpi), o que não permitiu um andamento

inferior a $375 \mu m$ (tamanho do píxel); feixe fino usado para fazer esta simulação corresponde a um feixe ao isocentro (central) o qual não terá um formato exatamente igual aos feixes mais periféricos usados em situação real num varrimento.

6.5.2 Varrimento com feixes finos: $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ ao isocentro, com FF, recorrendo ao MLC do linac

De modo semelhante ao referido anteriormente, fez-se a soma de nove feixes finos para que fosse possível comparar com os resultados obtidos para o varrimento correspondente (9 feixes, $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ ao isocentro, Figura 6.22). No entanto, neste caso foi possível obter experimentalmente todos os nove feixes (ver secção 6.3.7) e assim evitou-se a repetição do feixe ao isocentro para todas as posições, tendo em conta as diferenças entre feixes centrais e periféricos. De modo iterativo determinou-se a sobreposição que proporcionava o melhor perfil possível com este método (Figura 6.38); este processo revelou-se, uma vez mais, bastante difícil pois a sobreposição entre feixes adjacentes ou gerava picos exagerados ou vales muito grandes. Para este perfil o rácio pico-vale adjacentes (retirado no centro do perfil) foi de 4,05 % e a variação relativa máximo-mínimo (retirada entre 9 e 13 mm) foi de 8,69 %. Verifica-se um resultado bastante pior em comparação com o obtido com o varrimento experimental correspondente. Contudo seria de esperar que tendo os nove feixes correspondentes às várias posições do varrimento se obtivesse um resultado pelos menos da mesma ordem de grandeza ao obtido experimentalmente, o que não se verificou. Mais uma vez, como justificação para este resultado deve ter-se em conta a resolução com que o filme foi digitalizado (72 dpi), a qual foi claramente insuficiente para esta manipulação, contudo esta foi utilizada por ser a indicada pelo fabricante dos filmes. Por falta de tempo não se repetiram estas digitalizações, o que ficará como trabalho futuro pois é condição necessária para que se consigam otimizar estes varrimentos.

De salientar que ficou por testar a sobreposição de feixes de $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ e $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ ao isocentro sem FF, uma vez que não houve oportunidade de obter experimentalmente estes dados para que fosse possível a sua manipulação.

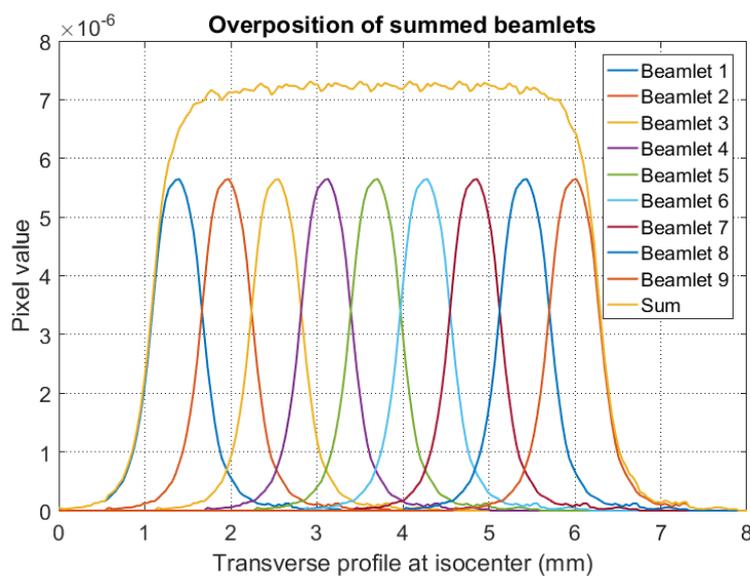


Figura 6.37: Sobreposição entre feixes finos de $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ ao isocentro, recorrendo às mandíbulas do linac. Verifica-se um rácio pico-vale máximo de 2,37%.

