

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
CAMPUS DE BOTUCATU

Carla Daruich de Souza

**Braquiterapia com sementes
de iodo-125: manufatura e tratamento**

Botucatu – SP

2009

Carla Daruich de Souza

**Braquiterapia com sementes
de iodo-125: manufatura e tratamento**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado no
Instituto de Biociências,
Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu,
para obtenção do título de
Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Dr^a Maria Elisa Chuery Martins Rostelato

Botucatu – SP

2009

Souza, Carla Daruich de.

Braquiterapia com sementes de iodo-125: manufatura e tratamento /
Carla Daruich de Souza. - Botucatu [s.n], 2009.

Trabalho de conclusão (bacharelado – Física médica) –
Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu,
2009

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Elisa Chuery Martins Rostelato

1. Radioterapia - Braquiterapia 2. Tumor - Tratamento 3. Física
Médica

Palavras Chave: Radioterapia; Braquiterapia; Sementes de iodo-125;
Câncer de Próstata;

Para Emerson, Janete, Caio (kblo),
Ana (Nena), Alfredo, Iolanda e Sebastião

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Maria Elisa Chuery Martins Rostelato por ter me ajudado a concretizar minha idéia. Agradeço por ter me recebido com muito carinho e paciência.

Aos meus pais Emerson e Janete e meu irmão Caio por aturarem meus arroubos durante os 4 anos de faculdade. Agradeço pelo apoio e compreensão.

Ao Prof. Dr. João Alberto Osso pela inspiração. Agradeço pela paciência em responder minhas perguntas.

À todos os amigos que fiz na Divisão de Tecnologia das Radiações / IPEN, Renata, João T., Michel, Vitor, Robson, Mara, Gabriel, Letícia, Érica, Eduardo, Samir, Anselmo, João M., Wladimir Lepki e, especialmente, ao Dr. Carlos Zeituni pela correção desse trabalho e participação da banca.

À todos os amigos que fiz na Divisão de Radiofarmácia / IPEN, Jair Menegatti, Eduardo Gerulis, Kátia, Paula, Tânia, Fabíola, Bárbara, Renata, Graciela, Patrícia, Neli e Nestor pela amizade.

Aos amigos que fiz no Hospital A.C. Camargo: Dayanne, Bernardo, Amaral, Fábio, Lucas, Leandro, Karina, Petrus, Cássio, Rogério, Homero, Roberto, Alessandra, Cristina, Allan e Dr. João Vitor Salvajoli.

Aos meus amigos: Ana Paula, Marcos, Aline, Fernanda (Papa), Denise (Kimi), Viviane (Frangote), Felipe (Bananão), Fátima, Larissinha, Carlinhos, Edson e Daniela Caldana, pelo suporte emocional e de amizade.

À Maria Beatriz de Carvalho Ewald (Tiiiiii) pelo carinho e companheirismo.

Aos meus colegas da III Turma de Física Médica, principalmente Juliana (Azulão), Nayara (Satulina), Ana Carolina (Prófinha), Pedro (Xú), Liliane (Muriçoca), Camila (Mangá), Danilo (Bibolino), David (Ermito), Lícia (Trícia), Daniela (Vale), Zhu (Bibelô) e Vander (Dimerda).

Aos colegas da Associação Botucatuense, principalmente Marcão, Dila, Daniela, Almira e à todos os amigos do spinning e da musculação.

Aos colegas da Liga do Câncer, principalmente Jumara (Bimbada), Rafael (Ziclete), Eduardo (Testa), Aline (He-man), Elisa (Kiku) e Carlos (Assolan) por me tolerarem durante três anos.

Aos amigos do Coral da UNESP, principalmente Irandi, Bárbara (Guria) e Raíssa (Embu).

Aos professores, Prof. Dr. Paulo Mancera, Prof. Dr. Roberto Morato, Prof. Dr. Wladimir Costa, Prof. Dr. Ney Lemke, Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza, Prof. Dr. Ivan Guerrini, Prof. Dr. José Ricardo Miranda, Prof^a. Dr^a. Cláudia Pelizzon e Prof^a. Dr^a. Beatriz Griva.

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Fernandes pelas aulas que sempre me inspiraram.

Ao Prof. Dr. Marcos Rezende pelo respeito e amizade.

Ao Dr. Batista Oliveira pela supervisão de estágio.

À equipe de proteção radiológica do CTR: Stan, Laércio e Kátia.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear pela oportunidade.

"CADA PESSOA DEVE TRABALHAR PARA
O SEU APERFEIÇOAMENTO E, AO MESMO TEMPO,
PARTICIPAR DA RESPONSABILIDADE
COLETIVA POR TODA HUMANIDADE "

(Marie Curie)

RESUMO

De acordo com o INCA – Instituto Nacional do Câncer, o Brasil terá em 2009 466.730 novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, (à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma), para o sexo masculino serão os cânceres de próstata e de pulmão. A Braquiterapia com fontes de iodo-125 é uma importante forma de tratamento do câncer de próstata. A técnica de implante de semente de iodo-125 utiliza cerca de 100 unidades que são importadas, inviabilizando o tratamento público em larga escala. Por essa razão, uma equipe multidisciplinar foi criada no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Centro de Tecnologia das Radiações (IPEN –CTR / SP) para desenvolver uma fonte de iodo-125 nacional e implantar instalação para produção local. A manufatura das sementes no Brasil possibilitará diminuir o custo do tratamento e viabilizá-lo para mais pacientes.

Os objetivos desse trabalho são observar os métodos para fabricação das fontes de iodo-125 desenvolvidas no Brasil e apresentar um exemplo de tratamento, acompanhado no Hospital A.C. Camargo.

O iodo-125 é adsorvido em um fio de prata que é acondicionado numa cápsula de titânio. A selagem é feita por um processo de soldagem a plasma. A semente passa por testes de estanqueidade para garantir que não haja vazamento. O resultado é um produto de alta qualidade e mais barato.

A técnica de implante de sementes é um procedimento rápido e seguro. O físico pré-planeja o caso para estipular a quantidade de sementes que serão usadas. No momento do implante o físico replaneja o procedimento devido as mudanças de volume nos órgãos. Isso garante a correta distribuição da dose no alvo. Além disso, a baixa energia do iodo-125 faz com que a radiação seja absorvida apenas no volume de interesse, poupando tecidos sadios como a uretra e o reto.

Palavras Chave: Radioterapia; Braquiterapia; Sementes de iodo-125; Câncer de Próstata;

ABSTRACT

According to the National Institute of Cancer – INCA, 466.730 new cancer cases will occur in Brazil in 2009. Prostate and Lung cancer in man are the most incident types (in exception of the non-melanoma cancer). The brachytherapy with 125-iodine sources is an important method of prostate cancer treatment. The implant with iodine-125 seeds uses approximately 100 seeds that are imported impossibilitating the treatment in large scale. For this reason, a multidisciplinary group was created at the Energetic and Nuclear Research Institute – Radiation Technology Center (IPEN –CTR / SP) to develop a national 125-iodine source and established a facility for local production. The seeds manufacture in Brazil will diminish the cost of treatment and prostate brachytherapy will be offered to more patients.

This work aim is to observe and discuss the methods used in seeds manufacture there are being developed in Brazil and to present an prostate cancer case folloied in A.C. Camargo Hospital.

The 125-iodine is adsorbed in an silver wire, then deposited at titanium coat. The weld is made by an process of plasm sealing. The seeds goes through several test to guarantee that there is no leakage. The result is an high quality and cheaper product.

The implant tecnique is an fast and save procedure. The medical physicst preplan the case to stipulate the quantity of seeds there will be used. At the dat of the implant the medical physicst replan the procedure due to changes of volume in the organ. That assure the correct dose distribution in the target. Besides, the 125-iodine low energy is absorbed at the volume of interest saving sourrounding healthy tissues such as the rectum and the urethra.

Key Words: Radiotherapy; Brachytherapy; 125-iodine souces; Prostate Cancer.

SUMÁRIO

Resumo	7
Abstract	8
Sumário	9
1. Introdução	10
1.1 O câncer	10
1.2 Realidade no Brasil	10
1.3 A braquiterapia	12
1.4 Fontes Usadas em Braquiterapia	13
1.5 A braquiterapia na próstata	14
1.6 O iodo-125	15
1.6 Tópicos Utilizados	16
1.6.1 Atividade e Meia Vida	16
1.6.2 Dose Absorvida, D	17
1.6.3 Curvas de Isodose	17
1.6.4 Detectores de Radiação	18
2. Objetivos	20
3. Revisão Bibliográfica	21
3.1 A História da Radioatividade	21
3.2 A História da Braquiterapia	21
3.3 O estado da arte das sementes de iodo-125	23
3.4 A Produção de Fontes no Brasil	25
3.5 Hospital A.C. Camargo	25
4. Metodologia e Procedimento Experimental	27
4.1 Manufatura	27
4.2 O tratamento	31
5. Resultados e Discussão	38
5.1 Manufatura	38
5.2 Tratamento	39
6. Conclusão	42
Referências Bibliográficas	43

1. INTRODUÇÃO

1.1 O câncer

A palavra câncer tem origem no latim, cujo significado é caranguejo. As células doentes atacam e se infiltram nas células saudáveis como se fossem os tentáculos de um caranguejo ^{[01][02]}.

O câncer tem um período de evolução longo, podendo levar anos para evoluir até ser descoberto. Foram identificados mais de cem tipos desta doença, sendo que a maioria, quando detectada em estágio inicial, tem cura ^{[01][03]}.

Os tumores aparecem no organismo devido ao crescimento descontrolado de células, em função de problemas nos genes. A causa dessa mutação pode ter três origens: genes que corrompem a seqüência do DNA; radiações que quebram os cromossomos e alguns vírus que introduzem nas células DNAs estranhos ^{[01][02]}.

Dividindo-se rapidamente, as células que formam o câncer tendem a ser agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas (acúmulo de células cancerosas). Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. A velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (metástases) são outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si ^[03].

1.2 Realidade no Brasil

Os tumores malignos são responsáveis por alta taxa de óbitos em toda a população mundial. No ano de 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões. Os tipos de câncer com maior mortalidade foram: pulmão (1,3 milhão); estômago (cerca de 1 milhão); fígado (662 mil); cólon (655 mil); e, mama (502 mil) ^[04].

No Brasil, no ano de 1995, a frequência de óbitos por câncer foi de 12,4%. É um patamar intermediário entre os países desenvolvidos e os subdesenvolvidos. Estudos demográficos apontam um aumento de idosos no Brasil para os próximos anos. Conseqüentemente, um aumento no número de mortalidade por câncer, exigindo, assim, uma política mais atuante na prevenção ^[01].

O estudo da doença no Brasil iniciou-se em 1934 com a criação da Sociedade Brasileira de Cancerologia. Em 1953 foi fundado o Hospital Antonio Cândido de Camargo, focado no tratamento de pessoas com câncer. Desde então vários hospitais dedicados à oncologia surgiram em todo o país. Criaram-se os Registros Nacionais do Câncer, que realizam estudos epidemiológicos em âmbito regional e

nacional, fornecendo dados cada vez mais precisos sobre a situação e a necessidade de cada estado ^[01].

