



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Gabriel Augusto do Nascimento Arruda**

**Análise do Índice de Conformidade e do Índice de Homogeneidade em planejamentos radioterápicos – Comparação entre as técnicas de IMRT, 3D-CRT.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica) – Mestrado Profissional.

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

**Botucatu  
2020**

Gabriel Augusto do Nascimento Arruda

Análise do Índice de Conformidade e do Índice de Homogeneidade em planejamentos radioterápicos – Comparação entre as técnicas de IMRT, 3D-CRT.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, como para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica) – Mestrado Profissional.

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Botucatu  
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Arruda, Gabriel Augusto do Nascimento.

Análise do índice de conformidade e do índice de homogeneidade em planejamentos radioterápicos : comparação entre as técnicas de IMRT, 3D-CRT / Gabriel Augusto do Nascimento Arruda. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marco Antônio Rodrigues Fernandes  
Capes: 10501002

1. Radioterapia. 2. Diagnóstico por imagem. 3. Radiação - Dosimetria. 4. Sistema de planejamento radioterápico.

Palavras-chave: Radioterapia por intensidade modulada de feixe; Radioterapia tridimensional conformacional; Índice de conformidade; Índice de homogeneidade.

## **Gabriel Augusto do Nascimento Arruda**

Análise do Índice de Conformidade e do Índice de Homogeneidade em planejamentos radioterápicos – Comparação entre as técnicas de IMRT, 3D-CRT.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Câmpus de Botucatu, como parte integrante do processo para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica (Pesquisa e Desenvolvimento).

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Comissão Examinadora

Titulares:

---

Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes  
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB - UNESP

---

Prof. Dr. Rodrigo Sanchez Giarola  
Instituto de Biociências de Botucatu – IBB - UNESP

---

Profa. Dra. Talita Salles Coelho  
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN - USP

Suplentes:

---

Prof. Titular Vidal Haddad Junior  
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB - UNESP

---

Profa. Dra. Letícia Diniz Vieira  
Faculdade de Tecnologia de Botucatu (FATEC – Centro Paula Souza)

Botucatu, 23 de Janeiro de 2020.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais e familiares.

Aos meus amigos.

Ao Professor Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes, os meus mais sinceros agradecimentos pela orientação, apoio e ajuda que foram fundamentais para a elaboração desta dissertação.

*“Se você não tem pelo oque morrer, por que você está vivo afinal?”*

Autor desconhecido

## Resumo

ARRUDA, N. A. G. **Avaliação do Índice de Conformidade e do Índice de Homogeneidade em planejamentos radioterápicos – Comparação entre as técnicas IMRT, 3D-CRT.** 2020. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2020.

Os modernos sistemas de planejamentos de tratamento (*Treatment Planning System - TPS*) computadorizados possibilitam a análise de parâmetros que informam sobre a homogeneidade (Índice de Homogeneidade - IH) e a conformidade (Índice de Conformidade - IC) da distribuição de dose de radiação em todo o volume irradiado. O IH é determinado verificando o gradiente de dose de radiação em todo o volume de tratamento planejado (PTV), uma distribuição de dose perfeitamente homogênea implica em IH igual a zero. O IC representa o grau de conformidade entre a região do PTV coberta pela dose prescrita e o volume total do PTV, quanto mais próximo do valor 1,0 melhor a conformidade do tratamento. Nesta pesquisa foram analisados os índices IH e IC para 82 casos clínicos de pacientes anteriormente submetidos à radioterapia, comparando os valores calculados destes parâmetros em planejamentos realizados com a técnica radioterápica tridimensional conformacional (3D-CRT) com a técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT), e correlacionando estes índices com a dose de radiação preconizada em cada um dos casos clínicos estudados. Os planejamentos radioterápicos foram efetuados em dois diferentes Sistemas de Planejamento de Tratamento (TPS), o TPS Eclipse e o TPS XiO. Os resultados apontam que os planejamentos feitos com a técnica de IMRT apresentam valores de IC e IH levemente melhores do que os obtidos com a técnica 3D-CRT.