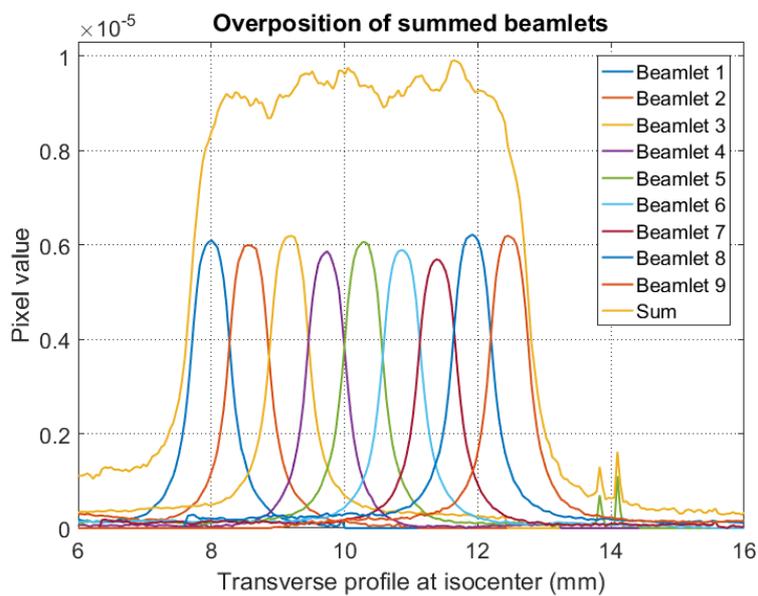


Figura 6.38: Sobreposição entre feixes finos de $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ ao isocentro, recorrendo ao MLC do linac. Verifica-se um rácio pico-vale máximo de 4,05%.

Capítulo 7

Conclusões e trabalho futuro

Os resultados de simulação obtidos até à data demonstram as potencialidades da técnica *OrthoCT* na obtenção de imagens morfológicas 3D que permitam a visualização da estrutura anatômico-morfológica do doente, do tumor e respetivas alterações sem rotação da fonte, minimizando a exposição à radiação da zona envolvente. Deste modo, caso se verifiquem erros de posicionamento ou outras alterações morfológicas é possível corrigi-los antes do tratamento ter início e, eventualmente, evitar uma sub-dosagem do tumor ou uma sobre-dosagem dos órgãos de risco ou tecidos são adjacentes.

Para a implementação prática da *OrthoCT* é necessário otimizar as dimensões do feixe de fótons a utilizar no varrimento, uma vez que o feixe deve ter uma secção eficaz de cerca $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$, o que representa um valor tipicamente inferior aos usados nos tratamentos atuais. Além disso, o perfil do varrimento deve ser: (1) o mais homogéneo possível, para que as variações possam ser associadas a alterações de dose/morfológicas; e (2) ter elevada velocidade (o que favorece os varrimentos com o MLC, em vez das mandíbulas). Foi com o objetivo de otimizar a forma como o varrimento é efetuado (ao nível do tamanho do campo e utilização das mandíbulas ou MLC do linac) que se definiram diferentes protocolos de varrimentos recorrendo às mandíbulas e ao MLC do linac. A caracterização dos perfis transversais correspondentes aos varrimentos experimentais revelou que, para um espaçamento específico entre feixes, tanto os perfis obtidos recorrendo às

mandíbulas como ao MLC são relativamente homogêneos. Contudo as mandíbulas têm três desvantagens que as tornam inviáveis para o uso em *OrthoCT*: (1) não repetibilidade no seu posicionamento, o que é um fator que poderá acrescentar variabilidade não desejada aos perfis transversais [P.J.B.M Rachinhas, 2016]; (2) uma vez que a gama dinâmica espacial destas (no linac utilizado experimentalmente) é de 50 cm na direção Y e 42 cm na direção X, não permite deslocamentos para além do isocentro superiores a estes valores [P.J.B.M Rachinhas, 2016]; e (3) o facto dos tumores terem formas complexas faz com que as mandíbulas (por si só) não consigam fazer uma colimação apropriada, pois estas são indicadas para conformar zonas quadradas/retangulares [Cherry and Duxbury, 2009], [Podgorsak, 2005]. Sendo assim o melhor perfil obtido experimentalmente foi conseguido recorrendo a colimação pelo MLC do linac, nos varrimentos com feixes finos de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ao isocentro, com e sem FF, e com um espaçamento entre feixes de 5 mm. O rácio vale-pico obtido na casa de 1% suporta alterações de variabilidade morfológica detetáveis através da técnica *OrthoCT* desta ordem de grandeza ou superiores.