As estimativas para o ano de 2009, apontam que ocorrerão 466.730 novos casos de câncer no Brasil. Os tipos mais incidentes, a exemplo do que ocorre no resto do mundo (exceto o câncer de pele do tipo não melanoma) serão no sexo masculino os cânceres de próstata e de pulmão e os cânceres de mama e de colo do útero, no sexo feminino ^[04].

As regiões Sul e Sudeste, de uma maneira geral, apresentam as maiores taxas, enquanto que as regiões Norte e Nordeste mostram as menores. As taxas da região Centro-Oeste apresentam padrão intermediário. A Tabela 01 apresenta a estimativa de Câncer do INCA- Instituto Nacional do Câncer ^[04].

Tabela 01: Estimativas para o ano de 2009 em homens e mulheres.

Tipo de neoplasia maligna	Estimativa dos Casos Novos	
	Casos Homens	Casos Mulheres
Próstata	49.530	-
Mama Feminina	-	49.400
Colo do Útero	-	18.680
Traquéia, Brônquio e Pulmão	17.810	9.460
Estômago	14.080	7.720
Cólon e Reto	12.490	14.500
Cavidade Oral	10.380	3.780
Esôfago	7.900	2.650
Leucemias	5.220	4.320
Pele Melanoma	2.950	2.970
Outras Localizações	55.610	62.270
Subtotal	175.970	175.750
Pele não Melanoma	55.890	59.120
Todas as Neoplasias	231.860	234.870

Fonte: INCA [04]

Em 2008 / 2009 estima-se cerca de 49 mil casos de câncer de próstata, uma doença que, se descoberta prematuramente, pode ser tratada com braquiterapia de fontes de iodo-125. Em um tratamento usa-se cerca de 100 unidades de sementes. Elas são importadas com o preço mínimo de US\$ 26,00 a unidade, inviabilizando o tratamento público em larga escala ^{[04][05]}.

Uma equipe multidisciplinar foi criada no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Centro de Tecnologia das Radiações (IPEN –CTR / SP) para desenvolver uma fonte de iodo-125 nacional e implantar uma instalação para produção local. A manufatura das sementes no Brasil possibilitará baixar o custo do tratamento e viabilizá-lo para mais pacientes.

1.3 A braquiterapia

A braquiterapia, também conhecida como curieterapia ou endocurieterapia, é a modalidade da radioterapia em que a fonte de radiação fica em contato ou dentro do paciente. A dose é liberada continuamente, durante um curto período de tempo (implantes temporários) ou durante todo o decaimento da fonte (implantes permanentes)^{[06] [07]}.

Existem diversos tipos de braquiterapia realizados com fontes radioativas de diferentes isótopos e atividades. São usadas para tratar câncer e outras doenças como, por exemplo, pterígeo e quelóide. Estas fontes são em geral acondicionadas em cápsulas de metal cujas dimensões variam de alguns milímetros a poucos centímetros^[07].

As fontes de braquiterapia podem ser classificadas das seguintes formas:

1. Quanto à localização da fonte

- Intracavitária: as fontes são posicionadas próximas ao alvo, dentro de uma cavidade. O procedimento é de caráter temporário;
- Intersticial: as fontes são posicionadas dentro do alvo, em contato com o tecido. O procedimento é de caráter temporário ou permanente;
- Superficial: as fontes são posicionadas na superfície da pele. O procedimento é de caráter temporário;
- Intraoperatória: as fontes são posicionadas diretamente no alvo durante a cirurgia. O procedimento é de caráter temporário^{[06] [07]}.

2. Quanto à atividade da fonte

- LDR “*low dose rate*” (do inglês, baixa taxa de dose): taxa de dose entre 0,4-2Gy/h;
- MDR “*medium dose rate*” (do inglês, média taxa de dose): taxa de dose entre 2-12Gy/h;
- HDR “*high dose rate*” (do inglês, alta taxa de dose): taxa de dose entre >12Gy/h^[06].

3. Quanto a forma de carregamento da fonte (*loading*)

- “*hot loading*” (do inglês, carregamento quente): o aplicador é carregado antes do procedimento manualmente ou por uma máquina;
- “*afterloading*” (do inglês, carregamento após): o aplicador é primeiro posicionado no alvo e depois é carregado manualmente ou por uma máquina^[06].

4. Quanto ao tipo de radiação

- Radiação γ , X : Usada em braquiterapia para o tratamento do câncer;

- Radiação β – betaterapia: Placas que emitem radiação beta, de baixa penetração, usada no pós-operatório para a prevenção do pterígio e do quelóide, evitando recidivas ^[07].

5. Quanto ao tipo de fonte

- Selada: A fonte selada é um material radioativo solidamente incorporado em matéria sólida inativa ou contido em cápsula inativa hermeticamente fechada, de tal forma que não se disperse em condições normais de uso ou quando submetida a ensaios específicos (impacto, percussão, flexão, térmico);
 - Não selada: As fontes não seladas não possuem cápsula protetora ou possuem partes não protegidas ^[08].

Vários aspectos devem ser considerados na braquiterapia. A dosimetria deve estar dentro dos limites aceitáveis, o sistema de planejamento é extremamente sensível ao posicionamento e a fonte deve estar devidamente calibrada ^[06].

Se comparada com a radioterapia externa (teleterapia), a braquiterapia possui a vantagem da liberação de dose localizada no volume alvo, poupando tecidos saudáveis. Porém, para se ter sucesso no tratamento, o alvo deve ser pequeno e bem definido ^[06].

1.4 Fontes Usadas em Braquiterapia

Para que um determinado elemento possa ser usado em braquiterapia, ele deve ter as seguintes características:

- ENERGIA: adequada ao tratamento para minimizar o efeito fotoelétrico no osso e diminuir o espalhamento, resultando na utilização de energias suficientemente altas. A energia deve ser apropriada para minimizar as necessidades de proteção radiológica;
- MEIA-VIDA: deve ter valor determinado de forma a evitar grandes correções por decaimento durante o tratamento;
- BLINDAGEM: as partículas carregadas devem ser inexistentes ou barradas;
- PRODUTO DA DESINTEGRAÇÃO: não deve ser gasoso;
- ATIVIDADE: deve ter alta atividade específica;
- FORMA: o material não deve estar na forma de pó e nem ser tóxico. Deve ser insolúvel e moldável para os mais variáveis tipos de tratamento ^[05].

A Tabela 02 mostra a energia, a forma da fonte e a meia-vida de algumas fontes usadas.

Tabela 02: Características de radionuclídeos utilizados em Braquiterapia

Radionuclídeo	Energia (MeV)	Meia-vida	Forma da fonte
Pd-103	0,021	17 dias	Sementes
I-125	0,028	59,6 dias	Sementes
Ir-192	0,29	74 dias	Fios e sementes
Cs-137	0,66	30 anos	Tubos e agulhas
Ra-226	0,2 a 2,2	1622 anos	Tubos e agulhas

Fonte: C.B.Saw, 2002 [09].

1.5 A braquiterapia na próstata

A próstata é uma glândula do tamanho de uma bola de golfe onde se forma e armazena um fluido viscoso que dá mobilidade aos espermatozoides, fazendo parte do sêmen. A escolha do tipo de tratamento deve considerar o estadiamento da doença, a idade e a saúde do paciente. A opção mais radical é a prostatectomia, ou seja, a retirada da próstata e tecidos vizinhos. A incontinência urinária e impotência sexual são significativas nesse processo. Outra opção é a terapia com radiação sendo ela propiciada por pequenas fontes radioativas ou por irradiadores externos. Na braquiterapia, as fontes são injetadas diretamente na próstata com a ajuda de uma fina agulha através da pele, entre o reto e o escroto ^[10]. A técnica exige, em geral, uma única aplicação de 80 a 120 sementes por paciente. A localização da próstata é mostrada na Figura 01.

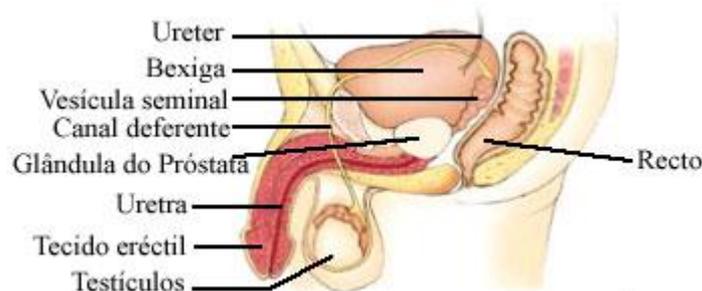


Figura 01: Localização da próstata

[<http://www.lab-lamartine.pt/2007/prostata.html>]

As vantagens desse tipo de tratamento são:

- menor incidência de efeitos colaterais como impotência e incontinência urinária comparada aos tratamentos convencionais;
- o paciente pode retornar a atividade normal dentro de um a três dias
- os implantes são pouco invasivos, classificados como não-cirúrgico^[10].

A desvantagem é que o tratamento só é indicado para pacientes com cânceres pequenos e de crescimento lento ou como complemento de cirurgia, teleterapia ou quimioterapia.

Algumas precauções devem ser tomadas após o implante:

- Durante três meses após a data do implante, o paciente deve tentar manter uma distância mínima de cerca de 1 (um) metro de qualquer mulher grávida ou criança.
- Não deve pegar ao colo crianças com menos de 13 anos por mais do que 5 minutos por dia, durante seis meses após a data do implante.
- Não ter relações sexuais durante o primeiro mês após o implante. Deve-se utilizar preservativo por seis meses ^[40].

A técnica do Implante Transperineal de Sementes Radioativas guiado pelo Ultra-som é, sem dúvida, a técnica mais utilizada para tratamento de tumores localizados na próstata ou como complemento de cirurgia, teleterapia ou quimioterapia.

As fontes radioativas utilizadas são o iodo-125 e o paládio-103 em forma de sementes. Eles conferem algumas das principais características deste tratamento ^{[01][39]}.

- ambos possuem baixa energia média, resultando em curta penetração da radiação por eles emitida e, conseqüentemente, a necessidade de medidas de radioproteção, como o isolamento do paciente, são diminuídas;
- a meia-vida difere os dois radioisótopos. O iodo-125 leva 4 meses para liberar 80% da dose, enquanto o paládio-103 leva um pouco mais de 1 mês. Esta diferença sugere que o paládio-103 seria mais adequado nos tumores com alto índice de proliferação, beneficiando-se da liberação rápida da dose e evitando a repopulação tumoral ^[39].

1.6 O iodo-125

O processo de produção de radionuclídeos em reatores nucleares é baseado na captura de nêutrons térmicos (ou seja, nêutrons com energia cinética baixa, da ordem de 0025 eV) por átomos de um dado elemento ^[08]. O iodo – 125 é produzido num reator nuclear a partir do xenônio-124. Ele decai por captura eletrônica e conversão interna para o telúrio-125 como mostrado na Figura 02 ^{[06][11]}.

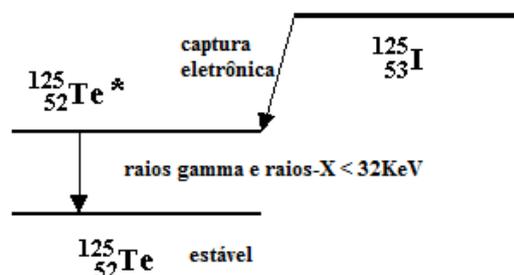


Figura 02: Decaimento do iodo-125

Fótons de 25,2keV, 22,1keV e 35,5keV (média de 28keV), são emitidos. Em virtude da baixa energia média de emissão, seus fótons têm pouco poder de penetração^{[06][11]}. Sua meia-vida é de 59,43 dias.