**Palavras-chave:** índice de conformidade, índice de homogeneidade, radioterapia por intensidade modulada de feixe, radioterapia tridimensional conformacional.

## Abstract

ARRUDA, N. A. G. Evaluation of Conformity Index and Homogeneity Index in radiotherapy planning - Comparison between IMRT, 3D-CRT techniques.- Faculty of Medicine of Botucatu, State University of São Paulo “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2020.

Modern Treatment Planning System (TPS) computerized allows the analysis of parameters that report on the homogeneity index (HI) and conformity index (CI) of radiation dose distribution throughout the irradiated volume. IH is determined by checking the radiation dose gradient across the PTV (planned treatment volume), a perfectly homogeneous dose distribution implies IH = zero. The IC represents the degree of conformity between the PTV region covered by the prescribed dose and the total PTV volume, the closer to 1.0 the better the treatment compliance. In this research IH and IC indices were analyzed for 82 clinical cases previously submitted to radiotherapy, comparing the calculated values of these parameters in three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) planning with the intensity modulated radiation therapy (IMRT) technique, and correlating these indices with radiation dose recommended in each of the clinical cases studied. Radiotherapy planning was carried out in two different treatment planning system (TPS): TPS Eclipse and TPS XiO. The results indicated that the plans made with the IMRT technique present slightly better IC and IH values than those obtained by 3D-CRT technique.

**Key words:** conformity index, homogeneity index, beam intensity modulated radiotherapy, conformational three-dimensional radiotherapy.

## Lista de figuras

Figura 1 – Sistemas de colimação: (A) Bloco de “cerrobend” e (B) MLC	20
Figura 2 – Representação das estruturas definidas pelo ICRU	24
Figura 3 - Acelerador Linear da marca Varian, modelo 2100c	31
Figura 4 - Acelerador Linear da marca Elekta, modelo Precise	32
Figura 5 - Histograma de PTV para planejamentos 3D-CRT	35
Figura 6 - Histograma de Dose 2% para planejamentos 3D-CRT	36
Figura 7 - Histograma de Dose 50% para planejamentos 3D-CRT	36
Figura 8 - Histograma de Dose 98% para planejamentos 3D-CRT	37
Figura 9 - Histograma de IC para planejamentos 3D-CRT	38
Figura 10 - Histograma de IH para planejamentos 3D-CRT	39
Figura 11 – Regressão linear entre IC e IH – 3D-CRT	41
Figura 12 - Histograma de PTV para planejamentos com IMRT	42
Figura 13 - Histograma de Dose 2% para planejamentos com IMRT	43
Figura 14 - Histograma de Dose 50% para planejamentos com IMRT	44
Figura 15 - Histograma de Dose 98% para planejamentos com IMRT	44
Figura 16 - Histograma de IC para planejamentos com IMRT	45
Figura 17 - Histograma de IH para planejamentos com IMRT	46
Figura 18 – Regressão linear entre IC e IH – IMRT	48

## Lista de tabelas

Tabela 1 – Estatísticas dos dados clínicos 3D-CRT	34
Tabela 2 – Matriz de correlação – 3D-CRT: Doses, IC, IH, PTV	39
Tabela 3 - Matriz de significância: Correlação – 3D-CRT: Doses, IC, IH, PTV	40
Tabela 4 - Estatísticas dos dados clínicos IMRT	42
Tabela 5 - Matriz de correlação – IMRT: Doses, IC, IH, PTV	46
Tabela 6 - Matriz de significância: Correlação – IMRT: Doses, IC, IH, PTV	47