Com o intuito de otimizar os varrimentos obtidos experimentalmente para os feixes de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ com MLC e $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ com as mandíbulas somaram-se computacionalmente os feixes finos individuais obtidos experimentalmente. Contudo, os resultados obtidos foram piores que os experimentais uma vez que a resolução com que os filmes respetivos aos feixes finos foram digitalizados não permitiu uma manipulação adequada dos dados. Para solucionar este problema e poder melhorar os resultados os filmes deverão ser digitalizados com melhor resolução, o que fica como trabalho futuro a esta tese.

Por último, refira-se o facto de se ter modelizado todos os perfis obtidos experimentalmente. Para esta modelização utilizou-se a ferramenta *curve fit tool* (*cftool*) do Matlab 2016a versão académica. O objetivo foi permitir obter uma função de entrada para simulações do sistema *OrthoCT* completo, i.e. uma função que tenha em conta as oscilações nos varrimentos não homogêneos.

Bibliografia

- [Agostinelli et al., 2003] Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K., et al. (2003). Geant4 – a simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods A*, 506(3):250–303.
- [Allison et al., 2006] Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., et al. (2006). Geant4 developments and applications. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 53(1):270–278.
- [ASTRO, 2012] ASTRO (2012). Fast facts about radiation therapy. Accessed: 2016-09-01, <https://www.astro.org/News-and-Media/Media-Resources/FAQs/Fast-Facts-About-Radiation-Therapy/Index.aspx>.
- [Battaglia et al., 2012] Battaglia, M. C., Simões, H., Bellini, V., et al. (2012). Orthogonal ray imaging with megavoltage beams: simulated results with an anthropomorphic phantom. In *Conf. Records 2012 IEEE Nucl. Sci. Symp. & Med. Imag. Conf. (NSS/MIC)*, pages 3854–3859.
- [Battum et al., 2008] Battum, L. J. V., Hoffmans, D., Piersma, H., et al. (2008). Accurate dosimetry with GafChromic EBT film of a 6 MV photon beam in water: what level is achievable? *Med. Phys.*, 35(2):704–716.
- [Beyzadeoglu et al., 2010] Beyzadeoglu, M., Ozyigit, G., and Ebruli, C. (2010). *Basic Radiation Oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1st edition.
- [Blackwell et al., 1998] Blackwell, C. R., Coursey, B. M., Gall, K. P., et al. (1998). Radiochromic film dosimetry. *Am. Assoc. Phys. Med., Report No. 63*, 25(63).
- [Brainlab AG, 2011] Brainlab AG (2011). Brainlab. Accessed: 2016-06-18, <https://www.brainlab.com/en/>.

- [Budapest, 2016] Budapest (2016). Electronic portal imaging devices. Budapest University of Technology and Economics. Accessed: 2016-07-19, <http://oftankonyv.reak.bme.hu/tiki-index.php?page=Electronic+Portal+Imaging+Devices>.
- [Bujold et al., 2012] Bujold, A., Craig, T., Jaffray, D., et al. (2012). Image-guided radiotherapy: Has it influenced patient outcomes? *Semin. Radiat. Oncol.*, 22(1):50–61.
- [Burnet et al., 2004] Burnet, N. G., Thomas, S. J., Burton, K. E., et al. (2004). Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*, 4(2):153–161.
- [Cancer Research UK, 2013] Cancer Research UK (2013). What is cancer? Accessed: 2016-02-02, <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer>.
- [Carreira, 2010] Carreira, P. M. C. (2010). Commissioning e optimização de um sistema de dosimetria fotográfica. Master’s thesis, Universidade Nova de Lisboa. <http://docplayer.com.br/6253175-Commissioning-e-optimizacao.html>.
- [Carvalho, 2009] Carvalho, A. L. S. (2009). Implementação de um sistema de dosimetria ”in-vivo” em radioterapia externa – aplicação no cancro da mama. Master’s thesis, Universidade do Minho. <http://hdl.handle.net/1822/10787>.
- [Cherry and Duxbury, 2009] Cherry, P. and Duxbury, A. (2009). *Practical Radiotherapy - Physics and Equipment*. Wiley-Blackwell, 2 edition.
- [Coderre, 2006] Coderre, J. (Fall 2006). Introduction to Ionization Radiation. (Accessed: 2016-02-18). License: Creative Commons BY-NC-SA, <http://ocw.mit.edu>.
- [Crespo et al., 2012] Crespo, P., Reis, J., Couceiro, M., et al. (2012). Whole-body single-bed time-of-flight RPC-PET: Simulation of axial and planar sensitivities with NEMA and anthropomorphic phantoms. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 59(3):520–529.