1.6 Tópicos Utilizados

1.6.1 Atividade e Meia Vida

Como as partículas nucleares estão em contínuo movimento, algumas colisões podem ocorrer, transferindo energia de uma partícula para outra. Quando as forças de atração entre essas partículas não são intensas o suficiente, algumas delas podem escapar do núcleo, emitindo radiação e formando novas espécies nucleares^[13]. Esse processo é conhecido como decaimento radioativo.

A taxa de desintegração (também definida como atividade) é proporcional ao número de núcleos ainda presentes (N). Segundo a lei do decaimento exponencial:

$$\frac{\Delta N}{\Delta t} = -\lambda \cdot N \quad (1)$$

em que ΔN é a quantidade de elemento que decaiu num pequeno intervalo de tempo Δt . A constante λ é denominada constante de decaimento e representa a probabilidade de ocorrer o evento. É característica de cada radionuclídeo^[4].

Rearranjando a equação e substituindo os elementos Δ por diferenciais, obtêm-se:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{N} &= -\lambda dt \\ \Rightarrow \int_{N_0}^N \frac{dN}{N} &= -\lambda \int_0^t dt \\ \Rightarrow \ln\left(\frac{N}{N_0}\right) &= -\lambda t \\ \Rightarrow N &= N_0 e^{-\lambda t} \end{aligned} \quad (2)$$

em que N_0 é o número de núcleos presentes inicialmente na amostra^{[11][12]}.

O tempo necessário para que a atividade de uma fonte se reduza a metade da atividade inicial é conhecido como meia-vida física. Admitindo que a atividade final é a metade da inicial:

$$\begin{aligned}
 A &= A_0 e^{-\lambda t} \\
 \frac{A_0}{2} &= A_0 e^{-\lambda t_{1/2}} \\
 \ln\left(\frac{1}{2}\right) &= -\lambda t_{1/2} \\
 t_{1/2} &= \frac{0,693}{\lambda}
 \end{aligned} \tag{3}$$

Dessa forma a atividade pode ser reescrita como ^[4]:

$$A = A_0 e^{-\frac{0,693}{t_{1/2}} t} \tag{4}$$

1.6.2 Dose Absorvida, D

O conceito de Dose Absorvida, D, foi introduzido para representar a energia média depositada pela radiação incidente em um volume elementar de matéria de massa Δm . Para especificar melhor as variações espaciais e evitar a variação da quantidade de energia absorvida em diferentes pontos do volume do material, a dose absorvida é definida como uma função num ponto P, de interesse, ou seja ^[06] ^[11] ^[13] ^[14].

$$D = \frac{dE}{dm} [J kg^{-1}] \tag{5}$$

em que dE é a energia média depositada pela radiação no ponto P de interesse, num meio de massa dm . No Sistema Internacional de Unidades (SI), $J.kg^{-1} = 1Gy$ ^[14].

À medida que os conhecimentos sobre as radiações e suas aplicações foram ampliados, julgou-se conveniente utilizar esse conceito de deposição de energia. Foi, então, originalmente adotado o “rad” (radiation absorbed dose) para expressar uma unidade de “dose absorvida”, ou seja, de energia depositada por unidade de massa. Em relação à unidade atual, o Gray (Gy), 100 rad equivalem a 1 Gy ^[13] ^[14].

1.6.3 Curvas de Isodose

Curvas de isodose são curvas que possuem a mesma porcentagem de dose liberada no tecido que abrangem, como mostrada na Figura 03.

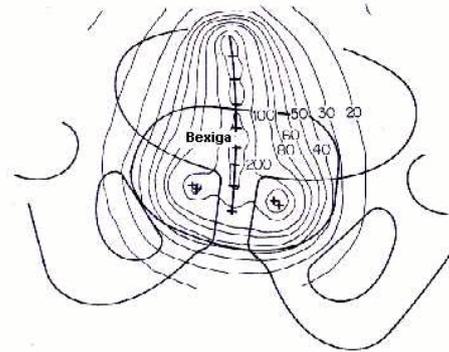


Figura 03: Curvas de isodose para braquiterapia na região de colo do útero ^[15]

São importantes para o físico avaliar a distribuição da dose no alvo e nos órgãos vizinhos. Podem ser obtidas experimentalmente irradiando-se, por exemplo, um tanque de acrílico cheio d'água, medindo-se a dose em vários pontos ao longo e transversalmente ao eixo central do campo, em relação à dose máxima na profundidade de equilíbrio eletrônico (d_m) no eixo central do campo ^{[14][16]}.

Para que essas curvas sejam traçadas pelo sistema de planejamento, a fonte ou o feixe de radiação devem estar calibrados. Existem sistemas de dosimetria para a medida da distribuição da dose e da análise de feixes em radioterapia: são equipamentos desenvolvidos para medir rápida e precisamente a distribuição da dose e transferir os dados obtidos para um sistema computadorizado de planejamento técnico-radioterápico.

1.6.4 Detectores de Radiação

Detector de radiação é um dispositivo que é capaz de indicar e quantificar a radiação existente num determinado meio de interesse. A integração entre um detector e um sistema de leitura é chamado de monitor de radiação. Os tipos de detectores envolvidos em medições no decorrer desse trabalho estão relacionados a seguir:

Cintiladores: Um dos detectores mais utilizados é o que faz uso do mecanismo de cintilação em materiais inorgânicos. Dentro dos materiais isolantes ou semicondutores, os elétrons têm disponíveis para ocupar somente algumas bandas discretas de energia. A banda de valência representa os elétrons que estão essencialmente ligados aos sítios da rede cristalina, enquanto que a banda de condução representa os elétrons que têm energia suficiente para migrar livremente através do cristal. Existe uma banda de energia intermediária, denominada banda proibida, onde os elétrons nunca são encontrados. Quando determinadas substâncias são introduzidas no cristal (ainda que em quantidades muito pequenas) são criados sítios especiais na rede cristalina dentro da chamada banda proibida. Os

elétrons da banda de valência ao receberem energia suficiente da radiação, ocupam os níveis de energia criados pela presença do ativador. Ao se desexcitarem e retornarem aos níveis de valência, os elétrons emitem a energia referente à diferença dos níveis, na forma de fótons, que se propagam pela estrutura cristalina. A produção dos fótons é proporcional à energia da radiação e a eficiência de detecção irá variar com o tipo de radiação e com o material utilizado como cintilador. A medida da luz emitida por cintiladores irradiados só foi possível após a descoberta das válvulas fotomultiplicadoras, em 1947. Essas válvulas possuem dinodos que multiplicam os elétrons provenientes do cristal, amplificando o sinal. Os cintiladores podem ser do tipo sólido ou líquido:

- Sólidos: Utilizados em medidas de radiação γ por cristais cintiladores do tipo NaI(Tl), LiI(Eu), entre outros. O iodeto de sódio ativado com o tálio - NaI(Tl) - é um dos materiais mais utilizados, pelas suas características de resposta à radiação, pela facilidade de obtenção do cristal em peças grandes e de se “dopar” o cristal com tálio. Além de sua capacidade de produção de luz visível, o NaI(Tl) responde linearmente para um grande intervalo de energia para elétrons e raios. O iodeto de sódio é um material altamente higroscópico que deve ser encapsulado com alumínio para evitar a deterioração pela umidade. Durante a manufatura esse detector é usado no controle de qualidade de estanqueidade da semente que é feito em cada lote. No hospital, são usados para as monitorações feitas após o implante;
- Líquidos: Utilizados em medidas de radiação γ ou X de baixa energia e de partículas β através de um veículo como o Tolueno^{[11][17][18]}. Na manufatura, são usados para controle de qualidade mensal de estanqueidade da semente.

Câmara de Ionização: A radiação incidente no volume sensível (o gás) cria pares de íons no interior da câmara que podem ser contados em um dispositivo de medida elétrica (eletrômetro). A quantidade de íons produzidos depende da energia e do poder de ionização da radiação incidente. As câmaras de ionização são utilizadas para detecção de radiação α , β e fótons^{[11][17][18]}. São usados durante a manufatura das fontes para medir a atividade final de cada fonte.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são apresentar o método para fabricação das fontes de iodo-125 desenvolvidas no Brasil e mostrar um exemplo de tratamento.

No item manufatura, a manipulação da matéria prima, o processo de selagem das fontes, os procedimentos de controle de qualidade e os cuidados com radioproteção serão abordados. Esse item foi realizado em estágio de 6 meses no CTR- Centro de Tecnologia das Radiações do IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.

Na etapa tratamento, um exemplo de caso de câncer de próstata será apresentado. Serão observados os princípios físicos envolvidos e o sistema utilizado no planejamento. Esse tópico foi realizado em estágio de duas semanas no Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 A História da Radioatividade

Em 8 de novembro de 1895, no laboratório do Instituto de Física da Universidade Julius Maximilians de Würzburg, na Bavária, o físico Wilhelm Konrad Röntgen, ao trabalhar com um tubo de raios catódicos, percebeu a presença de uma luminosidade de um ponto da bancada do trabalho. Sua descoberta foi chamada de Raios – X ^[01].

Em março de 1896, Antoine Becquerel descobriu que ao posicionar cristais de urânio em cima de filmes fotográficos, a silhueta dos cristais apareciam nos filmes após a revelação. A radioatividade havia sido descoberta ^[01].

Marie e Pierre Curie foram instigados a investigar a natureza dos raios emitidos pelo urânio. Era sabido que a pechblenda era um minério que continha 60% de urânio. Eles mediram a radioatividade emanada pela pechblenda e verificaram que ela excedia àquela que poderia ser explicada somente pela presença de urânio. Parecia que existiam mais dois constituintes radioativos da pechblenda. No verão de 1898, o casal Curie anunciou a descoberta do primeiro, o “polônio”, e, em 26 de dezembro, eles provaram a existência do segundo componente, o qual propuseram o nome de “rádio” ^[01].

A radioatividade emanada pelo rádio assustou os pesquisadores. Mesmo este primeiro precipitado, impuro, era 60 vezes mais radioativo que o urânio e o elemento final puro, aproximadamente dois milhões de vezes mais radioativo ^[01].

3.2 A História da Braquiterapia

Os primeiros pesquisadores da radioatividade notaram as propriedades biológicas da radiação. Quando expunham as mãos à radiação, apareciam dermatites que eram restituídas logo após a interrupção da exposição. Essa tríade (exposição, dano biológico e restituição) os levou a especular se os Raios-X não poderiam ser usados com finalidade terapêutica ^[01].

Presumia-se que os novos raios tinham propriedades terapêuticas semelhantes aos da luz solar, à qual eram atribuídas propriedades bactericidas. Em 1896, descreve-se o emprego da radioterapia para tratamento de tuberculose ^[01].

A combinação de Raios-X e de rádio foi aplicada, a seguir, no tratamento de diversas lesões de cabeça e pescoço, tumores de rinofaringe, carcinoma de estômago, tumores de pele e em diversos processos inflamatórios ^[01].