## Lista de abreviaturas e siglas

3D-CRT	Radioterapia tridimensional conformacionada
BEV	Visão do feixe
cGy	Centigrays
cm	Centímetros
CTV	Volume alvo clínico
DMLC	Colimador multi-lâminas dinâmico
DVH	Histograma dose-volume
EBRT	<i>External Beam Radiation Therapy</i>
GTV	Volume tumoral grosseiramente visível
Gy	Gray
IC	Índice de conformidade
ICRU	Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação
IH	Índice de homogeneidade
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
ITV	Volume alvo interno
kV	Energia de raios X ou raios gama de quilovoltagem
m	Metros
MeV	Energia de raios X, raios gama ou feixes de elétrons de megavoltagem
MLC	Colimador multi-lâminas
mm	Milímetro
NTPC	Probabilidade de complicação do tecido normal
OAR	Órgão de risco
PRV	Órgão de risco de planejamento
PTV	Volume alvo de planejamento
RI	Radiação ionizante
SMLC	<i>Static Multileaf Collimator</i>
TPC	Probalibade de controle tumoral
TPS	Sistema de planejamento de tratamento
TV	Volume de tratamento

## Sumário

1 INTRODUÇÃO	11
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	13
2.1 Radiação	13
2.2 Radioterapia	14
2.2.1 Radioterapia de Feixe Externo – EBRT	15
2.2.1.1. Era da Descoberta	15
2.2.1.2 Era da Ortovoltagem	17
2.2.1.3 Era da Megavoltagem	18
2.2.1.4 Era dos feixes de íons	19
2.2.1.5 Radioterapia conformacional tridimensional – 3D-CRT	20
2.2.1.6 Radioterapia de Intensidade Modulada – IMRT	21
2.3 Sistemas de Planejamentos computadorizados – TPS	22
2.3.1 Delimitação de estruturas de interesse	23
2.3.2 Planejamento 3D-CRT	24
2.3.3 Planejamento IMRT	26
2.4 Índices de conformidade e homogeneidade	27
2.5 Braquiterapia	28
3. OBJETIVO	30
3.1 Justificativa	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1 Estatísticas individuais: 3D-CRT	34
5.2 Estatísticas individuais: IMRT	42
6. CONCLUSÕES E DISCUSSÕES	48
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

## 1 INTRODUÇÃO

Durante o desenvolvimento das células saudáveis, as mesmas aumentam e se replicam em uma proporção ideal, mantendo em homeostasia a razão entre morte e gênese celular dos tecidos. O conjunto anormal de massa tecidual proveniente do crescimento excessivo e não regulado de suas células é denominado tumor, tal qual pode se classificado em benigno ou maligno (BORGES-OSÓRIO, 2001).

Ao contrário dos tumores benignos, os tumores malignos não apresentam limitação de crescimento e podem invadir tecidos vizinhos e até mesmo migrar através da corrente linfática e/ou sanguínea, podendo gerar um novo foco tumoral. Tal capacidade de migração e invasão de outros tecidos pelas células tumorais é chamada de metástase e implica, de forma lenta, gradual e cumulativa, em perda de funções vitais dos tecidos afetados, levando o indivíduo a óbito (BORGES-OSÓRIO, 2001).

A nomenclatura “câncer” pode ser atribuída a um grupo de mais de 100 doenças que tem em comum esta condição patológica que consiste na desregulação da precisão da proliferação celular e a invasão de tecidos circunvizinhos ou espalhar-se para outros tecidos (PINTO; FELZENSZWALB, 2003).

A causa do câncer é atribuída à contextos multifatoriais, que englobam predisposições genéticas hereditárias, alterações espontâneas do DNA, condições somáticas do meio ambiente, estilo de vida e entre outros fatores associados ao indivíduo (JORDE *et al*, 2000; PINTO; FELZENSZWALB, 2003)

Conforme dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são esperados no Brasil, para o biênio de 2018-2019, cerca de 600 mil novos casos de câncer para cada ano, destes doentes, aproximadamente 65% serão submetidos à radioterapia, em algum momento do curso da doença (INCA, 2017).

A radioterapia é um tratamento médico que utiliza radiação ionizante para tratar tumores (KHAN; GIBBONS, 2014; SCAFF, 2010). O sucesso do tratamento depende de vários fatores, dentre os quais a garantia da qualidade dos campos de radiação e da distribuição de dose no volume alvo, buscando-se sempre concentrar a dose nas células tumorais, a fim de maximizar o dano nas mesmas, e minimizar

a dose de radiação nos tecidos sadios circunvizinhos, a fim de conservar a saúde dos mesmos (FEUVRET; NÖEL; MAZERON; BEY, 2006 ).