- [Cunha et al., 2013] Cunha, M., Pinto, M., Simões, H., et al. (2013). Dose-free monitoring of radiotherapy treatments with scattered photons: Concept and simulation study. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 60(4):3119–3126.
- [CyberKnife, 2016] CyberKnife (2016). What is the CyberKnife system? German - CyberKnife Centre. Accessed: 2016-07-19, <http://www.deutsches-cyberknife-zentrum.de/en/cyberknife/index.php>.
- [Devic, 2011] Devic, S. (2011). Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future. *Phys. Medica*, 27(3):122–134.
- [Devic et al., 2012] Devic, S., Tomic, N., Aldelaijan, S., et al. (2012). Linearization of dose-response curve of the radiochromic film dosimetry system. *Med. Phys.*, 39(8):4850–4857.
- [DGS, 2012] DGS (2012). Programa nacional para as doenças cerebrovasculares. Direção Geral de Saúde. Accessed: 2016-09-05, Online available: <https://www.ligacontracancro.pt/o-que-e-o-cancro/>.
- [Didi et al., 2015] Didi, S., Moussa, A., Yahya, T., et al. (2015). Simulation of the 6 MV Elekta synergy platform linac photon beam using Geant4 application for tomographic emission. *J Med Phys*, 40:136–143.
- [Engelsman and Bert, 2011] Engelsman, M. and Bert, C. (2011). *Precision and uncertainties in proton therapy for moving targets*. Taylor and Francis. In Paganetti, H., editor, Proton Therapy Physics.
- [Engelsman and Bert, 2012] Engelsman, M. and Bert, C. (2012). *Clinical Radiation Oncology*. Elsevier, 3 edition.
- [Farzard, 2012] Farzard, P. R. (2012). Improvement of EPID-based techniques for dosimetry and investigation of linac mechanical performance in advanced radiotherapy. Master’s thesis, University of Newcastle. <http://hdl.handle.net/1959.13/935753>.

- [Ferlay et al., 2013] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., et al. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 23/07/2016.
- [Georg et al., 2011] Georg, D., Knöös, T., and McClean, B. (2011). Current status and future perspective of flattening filter free photon beams. *Med. Phys.*, 38(3):1280–1293.
- [Ghithan et al., 2015] Ghithan, S., Crespo, P., do Carmo, S., et al. (2015). Development of a PET cyclotron based irradiation setup for proton radiobiology. *JINST*, 10(02):P02010.
- [Ghithan, 2014] Ghithan, S. H. (2014). *Development of a PET cyclotron based irradiation setup for proton radiobiology*. PhD thesis, University of Coimbra. Online available: <http://hdl.handle.net/10316/26977>.
- [González et al., 2004] González, A., Castro, I., and Martínez, J. (2004). A procedure to determine the radiation isocenter size in a linear accelerator. *Med. Phys.*, 31(6):1489–1493.
- [Gonzalez-Lopez et al., 2015] Gonzalez-Lopez, A., Lago-Martin, J. D., and Vera-Sanchez, J. A. (2015). Small fields measurements with radiochromic films. *J. Med. Phys.*, 40(2).
- [Grégoire and Mackie, 2011] Grégoire, V. and Mackie, T. R. (2011). State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer/Radiotherapie*, 15(83):555–559.
- [Guerreiro, 2009] Guerreiro, F. B. F. (2009). Calibration of MR-Images for accurate dose calculations. Master’s thesis, Universidade de Lisboa. <http://hdl.handle.net/10451/20395>.
- [Hendee, 2002] Hendee, W. R. (2002). *Medical Imaging Physics*. JOHN WILEY & SONS INC. 4th edition.