Em 1901, Pierre Curie espalhou rádio impuro em seu braço por 10 horas. A pele se tornou vermelha como se fora queimada. Desenvolveram-se crostas e uma

úlceras. A pele demorou 52 dias para se reconstituir, deixando uma cicatriz. Em seguida, emprestou a um médico seu amigo, Dr. Danlos, uma pequena quantidade de rádio, que foi usada para preparar aplicadores de superfície no tratamento de lesões de pele. Este foi o início clínico da braquiterapia ^[01].

Os braquiterapeutas pioneiros limitavam-se a inserir grandes tubos de Rádio, dentro do tumor, por um certo período, e retirá-los posteriormente. O primeiro sucesso da braquiterapia foi relatado em 1903, em St. Petersburg, por Goldberg e London, que trataram dois pacientes com carcinoma basocelular da região facial. A partir de 1904, descrevem-se as primeiras aplicações de rádio para tratamento das neoplasias do colo do útero ^[01].

Em 1914, Stevenson e Joly desenvolveram a técnica do uso de sulfato de Rádio puro, construindo, portanto, as primeiras agulhas de rádio feitas de aço e platina ^[01].

Nos anos 30, foi desenvolvido um sistema didático de braquiterapia, com base na nova unidade radiação - o Röntgen (R) - como as regras e as tabelas de distribuição de fontes intersticiais de Rádio e diferentes atividades lineares ^[01].

De 1950 a 1960, durante a nova era atômica, foi possível a obtenção de novos radioisótopos e foram desenvolvidos novos métodos de "afterloading" (carregamento) para proteger os médicos e todo o pessoal envolvido na braquiterapia ^[01].

As primeiras sementes de iodo-125 foram desenvolvidas em 1967, com a patente de Lawrence, sob o título "Therapeutic metal seed containing within a radioactive isotope disposed on a carrier and method of manufacture" ^[19]. Em poucos anos a tecnologia foi vendida para a 3M Corporation e depois para a Amersham International que permaneceu como única fornecedora de sementes radioativas para implantes permanentes até 1987 ^[20]. A segunda patente obtida, foi a de Kubiawicz (de título "Radioactive iodine seed" ^[21]), em que são descritos quatro exemplos de deposição de iodo-125 em prata para confecção da semente. Este modelo de semente é utilizado até hoje (Modelo 6711 da GE- Healthcare) ^[20].

Em 1972 o grupo de Whitmore do "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center", nos Estados Unidos realizou estudos com as sementes de iodo-125. A equipe obteve resultados favoráveis na redução da incontinência urinária e na impotência. Entretanto, evidenciaram que o método não permitia uma distribuição uniforme da dose de radiação na próstata ^[22].

A partir de 1983, novos avanços como o auxílio do ultrassom transretal e a tomografia computadorizada, impulsionaram o desenvolvimento da braquiterapia. Foi desenvolvido o implante permanente de sementes de iodo-125 para tratamento de câncer da próstata. O tratamento ficou mais seguro e preciso ^[22].

Em 1983, o Dr. Hans Holm da Universidade de Copenhague foi o primeiro médico no mundo a obter sucesso com um implante transperineal com sementes de iodo-125 para tratar câncer da próstata. Dr. Radge, em 1985, aplicou a técnica do Dr. Holm em Seattle ^[05].

3.3 O estado da arte das sementes de iodo-125

A literatura sobre as técnicas utilizadas na confecção destas sementes é escassa, na forma de patentes ou faz parte de catálogos comerciais com descrições sumárias, visando à proteção do segredo industrial.

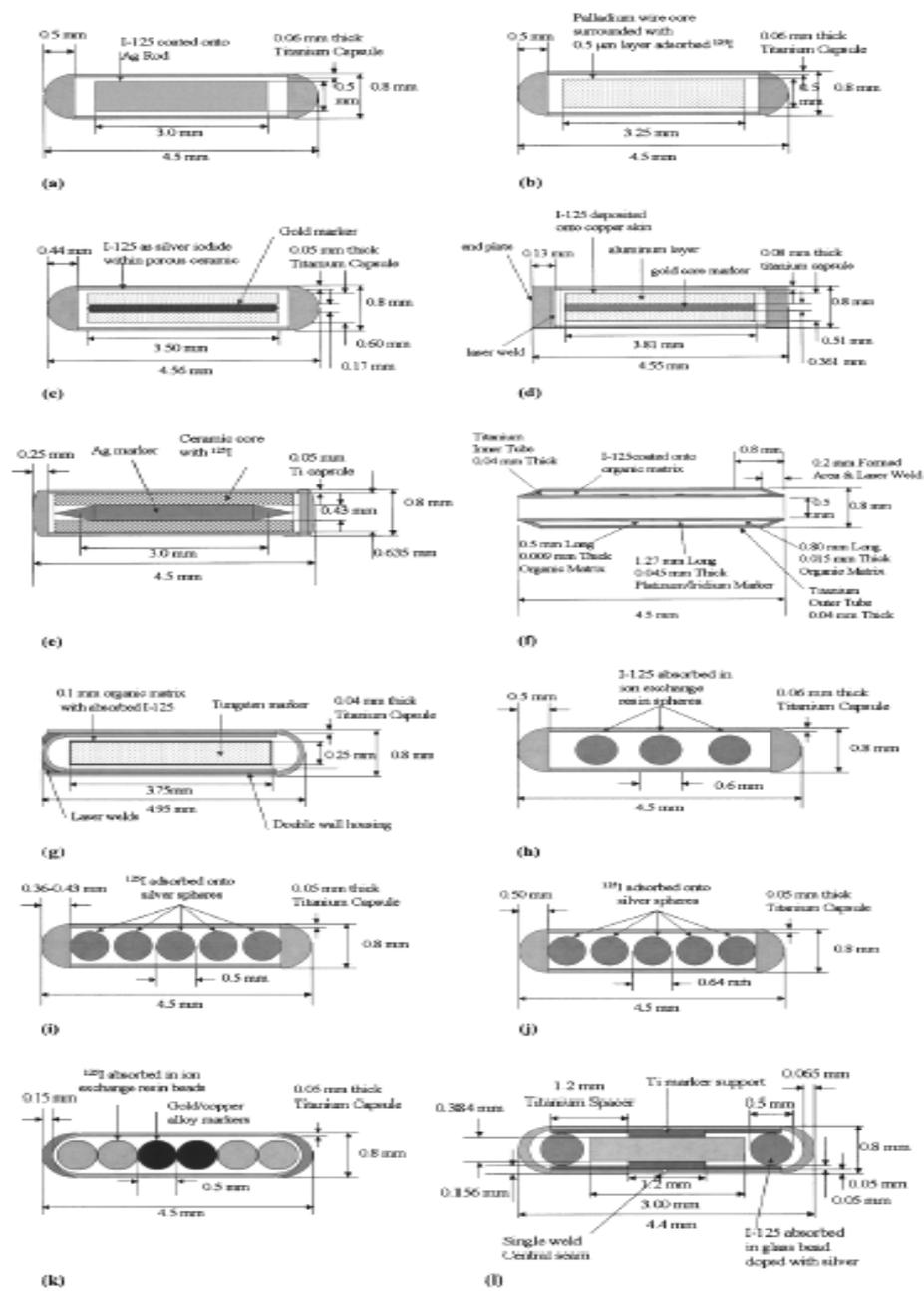
A seguir, os principais fabricantes, algumas patentes e as respectivas técnicas de produção das sementes radioativas.

- UroMed Corporation – Symmetra I-125. Cápsula de titânio selada a laser, contendo no seu interior fio de ouro radio-opaco, e uma camada de cerâmica com iodo-125 [23].
- Best Medical International. A parte externa é composta por um revestimento duplamente encapsulado de titânio, sem especificação do tipo de soldagem. O interior acomoda um marcador de tungstênio e o iodo-125 adsorvido em um substrato não especificado [24].
- SourceTech Medical – BrachySource. A cápsula é de titânio selada a laser. A parte interna tem um fio de ouro como marcador, uma camada de alumínio e um “coating” de cobre. Não especifica onde está o iodo-125 [25].
- Amersham-GE OncoSeed. Núcleo de prata radio-opaco, onde o iodo-125 está adsorvido e a cápsula externa é de titânio, com selagem a laser [26].
- Mentor Iodine. Cápsula de titânio selada a laser, contendo iodo-125 adsorvido em quatro esferas de resina. O corpo da cápsula contém duas esferas de ouro inativo que servem como marcadores, para identificar e localizar a fonte [27].

Na Figura 04 são mostrados os diagramas esquemáticos das sementes, para braquiterapia, disponíveis no mercado.

- a – Amersham 6711 Oncoseed
- b – Syncor Pharmaseed
- c – UroMed Symmetra
- d – SourceTech Medical ¹²⁵Implant
- e - Med-Tec I-Plant
- f – International Brachytherapy, Inc. InterSource¹²⁵
- g – Best Medical Model 2301
- h – Amersham 6702
- I – Uro-Cor ProstaSeed
- j – Imagyn IsoSTAR
- k – Mentor’s Iodine
- l – DraxImage BrachySeed

Figura 04: Sementes de iodo-125 encontradas no mercado [05].



3.4 A Produção de Fontes no Brasil

A classe médica, representada por médicos e físicos da área de radioterapia de diversos hospitais, repassou ao IPEN a necessidade de produção das fontes no Brasil. A estimativa de demanda das sementes de iodo-125 é de 8.000 sementes/mês. A maioria dos fabricantes de sementes estão na Bélgica, Inglaterra e Estados Unidos. Cada processo de manufatura é único e protegido por patentes. A reprodução do método se torna inviável devido aos altos royalties que devem ser pagos.

Por essa razão, a pesquisadora Maria Elisa Martins Chuery Rostelato desenvolveu no ano de 2005 sua tese de doutorado “Estudo e Desenvolvimento de uma Nova Metodologia para Confecção de Sementes de iodo-125 para Aplicação em Braquiterapia” [05]. O projeto tinha como objetivo realizar um extenso levantamento bibliográfico que viabilizasse o desenvolvimento de um protótipo para a produção local. Por se tratar de nova tecnologia o país está livre do pagamento de “royalties”. O domínio tecnológico permitirá que as sementes produzidas localmente tenham menor custo. Possibilita maior acesso à terapia com o implante permanente de sementes apresentando sensíveis vantagens em relação aos métodos tradicionais. O trabalho contemplou diversas questões que foram abordadas por outros pesquisadores da equipe em diversas publicações.

O processo de soldagem da semente foi estudado pelo tecnólogo Anselmo Feher. No ano de 2006, foi publicada sua tese de mestrado “Desenvolvimento de Procedimento Utilizando Processo de Soldagem Plasma para Confecção de Sementes de ^{125}I ” [28]. O mesmo pesquisador está desenvolvendo outro método de sondagem utilizando laser de estado sólido.

A dosimetria da semente foi estudada pelo engenheiro Carlos Alberto Zeituni. Em 2008, foi publicada sua tese de doutorado “Dosimetria de Fontes de Iodo-125 Aplicadas em Braquiterapia” [29]. Esse trabalho desenvolveu uma metodologia para os procedimentos de dosimetria, que devem ser realizados pelo menos uma vez ao ano.

O controle de qualidade e a automação da solda estão sendo desenvolvidas nas teses de mestrado dos tecnólogos João Moura e Samir Somessari, respectivamente.