Desse modo, é imprescindível a precisão na identificação do volume e área tumoral para o cálculo da distribuição de dose de radiação preconizada no tratamento. Controle de qualidade e dosimetria dos feixes de radiação também se mostram uma etapa substancial para a garantia da qualidade da dose de radiação emitida pelo equipamento de tratamento (GONÇALVES, 2012; NUNES, 2014).

Os equipamentos de teleterapia do tipo acelerador linear permite a liberação de feixes de radiações ionizantes com maior precisão no volume alvo de tratamento. Com eles, técnicas de radioterapia mais avançadas (3D-CRT e IMRT) foram rapidamente adotadas pelos serviços de radioterapia, substituindo assim as técnicas convencionais bidimensionais que provocavam efeitos biológicos mais severos (BAKIU et al, 2013; JUSTINO; CARVALHO; FERAUCHE; ROS, 2003; XU; LI; LI; JIA, 2017).

No entanto, nem todos os serviços de radioterapia possuem condições financeiras que permitam a aquisição de sofisticados equipamentos de radiação e sistemas de planejamentos computadorizados (FERNANDES, 2010)

A instalação e operacionalização de um equipamento de teleterapia requer ensaios rigorosos de controle de qualidade, os quais devem ser inicialmente realizados durante os testes de comissionamento da máquina, e periodicamente durante todo o período de seu uso (AAPM, 2009; GONÇALVES, 2012).

Os experimentos de dosimetria das radiações ionizantes exigem regras fundamentais e conhecimentos de física da radioterapia, além de determinação de parâmetros radiométricos dos feixes de tratamento (KHAN; GIBBONS, 2014).

Os modernos sistemas de planejamentos radioterápicos (TPS) computadorizados possibilitam a análise de parâmetros que informam sobre a homogeneidade, através do índice de homogeneidade (IH), e a conformidade, através do índice de conformidade (IC), da distribuição de dose de radiação em todo o volume irradiado (NUNES, 2018).

Os dois principais TPS em uso nos serviços de radioterapia do país são o TPS Eclipse do fabricante Varian Medical Systems, e o TPS XiO do fabricante

Elekta Medical Systems (ELEKTA, 2015). O uso de um TPS requer o conhecimento dos seus métodos de cálculos para determinação da distribuição da dose de radiação no volume irradiado (CAMPANELLI, 2018).

O IH é determinado verificando o gradiente de dose de radiação em todo o PTV (volume de tratamento planejado), uma distribuição de dose perfeitamente homogênea implica em IH igual a zero (MACKIE; GREGORIE, 2010).

O IC representa o grau de conformidade entre a região do *PTV* coberta pela dose prescrita e o volume total do PTV, quanto mais próximo do valor 1,0 melhor a conformidade do tratamento (MACKIE; GREGORIE, 2010).

Devido ao avanço tecnológico o evoluir das técnicas radioterápicas, é de se esperar que planejamentos radioterápicos com a técnica de Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) apresentem maior heterogeneidade e melhor conformidade do que com a técnica tridimensional conformacional (3D-CRT) (NUNES; FERNANDES, 2017).

## **2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

### **2.1 Radiação**

Radiação é uma forma de propagação de energia no espaço, podendo ser classificada como energia em trânsito, sendo observada por meio de uma onda eletromagnética ou de uma partícula (SCAFF, 2010).

Constituída por um campo magnético e um campo elétrico perpendiculares entre si, a radiação eletromagnética se propagava no vácuo com a velocidade da luz, não possui massa, tampouco carga elétrica, e é entendida como um conjunto de pequenos pacotes de energia. Os raios X e raios gama são exemplos deste tipo de radiação.

Quando a energia se propaga através de partículas subatômicas, como elétrons, nêutrons, prótons, entre outras, é chamada de radiação corpuscular. Assim, é caracterizada por meio de sua massa, carga, velocidade e outros parâmetros que descrevem sua energia.