- [Hrbacek et al., 2011] Hrbacek, J., Lang, S., and Klöck, S. (2011). Commissioning of photon beams of a flattening filter-free linear accelerator and the accuracy of beam modeling using an anisotropic analytical algorithm. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 80(4):1228–1237.
- [ICRU, 2016] ICRU (2016). Journal of ICRU. Accessed: 2016-02-05, <http://jicru.oxfordjournals.org/content/4/1/25.short>.
- [Infusino, 2015] Infusino, E. (2015). Clinical utility of RapidArc radiotherapy technology. *Cancer Manag. Res.*, 7:345–356.
- [ISP, 2016] ISP (2016). Gafchromic EBT2 film for a contemporary RT environment. Accessed: 2016-04-03, <http://gafchromic.com/>.
- [Jaffray, 2012] Jaffray, D. A. (2012). Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 9:688–699.
- [Klement and Champ, 2004] Klement, R. J. and Champ, C. E. (2004). Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: Exploiting the five R’s through dietary manipulation. *Cancer and Metastasis Rev.*, 33(1):217–229.
- [Leo, 1987] Leo, W. R. (1987). *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*. Springer-Verlag.
- [LPCC, 2015] LPCC (2015). Liga Portuguesa Contra o Cancro. Accessed: 2016-02-02, <https://www.ligacontracancro.pt/>.
- [Martišíková et al., 2008] Martišíková, M., Ackermann, B., and Jäkel, O. (2008). Analysis of uncertainties in Gafchromic EBT film dosimetry of photon beams. *Phys. Med. Biol.*, 53(24):7013.
- [Mayles et al., 2007] Mayles, P., Nahum, A., and Rosenwald, J. (2007). *Handbook of radiotherapy physics - Theory and Practice*. Taylor & Francis Group, LLC, 1st edition.
- [Metcalf et al., 2007] Metcalfe, P., Kron, T., and Hoban, P. (2007). *The Physics of Radiotherapy X-Rays and Electrons*. Madison: Medical Physics Publishing.

- [Ministério da Saúde, 2007] Ministério da Saúde (2007). Plano nacional de prevenção e controlo das doenças oncológicas 2007/2010. Accessed: 2016-09-01, <http://www.portaldasaude.pt>.
- [MPSi, 2015] MPSi (2015). TrueBeam 2335 - commissioning assistance report. MPSi Medical Physics Services Intl Ltd, Cork, Ireland.
- [Murphy et al., 2007] Murphy, M. J., Balter, J., Balter, S., et al. (2007). The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75. *American Association of Physicists in Medicine*.
- [National Cancer Institute, 2016] National Cancer Institute (2016). Curative radiation therapy. Accessed: 2016-02-02, <http://training.seer.cancer.gov/treatment/radiation/therapy.html>.
- [Ogden, 2016] Ogden (2016). How tomotherapy works. Ogden Regional Medical Center. Accessed: 2016-08-04, <http://ogdenregional.com/service/how-tomotherapy-works>.
- [Panet-Raymond et al., 2012] Panet-Raymond, V., Ansbacher, W., Zavgorodni, S., et al. (2012). Coplanar versus noncoplanar intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) treatment planning for fronto-temporal high-grade glioma. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 13(4).
- [P.J.B.M Rachinhas, 2016] P.J.B.M Rachinhas (2016). Comunicação pessoal. CHUC, E.P.E. Coimbra.
- [Podgorsak, 2005] Podgorsak, E. (2005). *Radiation Oncology Physics: a Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- [Radiotherapy Physics, 2016] Radiotherapy Physics (2016). ICRU50 and ICRU62. Accessed: 2016-02-05, <http://www.radiotherapyphysics.com/RadiotherapyPhysics/Pathway>.