Enquanto o grupo prepara o laboratório, as sementes são importadas da GE Healthcare e distribuídas pelo IPEN. No ano de 2008, foram compradas aproximadamente 33.413 sementes e distribuídas por 19 clínicas no Brasil.

3.5 Hospital A.C. Camargo

O Hospital A.C. Camargo foi fundado em 1936 pelo Prof. Dr. Antonio Cândido de Camargo, da Faculdade de Medicina da USP. Buscava combater os tumores malignos através de assistência médica hospitalar, difusão de informação, preparo

de educadores voluntários e leigos e aperfeiçoamento de médicos e técnicos na área de Oncologia^[30].

Hoje, o Hospital é um dos mais importantes do país. A radioterapia atende cerca de 300 pacientes por mês entre SUS- Sistema Único de Saúde, convênios e particulares. O hospital possui:

- quatro aceleradores lineares Varian (modelos IX, 2100C, 600X e 6EX);
- radioterapia superficial (Stabillipan - Siemens);
- braquiterapia de Alta taxa de dose (GammaMed - Sementes de irídio-192) ;
- braquiterapia de Baixa Taxa de Dose (Rapid – Strand / Loose 125-I Amersham-GE);
- simulador digital Varian;
- Tomógrafo Philips 16 canais Multislice;
- Radiocirurgia e Radioterapia Intraoperatória Brain-Lab;
- Softwares de planejamento: BrachyVision, Variseed e Eclipse.

A equipe é multidisciplinar e composta por físicos médicos, radioterapeutas, enfermeiros, técnicos de radiologia médica e tecnólogos- dosimetristas.

4. METODOLOGIA E PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Manufatura

O iodo-125 é acondicionado no interior de pequenas sementes constituídas de uma cápsula de titânio de 0,8mm de diâmetro externo, 0,05mm de espessura de parede e 4,5mm de comprimento. A figura 05 mostra o desenho esquemático da semente brasileira ^[05].

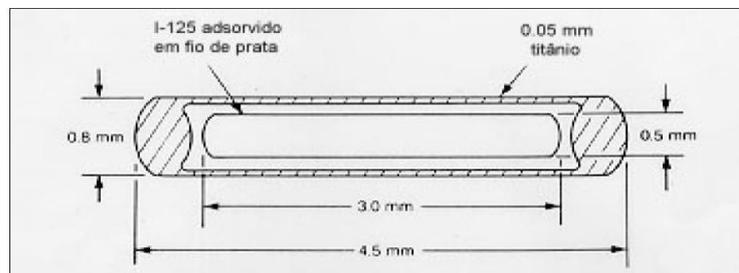


Figura 05: Desenho Esquemático da Semente de iodo-125 ^[05].

A **primeira parte** do processo, é a adsorção (adesão de moléculas do fluido a uma superfície sólida) do iodo na prata. Um tratamento superficial é feito da seguinte maneira: o fio de prata é cortado em pequenos núcleos que são cozidos em um forno. Depois eles ficam imersos em solução com um composto de sódio por um determinado tempo. O iodo-125 adsorve nos núcleos de prata quando imersos em solução de iodeto de sódio. Um dispenser é usado para liberar a quantidade correta da solução de iodo radioativo nos núcleos de prata (Figura 06).



Figura 06: Dispenser.

O revestimento de titânio e o fio de prata são adquiridos cortados em peças de 3mm por 0,5 mm diâmetro. O corte não pode ser ovalado. Caso contrário, o iodo-125 pode ser retirado do fio de prata. O corte correto é mostrado na Figura 07.

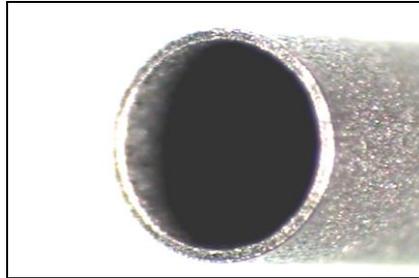


FIGURA 07: Corte do tubo de titânio em perspectiva.

Primeiramente, o tubo é selado por um dos lados. Um sistema de transporte leva o núcleo de prata até o tubo de titânio. O depósito é feito e a outra extremidade do fio é selada. O titânio é usado extensivamente para implantes odontológicos e médicos por ser biocompatível com o corpo humano. Ele é completamente inerte e imune à corrosão por todos líquidos e tecidos do corpo [28].

A soldagem, **segunda parte** do processo, é feita por um arco em plasma. A definição de soldagem da American Welding Society - AWS é: "Soldagem é o processo de união de materiais usado para obter coalescência localizada de metais e não-metais, produzida por aquecimento até uma temperatura adequada, com ou sem a utilização de pressão e / ou material de adição" [31].

Plasma é um gás que aquecido a uma temperatura extremamente elevada se torna ionizado e passa a conduzir eletricidade. A técnica de soldagem a plasma utiliza como fonte de calor um arco elétrico mantido entre um eletrodo não consumível de tungstênio e a peça a soldar (Figura 08). A proteção da região de soldagem é feita por um fluxo de gás inerte.

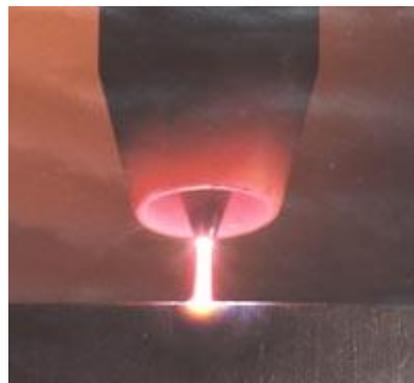


Figura 08: Solda Plasma [32].

As vantagens do processo plasma são:

- arco totalmente estável permitindo o uso de correntes a partir de 0,1 A;
- concentração de energia em uma zona mínima;

- penetração controlada através do ajuste de corrente;
- mínima deformação da peça a ser soldada, por ser concentrada a energia térmica;
- a forma cilíndrica do arco evita efeitos negativos que ocorrem durante a soldagem (oscilação de altura entre a tocha e a peça a ser soldada);
- facilidade de operação podendo-se distanciar de 10 - 15 mm de altura a peça;
- possibilidade de trabalhar com adição de material ^[32].

A **terceira parte** do processo é controle de qualidade. Ensaio de estanqueidade em fontes seladas com detectores são realizados segundo norma internacional ISO-9978 (the International Organization for Standardization), Radiation protection - Sealed radioactive sources – Leakage test methods de 15 de fevereiro de 1992 ^[22].

No anexo A da referida norma é apresentada uma tabela com recomendações para escolher o método mais conveniente para o controle de cada tipo de fonte (Tab. 03).

Tabela 03: Seleção dos métodos de testes de vazamento relacionados com a tecnologia de manufatura. Destaque para o item A3 ^[22].

Tipo de fonte	Testes para produção de fontes		Testes para classificação de fontes		
	Preferido	2ª opção	preferido	2ª opção	
A	Fontes seladas contendo material radioativo				
A1	Janela única e fina, por exemplo detectores de fumaça	Imersão (5.1)	Vazamento (5.3)	Imersão (5.1)	Vazamento (5.3)
A2	Fontes de referencia de baixa atividade, por exemplo, encapsuladas em plástico				
A3	Fontes encapsuladas uma ou duas vezes (excluindo trítio e rádio) para medição, radiografia e braquiterapia	Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)	Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)
A4	Fontes encapsuladas uma ou duas vezes de rádio e outras fontes gasosas	Emanação gasosa (5.2)	Imersão (5.1)	Emanação gasosa (5.2)	Imersão (5.1)
A5	Fontes encapsuladas duas vezes para teleterapia e fontes de alta atividade de irradiação	Hélio (6.1)	Vazamento (5.3.2)	Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)
B	Fontes simuladas seladas dos tipos A3, A4 e A5		Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)	
C	Fontes seladas tipo "Dummy"		Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)	

Obs: Os números entre parênteses indicam os itens da norma.

O ensaio que utiliza o gás hélio necessita que o volume interno livre da fonte selada seja igual ou maior que $0,1 \text{ cm}^3$. As sementes de iodo-125 apresentam volume interno livre de apenas $0,0014 \text{ cm}^3$, por este motivo o ensaio não foi utilizado. Foram realizados os cinco métodos de ensaio de estanqueidade por imersão recomendados pela norma: ensaio com líquido cintilador; ensaio com água em temperatura ambiente (20°C); ensaio com água em temperatura de 50°C ; ensaio com água em temperatura de 70°C e ensaio com água fervente ^[22].

Os ensaios incluem as seguintes etapas:

- Limpeza criteriosa da superfície externa da fonte (imediatamente após a soldagem);
- Realização do teste;
- Retirada da fonte;
- Medida da atividade do líquido de imersão.

Como líquido de imersão, a norma sugere a utilização de água destilada. As fontes são consideradas isentas de vazamento se o valor da atividade medida no líquido remanescente estiver abaixo de 185 Bq (5nCi) ^[22].

O teste escolhido foi o de imersão com água à 20°C , com o auxílio de uma lavadora por ultrassom. O método é realizado com tubos contendo as sementes preenchidos com 2 ml de água destilada e tampados com rolha de borracha. Esses tubos permanecerão em imersão a temperatura ambiente ($20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$) por 24 horas. No início desse período foi aplicado ultrassom por 10 minutos. As sementes foram então removidas e a atividade do líquido foi medida.

Ficou estabelecido que, durante a produção, a medida da atividade do líquido será realizada de duas maneiras:

- Controle feito mensalmente para um lote (30 sementes): atividade medida com um cintilador líquido;
- Controle feito para todos os lotes: medido com uma câmara tipo poço com um cristal cintilador de iodeto de sódio para cada semente.

A medida da atividade final será realizada com uma câmara tipo poço de ionização. A câmara é composta por duas partes: uma câmara de ionização com um furo na região central (comumente denominada poço) e um eletrômetro com um conjunto de teclas que permitem selecionar o radioisótopo desejado para a calibração do equipamento.

A Tabela 04 traz informações com os materiais usados no processo de manufatura.

Tabela 04: Materiais usados na manufatura de fontes.

Material	Processo Usado	Marca	Modelo
Dispenser	Liberar a quantidade certa de solução radioativa	Dispenser Varispenser plus Eppendorf	de 2,0 a10,0 mL
Tubo de Titânio	Revestimento da semente	Accelent	Grau 2
Tubo de Prata	Local de deposição do iodo-125	Cenabrás	Corte de 3mm
Iodo-125	Isótopo Radioativo	Nordion	---
Sistema de transporte	Transportará o fio de prata adsorvido para ser acondicionado no interior do revestimento de titânio		Em projeto
Solda Plasma	Selagem da semente	Secheron Soudure	Plasmafix 50E
Ultrassom	Ensaio de Estanqueidade	Lavadora por ultrassom LIMP SONIC	LS-8DA-2/X
Cintiladora	Medida da atividade do líquido	Packard/Camberra	Tri-Carb 1600 TR
Líquido Cintilador	Medida da atividade do líquido	Insta Gel	---
Curiômetro (de NaI)	Medida da atividade do líquido	Capintec	CRC 15W
Curiômetro (de ionização)	Medida da atividade total da semente	Capintec	CRC 15R

4.2 O tratamento

Parte 1: Diagnóstico e Estadiamento

O paciente chega ao hospital normalmente com problemas de incontinência e impotência. O médico transcreve o pedido de exames como: Raios-X, toque retal e hormônios. O hormônio mais importante para se diagnosticar o câncer de próstata é o PSA - antígeno prostático específico.