Caso a radiação em questão tenha energia suficiente para ejetar elétrons de um átomo, a mesma recebe o nome de radiação ionizante (RI). Os tipos de

radiações mais comumente utilizadas nas rotinas clínicas são os raios X, raios gama e partículas beta (OKUNO, 2018)

## 2.2 Radioterapia

A radioterapia é uma especialidade médica que utiliza radiação ionizante para o tratamento de doenças radiosensíveis (KHAN; GIBBONS, 2014; SCAFF, 2010).

Anteriormente ao advento dos feixes de partículas ionizantes, a medicina possuía um espectro limitado de tratamentos para alguns conjuntos de doenças. Tais limitações alinhadas com a necessidade de novas técnicas de tratamento formavam um imenso vácuo no campo médico, demonstrado subitamente após a descoberta dos raios X em 1895. Logo nos primeiros meses do ano seguinte à descoberta, a técnica de produção dos raios X já havia sido difundida e ganhou inúmeras aplicações, sem nenhum entendimento das características físicas dos feixes ou possível repercussão biológica atrelada à sua utilização. A motivação por trás desta utilização indiscriminada dos raios X no campo médico era, naturalmente, a grande demanda de tratamentos para doenças debilitantes e, até então, incontroláveis. Ainda nesses primeiros meses de 1896 os raios X já eram utilizados para o tratamento de lesões de pele.

A evolução dos tratamentos utilizando radiação possui um espectro contínuo, contudo, é conveniente avaliar tal evolução como uma sucessão de períodos distintos, tais como: A Era da Descoberta, desde a descoberta de Röntgen até o final da década de 1920; A Era da Ortovoltagem, do fim da década de 1920 até a Segunda Guerra Mundial; A Era da Megavoltagem, com o começo dos aceleradores lineares de alta energia, nos anos 1950 e seus respectivos aprimoramentos, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT).

Dentro deste contexto, o desenvolvimento das tecnologias de tratamento por feixes de íons pode ser atrelado à era de megavoltagem, tendo seu próprio desenvolvimento em paralelo, com os primeiros tratamentos realizados em humanos em 1954. Contudo, apenas em meados de 1980 foi possível a construção de um hospital baseado em terapia de prótons.

Em cada uma das eras, o ímpeto fundamental para cada uma de suas respectivas evoluções foi a necessidade do aumento da capacidade de controle das doenças, bem como o aumento da qualidade de vida do paciente. Tais necessidades mobilizaram e instigaram a comunidade científica, fazendo com que, em cada uma de suas respectivas eras, fossem realizados estudos físicos, médicos e biológicos com o intuito de entender e melhorar profundamente as ferramentas utilizadas nos tratamentos, aprendendo assim como utilizá-las de forma otimizada para o benefício dos pacientes. Com uma meta abrangente visualizada pelo meio científico, um certo tipo de trabalho em equipe ocorreu em todas as eras entre os grupos acadêmicos de modo global: a busca por melhores tratamentos e qualidade de vida aos pacientes guiaram os esforços e condicionaram a evolução do uso das radiações nos humanos (LEDERMAN, 1981; SLATER, 2012).

## **2.2.1 Radioterapia de Feixe Externo – EBRT (External Beam Radiation Therapy)**

### **2.2.1.1. Era da Descoberta**

Durante este período inicial, as bases da radioterapia foram estabelecidas. Concomitantemente à esta era, foi realizada a descoberta do elétron, outras estruturas subatômicas e partículas eletromagnéticas, possibilitando assim os esforços para o estudo do uso terapêutico das mesmas (LEDERMAN, 1981; SLATER, 2012).