- [Reinhardt et al., 2012] Reinhardt, S., Hillbrand, M., Wilkens, J. J., et al. (2012). Comparison of Gafchromic EBT2 and EBT3 films for clinical photon and proton beams. *Med. Phys.*, 39(2):2093–2115.
- [Seco et al., 2014] Seco, J., Clasié, B., and Partridge, M. (2014). Review on the characteristics of radiation detectors for dosimetry and imaging. *Phys. Med. Biol.*, 59(20):R303–R347.
- [Segars, 2001] Segars, W. P. (2001). *Development of a new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom*. PhD thesis, University of North Carolina.
- [Sharma, 2011] Sharma, S. D. (2011). Unflattened photon beams from the standard flattening filter free accelerators for radiotherapy: advantages, limitations and challenges. *J. Med. Phys.*, 36(3):123–125.
- [Sim et al., 2013] Sim, G. S., Wong, J. H. D., and Ng, K. H. (2013). The use of radiochromic EBT2 film for the quality assurance and dosimetric verification of 3D conformal radiotherapy using Microtek ScanMaker 9800XL flatbed scanner. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 14(4):85–95.
- [Simões, 2012] Simões, A. R. L. (2012). IGRT com CBCT: o impacto na precisão em radioterapia. Master’s thesis, Instituto Politécnico de Lisboa – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. <http://hdl.handle.net/10400.21/2317>.
- [Simões, 2014] Simões, H. (2014). Demonstração de um dispositivo de imagiologia por raios ortogonais para apoio à radioterapia externa de fotões. Projeto de tese, submetido à Universidade de Coimbra.
- [Simões et al., 2012] Simões, H., Battaglia, M. C., Capela, M., et al. (2012). Rotation-free computed tomography with orthogonal ray imaging: First millimetric experimental results. In *Conf. Records 2012 IEEE Nucl. Sci. Symp. & Med. Imag. Conf. (NSS/MIC)*, pages 3605–3612.
- [Simões et al., 2013a] Simões, H., Capela, M., Crespo, P., et al. (2013a). Orthogonal ray imaging: from dose monitoring in external beam therapy to low-dose

morphologic imaging with scanned megavoltage X-rays. *Conf. Proteção Radiológica na Saúde*.

[Simões and Crespo, 2016a] Simões, H. and Crespo, P. (2016a). Monitoring tumor head irradiation with OrthoCT (Orthogonal Ray Imaging): a full system simulation study. *In Conf. Records 2016 IEEE Nucl. Sci. Symp. & Med. Imag. Conf. (NSS/MIC)*. Strasbourg. In press.

[Simões and Crespo, 2016b] Simões, H. and Crespo, P. (2016b). Monitoring tumor lung irradiation with OrthoCT (Orthogonal Ray Imaging): a full system simulation study. *In Conf. Records 2016 IEEE Nucl. Sci. Symp. & Med. Imag. Conf. (NSS/MIC)*. Strasbourg. In press.

[Simões et al., 2013b] Simões, H., Cunha, M., Pinto, M., et al. (2013b). Dose-free monitoring of radiotherapy treatments with scattered photons: First experimental results at a 6-MV linac. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 60(4):3110–3118.

[Souza, 2014] Souza, L. C. (2014). Interação entre caseína micelar e nanoblendas de polidiacetileno/copolímeros triblocos. Master's thesis, Universidade Federal de Viçosa. <http://repositorio.ufv.br/handle/123456789/2944>.

[The MathWorks, 2016] The MathWorks, I. (2016). Evaluating goodness of fit. Accessed: 2016-08-01, <http://www.mathworks.com/help/releases/R2016a/curvefit/index.html>.

[Thomas, 1994] Thomas, S. J. (1994). Factors affecting penumbral shape and 3D dose distributions in stereotactic radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 39(4):761.

[UCLA, 2016] UCLA (2016). Stereotactic radiosurgery (SRS). Accessed: 2016-08-05, <http://radonc.ucla.edu/stereotactic-radiosurgery>.

[Underwood, 2013] Underwood, R. J. (2013). *tSmall field dose calibrations with gafchromic film*. PhD thesis, Georgia Institute of Technology. <http://hdl.handle.net/1853/47675>.

- [Varian Medical Systems, Inc., 2016] Varian Medical Systems, Inc. (2016). Accessed: 2016-07-19, <https://www.varian.com/>.
- [Verhaegen and Seuntjens, 2003] Verhaegen, F. and Seuntjens, J. (2003). Monte Carlo modelling of external radiotherapy photons beams. *Phys. Med. Biol.*, 48(21):R107–R164.
- [Xiao et al., 2015] Xiao, Y., Kry, S. F., Popple, R., et al. (2015). Flattening filter-free accelerators: A report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 16(3):12–29.