O valor do PSA é correlacionado com a quantidade de tecido prostático, isto é, quanto maior a próstata, maior é o PSA. A célula cancerosa produz mais PSA do que uma célula prostática normal. Para o antígeno prostático específico (PSA) aceitam-se como valores normais até 4 ng/ml, porém podem existir tumores com PSA abaixo deste valor. Quando o PSA estiver acima de 10 ng/ml há indicação formal para biópsia. Para valores entre 4ng/ml a 10 ng/ml deve-se também levar em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre/total ^[33].

Diagnosticado o câncer, o estadiamento do tumor é feito pelo oncologista e o patologista da seguinte maneira:

- Escore de Gleason (também conhecido como escala ou pontuação de Gleason) é uma pontuação dada ao câncer de próstata baseada em sua

aparência microscópica. Para determinar o escore de Gleason, uma peça de tecido prostático deve ser obtida por meio de biópsia. O patologista examina a amostra da biópsia e fornece um escore baseado em dois padrões. O primeiro chamado de grau primário, representa a maior parte do tumor (deve ser maior que 50% do padrão total observado). O segundo está relacionado com a minoria do tumor (deve ser menos que 50%, mas no mínimo 5% do padrão total do câncer observado). Estes escores são então somados para se obter o escore final de Gleason. Os critérios estão associados com as seguintes características:

- Grau 1 - A próstata cancerosa se parece muito com o tecido normal. As glândulas são pequenas, bem-formadas e muito próximas.
 - Grau 2 - O tecido ainda possui glândulas bem formadas, mas elas são maiores e possuem mais tecido entre cada uma.
 - Grau 3 - O tecido ainda possui glândulas reconhecíveis, mas as células são mais escuras. Em uma magnificação maior, algumas destas células deixaram as glândulas e estão começando a invadir o tecido circundante.
 - Grau 4 - O tecido possui poucas glândulas reconhecíveis. Muitas células estão invadindo o tecido circundante.
 - Grau 5 - O tecido não possui glândulas reconhecíveis. ^[34]
- **TNM - Tumor/linfoNodos/Metástases:** A distinção mais importante feita pelo estadiamento é se o câncer está ou não ainda confinado à próstata. No sistema TNM, os cânceres T1 e T2 são encontrados somente na próstata, ao passo que os T3 e T4 já se espalharam conforme apresentado na Tabela 05.

Tabela 05: Estadiamento do tumor pelo método TNM.

Próstata	
T1	Não palpável ou visível
T1a	≤5%
T1b	>5%
T1c	Biópsia por agulha
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	≤ metade de um lobo
T2b	> metade de um lobo
T2c	Ambos os lobos
T3	Através da cápsula prostática
T3a	Extracapsular
T3b	Vesícula(s) seminal(ais)
T4	Fixo ou invade estruturas adjacentes: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, parede pélvica
N1	Linfonodo(s) regional (ais)
M1a	Linfonodo(s) não regional (ais)
M1b	Ossos(s)
M1c	Outras(s) Localizaç(ões)

Fonte: INCA [35]

A braquiterapia intersticial permanente com sementes radioativas está indicada isoladamente aos pacientes com bom prognóstico (Estadiamento T1-T2a, PSA < 10ng/ml, Gleason < 7) [5].

Parte 2: Pré-planejamento

O paciente é posicionado em posição de litotomia (paciente deitado em decúbito dorsal com flexão de 90° de quadril e joelho, expondo o períneo). Com uma probe transretal de ultrassom, o médico faz imagens em corte da região da próstata.

No computador o médico delinea o PTV- Planing Target Volume (do inglês, Volume de Planejamento Alvo) sempre maior do que a próstata para considerar possíveis movimentos. Também demarca os órgãos que devem ser poupados, como a bexiga, a uretra, o reto e a sífise púbica. O físico então pré-planeja utilizando o programa da Varian VARISEED. Normalmente é utilizado cerca de 45mCi e dose de 140Gy. Utiliza-se a técnica periférica de posicionamento das sementes. O número de sementes usadas é estipulado.

Parte 3: Preparamento

Enquanto a produção no Brasil não tem início, o IPEN distribui as fontes importadas da GE-Healthcare. Após o recebimento das fontes, o técnico inspeciona as embalagens e as separa por pedido. As embalagens são descaracterizadas e etiquetas em português da CNEN são fixadas na embalagem. Quando os documentos estão impressos e separados, um técnico da radioproteção inspeciona a embalagem com um detector. O IPEN fornece os documentos necessários ao transportador e este assina uma nota de retirada.

No Hospital A.C. Camargo o tratamento é realizado com sementes em forma de corda (RAPID Strand™). Esse modelo (7000) é constituído de um fio com 11 espaçadores e 10 sementes do modelo 6711. As sementes estão espaçadas a uma distância fixa uma das outras. As cordas são esterilizados por óxido de etileno [36]. O esquema é apresentado na Figura 09.

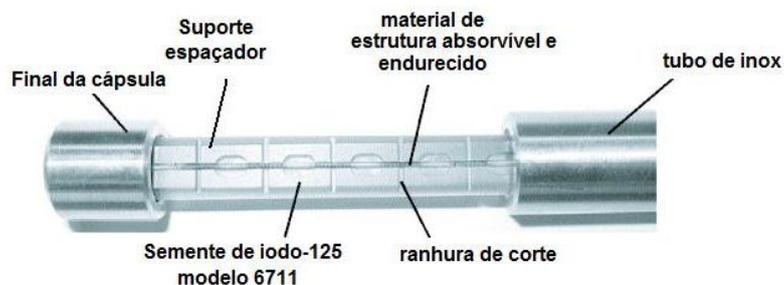


Figura 09: RAPID Strand [36]

O RAPID Strand foi concebido para encaixar numa agulha de calibre 18 de parede fina (diâmetro de 1mm). O fio de prata dentro da cápsula funciona como marcador de Raios-X auxiliando a contagem de sementes pelo físico após o implante. O titânio, usado nas cápsulas da semente, oferece resistência à corrosão em condições normais. No entanto, deve-se evitar o contato da semente com soluções ácidas ou básicas. As cordas são condicionadas dentro de um suporte de Inox (que barra 99% da radiação). Se necessário, a corda pode ser cortado nas ranhuras com um bisturi. A Figura 10 mostra a embalagem e o corte ^[36].

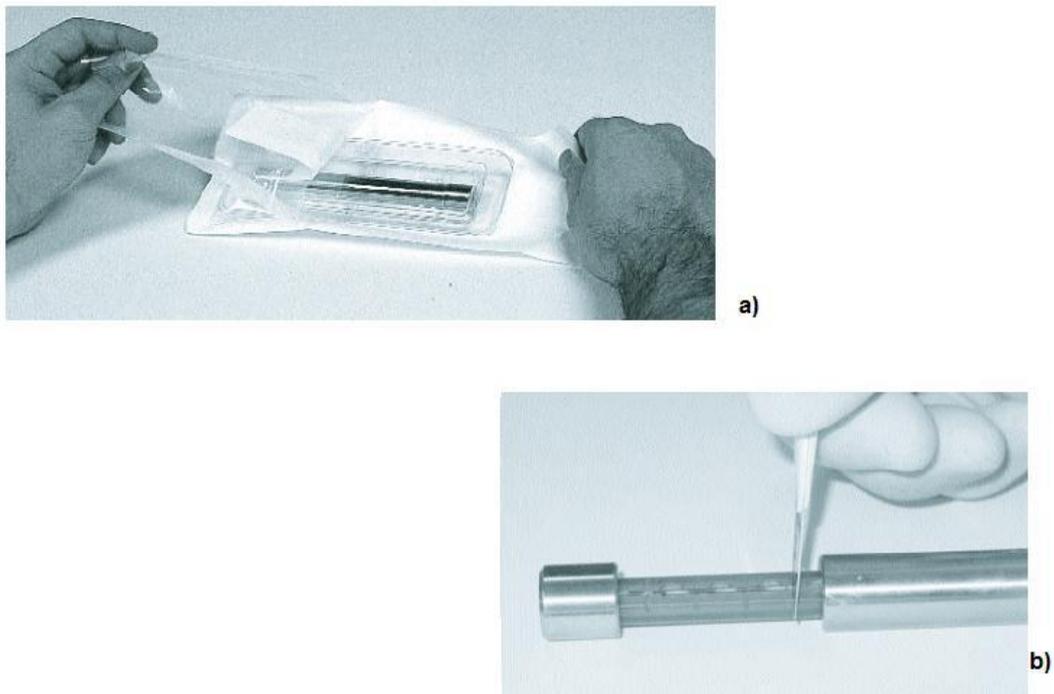


Figura 10: a) Abertura do embalado esterilizado; b) Corte da corda ^[36]

Parte 4: Planejamento “Real time”

O planejamento é feito no dia no implante guiado pelo ultrassom transretal. O aplicador funciona como uma matriz para auxiliar o médico na colocação das agulhas. Normalmente são usadas 30 agulhas e aproximadamente 120 sementes são implantadas.

O médico segue o protocolo de ultrassom transretal já programado na máquina de ultrassom ADARA-SONOLINE. É utilizado modo B e 6MHz de frequência. Esse procedimento garante alta eficiência de posicionamento.

O físico calcula a posição das sementes respeitando os constraints ou limitantes de dose para a região do reto e bexiga. Um exemplo é apresentado na Figura 11.

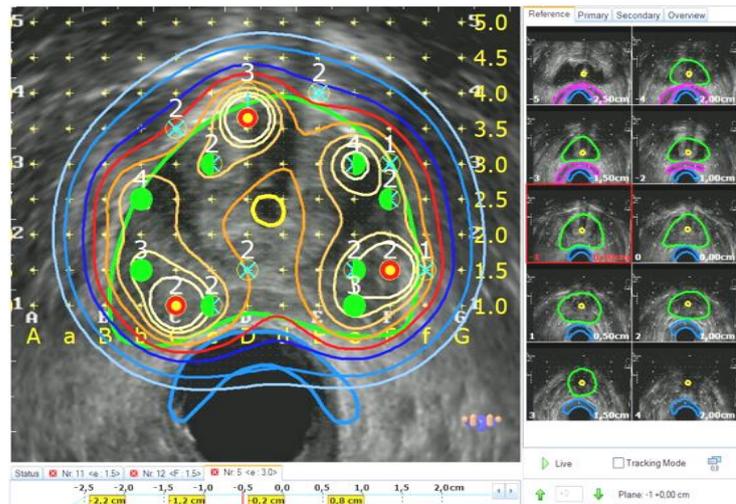


Figura 11: Exemplo de caso planejado pelo físico [37]

O programa calcula a dose através de algoritmos baseados no ***Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43*** [38].

Técnica de Implante

Após o paciente ser posicionado novamente em litotomia, o aplicador (Figura 33 b) é inserido no paciente (Figura 32 a). A probe do ultrassom é posicionada. O médico aprova o planejamento do físico, e dá início a inseção das agulhas. Cada agulha (Figura 33 a) com o respectivo número de sementes é encaixada no furo correto do aplicador (Figura 32 b) com o auxílio do ultrassom (Figura 32 c).. Abaixo estão figuras que mostram o método e os aparatos usados.