Embora os raios X tenham sido produzidos inadvertidamente e ocasionalmente por outros (LEDERMAN, 1981), a descoberta do mesmo foi descrita e atrelada a Röntgen, em 1895, sendo a descoberta mais significativa do período (RÖNTGEN, 1895). Subsequentemente ao relato de Röntgen, Bequerel relata a descoberta do fenômeno de radioatividade (BECQUEREL, 1896), e, em 1898, o casal Curie também relata a descoberta do elemento Rádio (Ra) (CURIE, 1898). Poucos anos após, em 1901, os efeitos fisiológicos à exposição ao recém descoberto Ra, foram reportados por Bequerel e Curie (BECQUEREL, 1901). Tal conjuntura de descobertas estimularam a especulação sobre o uso da radioatividade com finalidades terapêuticas de forma concreta (LYON, 1896). De fato, o uso de radiações com intuito terapêutico já havia sido aplicado anteriormente, em

1896 (LEDERMAN, 1981). Relatórios sobre o uso dos raios X e do elemento rádio (curieterapia) aconteceram ao longo da primeira década do século passado; em 1904, relatórios sobre radioterapia já se encontravam disponíveis (BECK, 1904).

É claro que neste começo, havia um grande desconhecimento sobre os mecanismos de ação específicos dos raios X e sua repercussão biológica, deste modo, apesar dos esforços para uma boa eficácia terapêutica, a falta de informação conduzia à uma alta morbidade e baixa capacidade de controle tumoral por parte das recentes aplicações (KAPLAN, 1977). Contudo, tal cenário leva a comunidade científica à considerar otimizações, cada uma em sua respectiva área: radiobiologistas com os estudos dos efeitos das radiações em células; radioterapeutas passaram a procurar melhores modos de entrega de dose, estudando os efeitos de fracionamento da mesma; físicos investigam as propriedades das recém descobertas radiações a fim de melhor caracterizar as mesmas. Os estudos físicos foram recompensados com a descoberta de novos tipos de radioisótopos, e também, com o melhor entendimento desta recém descoberta estrutura, o átomo (SLATER, 2012).

Com o avanço dos estudos, questões começaram a ser entendidas de forma mais profunda. Na perspectiva biológica, Regaud (REGAUD; FERROUX, 1927) e Coutard (COUTARD, 1934) realizaram importantes descobertas com seus estudos, onde procuravam maneiras diferentes de entregar a dose de radiação total nas células. Até este marco, a dose total dos tratamentos era administrada apenas em uma quantidade pequena de frações com alta dose, ou, uma única fração com a dose completa. Regaud demonstrou que uma entrega fracionada de dose poderia erradicar e esterilizar a espermatogênese permanentemente. Mais tarde, Coutard observou que a utilização de doses fracionadas em cânceres de cabeça e pescoço poderiam inibir o desenvolvimento da doença sem as reações adversas observadas com uma entrega de dose única. Tais descobertas estabeleceram e guiaram novas condutas clínicas baseadas no conceito primordial observado: células saudáveis são mais aptas a sobreviver e se recuperar dos danos causados pela radiação do que células tumorais. Este conceito ficou conhecido como radiosensibilidade. A partir de então, os médicos radioterapeutas passaram a adotar o uso do fracionamento de dose nos tratamentos.

Ainda nesta era, foi construído um tubo de raios X “prático”, possibilitando médicos entregar as doses dos tratamentos em tumores mais profundos, devido sua maior energia (180-200kV) (COOLIDGE, 1913). Antes deste marco, também antes do desenvolvimento de transformadores de alta voltagem, o uso dos raios X de forma terapêutica estava limitado à tumores superficiais e de pouquíssima profundidade.

Esta era também foi marcada por avanços no entendimento da matéria: Rutherford, Geiger, Bohr, entre outros, cujas colaborações com suas descobertas contibuíram enormemente para com a ciência.

### **2.2.1.2 Era da Ortovoltagem**

Este período é compreendido do final da década de 1920 até o final da década de 1950, com o final da Segunda Guerra Mundial. As necessidades clínicas para tratamentos de tumores profundos foram supridas majoritariamente pelas técnicas de irradiação intracavitária e intersticial utilizando-se elemento químico rádio-226, devido a não existência de fontes de feixes mais penetrantes. Considerado também um período de transição, os desenvolvimentos desta época conduziram à radioterapia de supervoltagem (500kV~2MV) (ROBINSON, 1995).