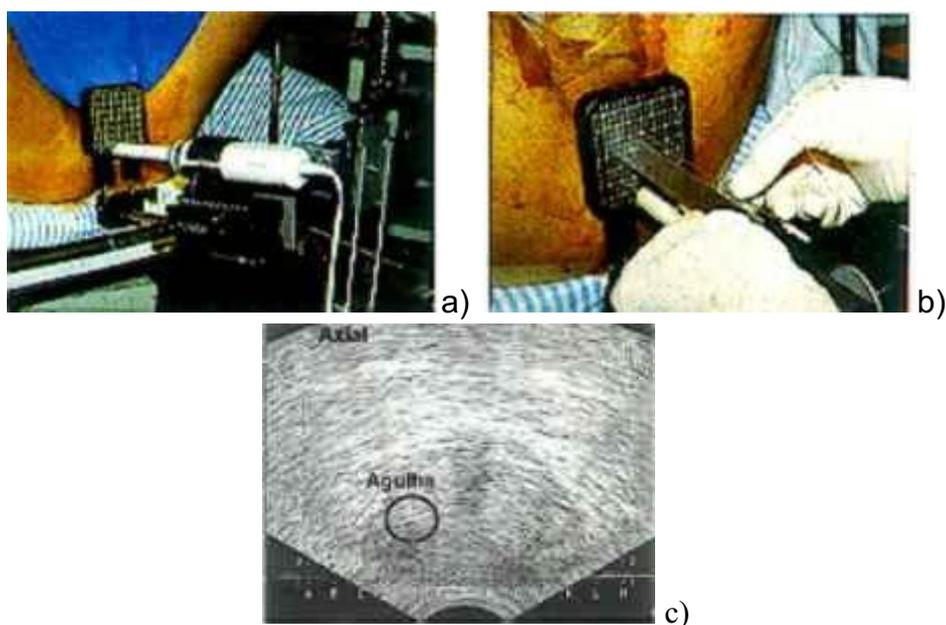


Figura 12: Exemplo de tratamento a) aparato com a probe acoplada; b) médico inserindo as agulhas; c) corte de ultrassom usado como guia. [39]

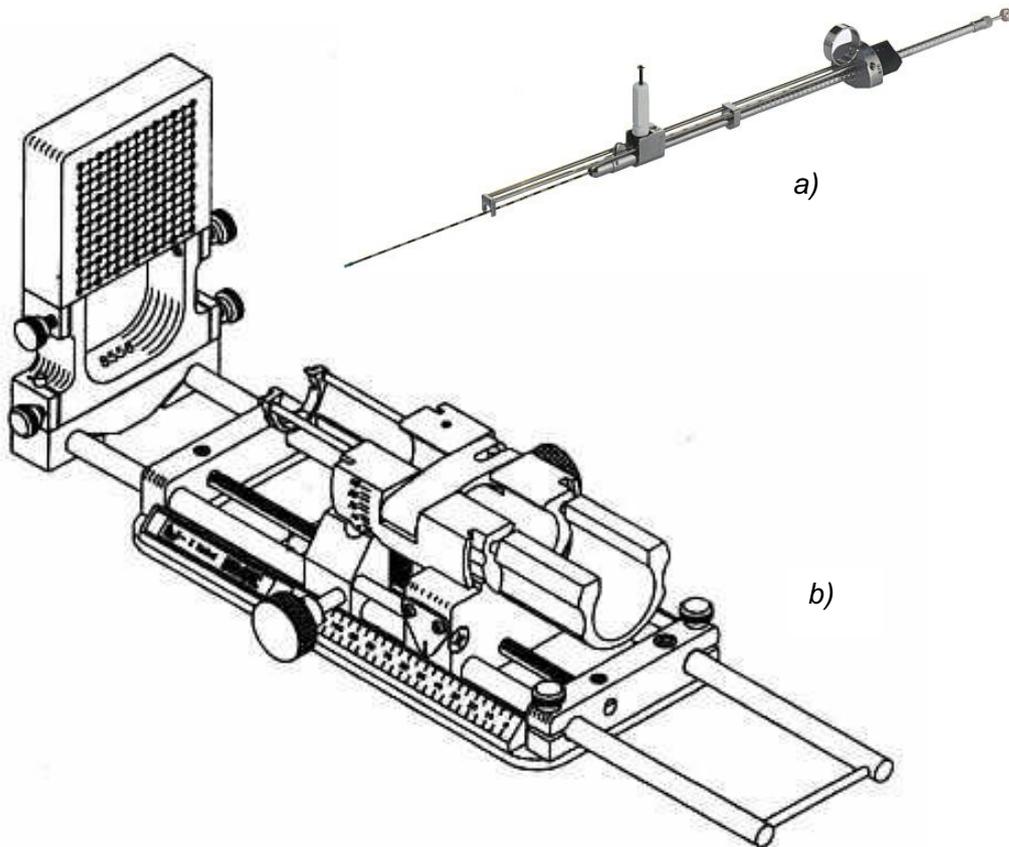


Figura 13: Exemplo de a) agulha e b) aplicador ^[40].

Parte 5: Dosimetria Pós-implante

Após o implante, o físico mede com um detector de iodeto de sódio da marca LIDIUM qual a radiação emitida a 1 metro do paciente e confere se a sala e os instrumentos foram contaminados. As características do detector utilizado estão na Tabela 06.

Tabela 06: Características do detector

Características
Cristal com 2.5 cm de diâmetro e 1cm de espessura.
Faixa de medida: 5 a 100 KeV
Eficiência: 38%
Sensitividade: 675 cpm/μR/h
Modelo tipo 3 – Setado para 125-I
Medida em: μR/h

Parte 6: Pós-Planejamento

O pós-planejamento é feito através de dois métodos: com a radiografia (Figura 14 a) antero-posterior e látero-lateral do paciente e com um exame de tomografia (Figura 14 b). Depois de o médico ter delineado as estruturas, o físico confere o posicionamento e a quantidade de sementes.

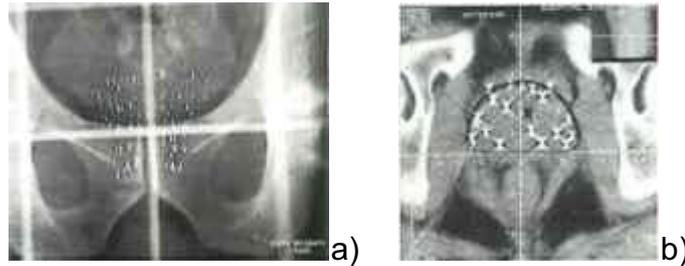


Figura 14: a) radiografia de controle; b) tomografia de controle^[39]

Controle

Um mês depois do implante é realizada outra tomografia da zona com cortes separados de 5 mm. A energia usada deve ser próxima dos 120 kV. As sementes são novamente contadas. A a Figura 15 mostra a imagem de reconstrução tomográfica.

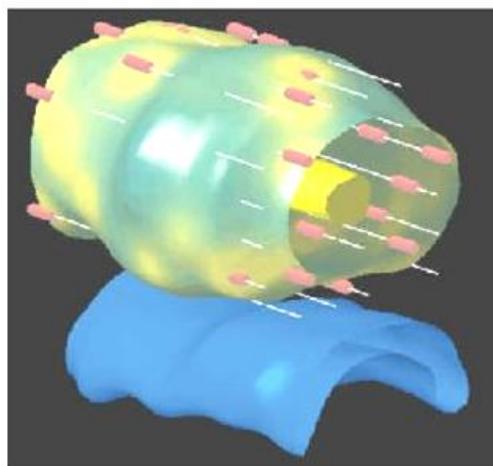


Figura 15: Reconstrução tomográfica.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Manufatura

O método de produção da semente desenvolvido no Brasil nas instalações do IPEN é inovador. A atividade da semente, a estanqueidade, a qualidade da solda (Figura 16 b) e a eficiência da adsorção do iodo na prata estão dentro dos padrões internacionais. O protótipo da semente é apresentado na figura 36 a.

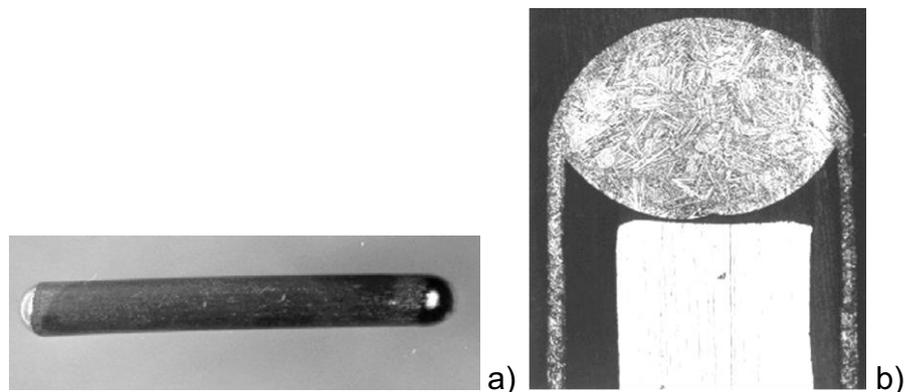


Figura 16: a) Protótipo da semente brasileira; b) qualidade da solda.

Espera-se que o preço da semente diminua substancialmente possibilitando a democratização do acesso ao tratamento.

O laboratório está em construção. Falta o processo de automação do sistema, implantação do controle de qualidade de selagem da semente, estudos de selagem com laser, plano de radioproteção e a implementação dos sistemas de segurança. O prazo para término é final de 2009. Em 2010 terá início a produção experimental para avaliar-se o ritmo e o sistema de produção. Deverão ser determinados os parâmetros dosimétricos da semente.

O mais provável é que a produção se dará em sistema de reserva, ou seja, certa quantidade de certa atividade será produzida semanalmente e essa produção ficará armazenada e será distribuída de acordo com a necessidade do cliente. Todo o método de transporte deverá ser estruturado para se adequar ao fluxo de saída de material radioativo.

Antes da produção comercial, a ANVISA – Agência nacional de Vigilância Sanitária e a CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear devem validar os métodos empregados e certificar a produção.

5.2 Tratamento

A Tabela 07 apresenta os dados do tratamento acompanhado. Na próstata são analisados os volumes chave, por exemplo, $V_{150} \leq 50\%$ (chamado de volume-dose-porcentagem 150) significa que 50% da próstata recebe aproximadamente 150% da dose prescrita de 140Gy. As doses limite do reto e da uretra também são avaliados. A Figura 17 é um exemplo da isodose tratamento.

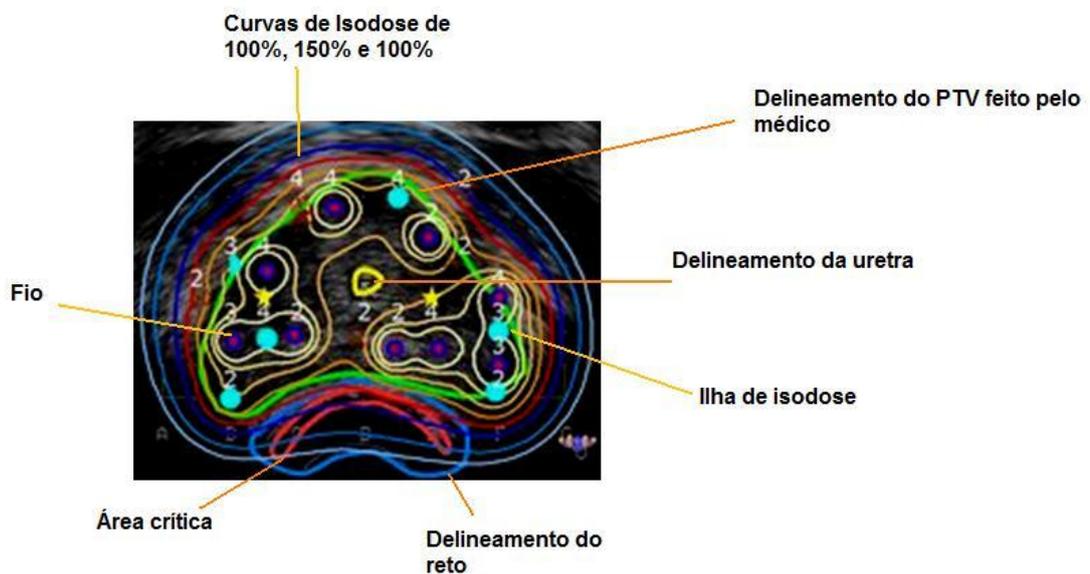


Figura 17: Explicação do programa de planejamento

Tabela 07: Exemplo de Caso

Dados	Pré-Planejamento	Planejamento Real Time	Pós-Planejamento
Data	23/04	05/05	13/05
Total de Sementes	101 (110 compradas)	110	110
Agulhas	25	33	33

PRÓSTATA

V_{total}	39,85	42,9	57,9
$V_{200} \approx 20\%$	14,47 (36%)	----	11,1 (19,2%)
$V_{150} \approx 50\%$	----	----	28,9 (50%)
$V_{100} \geq 97\%$	39 (97,9%)	42,37 (98,67%)	87,11%
$D_{90} \geq 140Gy$	172,5 (119,8%)	178,2 (123,7%)	137 (95,6%)

RETO

V_{total}	11,13	6,37	18,4
$D_{30} \leq 100Gy$	87,26 (60,6%)	83,9 (58,3%)	59,7 (41%)
$D_{20} \leq 150Gy$	100,9 (70%)	81,2 (63,35%)	75,6 (52,6%)
$D_{10} \leq 200Gy$	109,6 (76%)	108,05 (75,04%)	101,4 (70,4%)

URETRA

V_{total}	----	----	2,2
$V_{150} \leq 10\%$	0,49	0,86	0,02 (0,79%)

Na tabela acima tem-se:

- No pré-planejamento estipulou-se usar 101 sementes. Porém no dia do implante, todas as 110 compradas foram usadas. Isso ocorre porque os volumes dos órgãos envolvidos variam de um dia para outro fazendo com que a distribuição da dose também varie. É protocolo do hospital fazer o planejamento "real time".
- Os índices volume-dose-porcentagem estão dentro do aceitável. No final a dose em 90% da próstata acabou ficando menor do que 140Gy (diferença de 4,4%). Devido a dificuldade em distribuir a dose na próstata, essa variação é aceitável (perde-se um pouco na dose total para proteger os tecidos circunvizinhos).
- Os limites de dose do reto e uretra foram respeitados.

Os resultados da dosimetria de controle é apresentado na tabela 08:

Tabela 08: Dosimetria de controle

Medidas	Resultado
1m do paciente	2000 cpm 3 μ R/h
Probe após da higienização	4 μ R/h
Agulhas após da higienização	4 μ R/h
Cama	0,5 μ R/h
BG do hospital	1 μ R/h

Os valores medidos estão dentro do aceitável (investigação acima de 50 μ R/h). O paciente recebeu alta após duas horas o procedimento.

6. CONCLUSÃO

Das opções terapêuticas existentes para o carcinoma da próstata localizado, o implante permanente de sementes radioativas é uma modalidade eficaz e pouco agressiva. A radiação do iodo-125 é de baixa energia o que garante que a maior parte da dose seja liberada na próstata. Por essa razão, o tratamento diminui os efeitos colaterais.

A produção das sementes de iodo-125 no Brasil possibilitará o tratamento em larga escala. Prevê-se a inauguração do laboratório para o segundo semestre de 2010.

No hospital, o físico analisa os dados do paciente e estipula quantas sementes comprar. No dia do implante, o físico estabelece com o médico qual a quantidade e a posição que as agulhas ocuparão na próstata. Por segurança e para garantir a radioproteção, o paciente é monitorado a um metro de distância. Terminado o procedimento o físico médico confere os limites de dose e a posição das sementes.

Durante o período em que foram feitas as observações para este trabalho ficou ressaltada a importância da presença do físico médico nas equipes multidisciplinares, tanto na produção das sementes como nos cuidados com radioproteção e no tratamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [01] SALVAJOLI, J.V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S.L.; **Radioterapia em Oncologia**; v 2. Editora Médica-Científica, 1999.
- [02] **Câncer**. Disponível em <<http://www.suapesquisa.com/cancer/>> Acesso em: 18 de janeiro 2009.
- [03] MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é o Câncer?** Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=322> Acesso em: 18 de janeiro 2009.
- [04] MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=tabelaestados.asp&UF=BR>> Acesso em: 18 de setembro de 2008.
- [05] ROSTELATO, M.E.C.M. **Estudo e Desenvolvimento de uma nova Metodologia para Confecção de Sementes de Iodo-125 para Aplicação em Braquiterapia**. 2006, 93 f.. Dissertação (Doutorado)– Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- [06] PODGORSK, E.B. **Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students**; International Atomic Energy Agency - VIENNA, 2005;
- [07] ALVES, Marinalva Aparecida; **RADIOTERAPIA: Material de aula apresentado no Ciclo de Seminários do grupo PET**; Disponível em: <www.iq.unesp.br/pet/SemiRadio.pps> Acesso em: 16 de janeiro 2009.
- [08] XAVIER, A. M.; MORO, J. T.; HEILBRON, P. F.; **Princípios Básicos de Segurança e Proteção Radiológica**. Terceira Edição Revisada. Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Setembro de 2006.
- [09] SAW, C.B. **Therapeutic Radiological Physics**. Omaha, NE: UNMC, 2002.
- [10] ERWENNE, C. M. **Os métodos de tratamento e as rotinas em tumores intra-oculares**. Disponível em <<http://www.abonet.com.br/abo/atcont5.htm>> Acesso em: 18 de janeiro 2009.
- [11] KAPLAN, I. **Física nuclear**. v 2. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1978.
- [12] SPRAWLS, P.Jr. **Physical Principles of Medical Imaging**. v 2. Madison, Wisconsin, USA: Aspen Publishers, 1995.

- [13] JOHNS, H.E., CUNNINGHAM, J.R. **The Physics of Radiology**. v 3 . Springfield, Illinois, USA: Charles C. Thomas Publisher, 1974.
- [14] KHAN, F.M. **The Physics of Radiation Therapy**. v 3. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- [15] SCHABERLE, F.A.; SILVA, N.C. **Introdução à Física da Radioterapia** Disponível em
- [16] SCAFF, L.M. **Física da Radioterapia**. v 1. São Paulo: Sarvier, 1997.
- [17] KNOLL, G.F. **Radiation Detection and Measurement**. v.3. US: Wiley, 2000.
- [18] DAROS, K.A.C. **Detectores de Radiação Ionizante**. Universidade Federal de São Paulo.
- [19] HAZLETON-NUCLEAR SCIENCE CORPORATION. Donald C. Lawrence. **Therapeutic metal seed containing within a radioactive isotope disposed on a carrier and method of manufacture**. US Pat. n. 3,351,049, 7 nov. 1967.
- [20] RUSSEL, J. A century of brachytherapy. **Nucl. News**, p. 44-46, 2004.
- [21] MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY. David O. Kubiadowicz. **Radioactive iodine seed**. US Pat. n. 4,323,055, 6 Apr. 1982.
- [22] INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION. **Radiation protection – sealed radioactive sources – leakage test methods**. Feb.15, 1992. (ISO – 9978).
- [23] UROMED. **Symetra I-125**. USA: 2000. (catálogo comercial).
- [24] BEST MEDICAL INTERNATIONAL. **Double wall Best Iodine-125 source**. USA: 2000. (catálogo comercial).
- [25] BARD UROLOGICAL. **BrachySource Iodine-125 seed**. USA: 2000. (catálogo comercial).
- [26] MENTOR CORPORATION. **Prostate Brachytherapy – Iodine-125**. USA: 1999. (catálogo comercial).
- [27] HEINTZ, B. H.; WALLACE, R. E. ; HEVEZI, J. M. Comparison of I-125 sources used for permanent interstitial implants. *Med. Phys.*, v. 28, n. 4, p. 671 – 682, Apr. 2001.
- [28] FEHER, A. **Desenvolvimento de Procedimento Utilizando Processo de Soldagem Plasma para Confecção de Sementes de ¹²⁵I**. 2006, 107 f.. Dissertação (Mestrado). – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- [29] ZEITUNI, C. A. **Dosimetria de Fontes de Iodo-125 Aplicadas em Braquiterapia**. 2008, 87 f.. Dissertação (Doutorado). – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

- [30] **A Fundação Antônio Prudente.** Disponível em <<http://www.hcanc.org.br/index.php?page=210>> Acesso em: 18 de maio 2009.
- [31] AMERICAN WELDING SOCIETY *The strength of welding.* Disponível em <<http://www.aws.org>> Acesso em: 28 maio 2009.
- [32] **Princípios do processo plasma.** Disponível em <<http://www.tbasoldas.com.br/produtos/plasmarco.html>>. Acesso em: 28 maio 2009.
- [33] SROUGI, M. **A próstata como ela é.** Folha de São Paulo, São Paulo, 03 de nov. 2002. Caderno Cotidiano, p. 8.
- [34] Disponível em <http://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A2ncer_de_pr%C3%B3stata> Acesso em: 18 de maio 2009.
- [35] EISENBERG, A.L.A. (tradutor) MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **TNM: classificação de tumores malignos.** 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.
- [36] MANUAL ONCURA- AMERSHAM **RAPID Strand: Iodine-125 Seeds.** Revisão de novembro de 2003.
- [37] **LDR BRACHYTHERAPY** Disponível em <http://www.sonotech.de/ldr_brachytherapy.htm> Acesso em: 18 de maio 2009.
- [38] NATH, R. et al. **Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43, Med. Phys.** 22(1), p. 209-34, March 1995.
- [39] ABREU, C.E.V.; NESHALLAH, A.; SILVA, J.L.F.; SROUGI, M.; **BRAQUITERAPIA DE CÂNCER DE PRÓSTATA. Revisão e experiência inicial.** Disponível em <<http://www.rsbcancer.com.br/rsbc/8artigo2.asp?nrev=N%C2%BA%C2%A08>> Acesso em: 28 de abril 2009.
- [40] Disponível em <http://ruirodrigues.net/radioterapia/index.php?option=com_content&task=view&id=140&Itemid=142> Acesso em: 18 de maio 2009.