Os anos 20 também foram marcados por avanços significativos no conhecimento de partículas subatômicas e técnicas de manipulação e energização das mesmas.

Os primeiros tubos de raios X, construídos por Coolidge, foram a base dos aceleradores lineares (COOLIDGE, 1913), que começaram a ser construídos ao final dos anos 1920. Seguindo a ideia de aceleração linear, aparelhos com seu funcionamento baseados na aplicação do princípio de diferença de potencial elétrico foram desenvolvidos por Van de Graff (VAN DE GRAAF, 1931) em 1929 e por Cockcroft & Walton (COCKCROFT; WALTON, 1930; COCKCROFT; WALTON, 1932) em 1932.

Tratamentos com feixes de elétrons se tornaram exequíveis e uma opção de tratamento válida apenas em 1940, quando Kerst desenvolveu o betatron (KERST, 1940, KERST, 1941), o primeiro equipamento a produzir elétrons de 2 MeV. O uso clínico das radiações foi deixado de lado durante a segunda guerra mundial, contudo, pesquisas sobre novas fontes energéticas foram extremamente

estimuladas, culminando no desenvolvimento das bombas nucleares. Um maior avanço desta época foi o sincrotron, concebido independentemente ao mesmo tempo por Veksler, na União Soviética, e McMillan, nos Estados Unidos. O conceito central foi a estabilidade de fase, onde, altas energias poderiam ser armazenadas sem a construção de ciclotrons necessariamente cada vez maiores.

### **2.2.1.3 Era da Megavoltagem**

A era da megavoltagem é englobada dos anos 1950 até aproximadamente 1985. Como maior avanço, em resposta à necessidade contínua de tratar tumores localizados em tecidos profundos, foram desenvolvidas as máquinas de telecobaltoterapia e os aceleradores lineares de elétrons. Telecobaltoterapia era capaz de produzir aproximadamente 1,3 MV e raios X. Os aceleradores lineares de elétrons estavam prontos para uso clínico já nos anos 1950, porém, apenas nos anos 60 a propagação de seu uso clínico foi aderida (KARZMARK; PERING, 1973). As maiores energias promovidas pelos aceleradores de elétrons foram de 4,0 MeV a 6,0 MeV nos primeiros modelos, e 10 MeV a 20,0 MeV em modelos posteriores. Isto possibilitou o aumento do alcance de profundidade dos tratamentos, promovendo assim uma maior conservação dos tecidos epiteliais, melhora da taxa de controle de doenças e possibilidade de aumento de entrega de dose local (KAPLAN, 1979).

Ainda assim, existia uma maior limitação, oriunda das fontes de radiação, a qual era difícil de controlar, uma vez que o feixe passasse pelo tecido: o retroespalhamento. Conforme a radiação atravessa a profundidade dos tecidos a caminho do alvo, no caso, o tumor, o feixe interage com a matéria se espalhando lateralmente, contribuindo para um aumento de dose total, nos tecidos saudáveis, fora da região do tumor. Diversos estudos desta era demonstraram a importância e eficácia dos modernos modelos de entrega dos feixes de tratamento da radioterapia.

Em muitos aspectos, a era de megavoltagem ainda continua em progresso, embora o desenvolvimento dos aceleradores lineares de elétrons seja bem consolidado.

#### 2.2.1.4 Era dos feixes de íons

Logo após a Segunda Guerra Mundial, em 1946, Robert R. Wilson ajudou a estabelecer o alicerce para a, então chamada, Terapia de Feixe de Íons, quando foi publicado um artigo propondo o uso de prótons acelerados por máquinas para aplicações clínicas, bem como para pesquisas científicas (WILSON, 1946). Contudo, o primeiro uso clínico de um feixe de prótons foi ocorrer apenas em 1954, e, desde então a protonterapia (PT) começou a se espalhar em outros laboratórios do mundo.

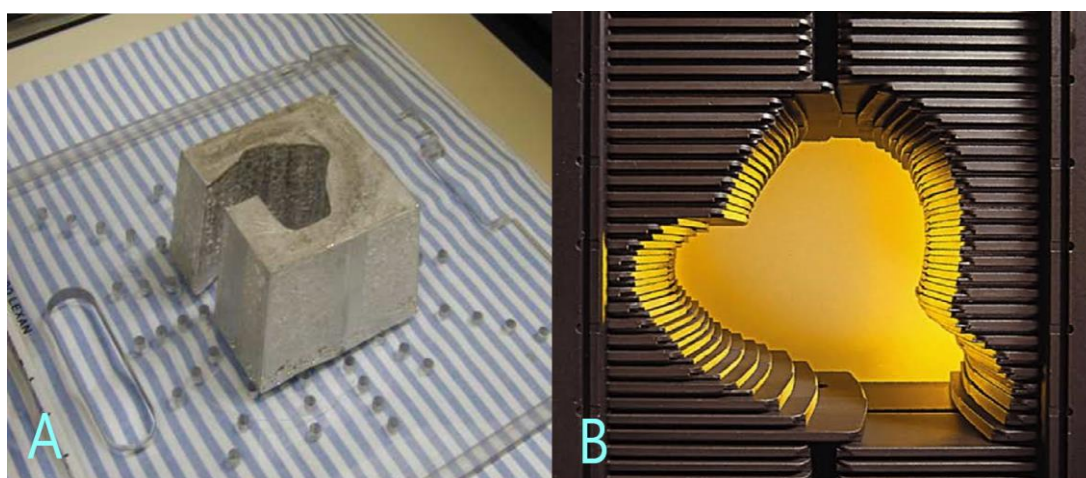
O desenvolvimento do primeiro hospital com PT começou em 1970 na Universidade de Saúde Loma Linda, na Califórnia - Estados Unidos, com um estudo de viabilidade que apontou três deficiências de suporte técnico para uma utilização ideal de protótipos para uso clínico, sendo elas: capacidade computacional, imagem digital (digitalização por tomografia computadorizada) e um planejamento de tratamento que possa permitir à equipe médica visualizar o padrão de ionização sobreposto à anatomia do paciente e, assim, planejar tratamentos com a precisão necessária para obter os benefícios desses feixes de partículas carregadas (BOONE; LAWRENCE; CONNOR; MORGADO; HICKS; BROWN, 1977).

Prótons não foram as únicas partículas investigadas para terapia. Nos anos 60 e 70, alguns médicos e radiobiologistas também se entusiasmaram com as possibilidades terapêuticas dos méson-pi negativos e íons mais pesados que núcleos de hidrogênio. O desenvolvimento da terapia de feixe de íons foi uma resposta à necessidade de preservar o tecido normal, tanto quanto possível, para minimizar os efeitos colaterais e a complicação que impediram a entrega de níveis de dose suficientes para controlar os tumores, mesmo na era da megavoltagem.

### 2.2.1.5 Radioterapia conformacional tridimensional – 3D-CRT

A radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) baseia-se em informações - ou imagens- anatômicas tridimensionais e na premissa de conformar a distribuição de dose o mais semelhante possível ao formato do volume alvo em termos de dose adequada no tumor e a menor dose possível nos tecidos sadios adjacentes (KHAN; GIBBONS, 2014). Diferentemente do do planejamento convencional (ou 2D), em que o planejamento é embasado em radiografias comuns, o cálculo de distribuição de dose é baseado em aquisições tomográficas, e, então os arranjos de feixes são distribuídos e criados a partir da especificação de quantidades de campos, o peso dos campos, a angulação do *gantry* para cada um dos campos e o formato do campo na visão do feixe (*Beam's Eye View - BEV*). Enquanto na técnica 2D a conformação é obtida através de blocos de colimação feitos com uma liga metálica com baixo ponto de fusão, conhecida como “*cerrobend*”, colocados entre o feixe e o paciente, a conformação na técnica 3D-CRT no alvo é alcançada a partir da utilização de colimadores multi-lâminas (MLC - *multileaf colimator*), que é uma tecnologia composta por 80 a 120 unidades motoras independentes com dimensão de até 1 cm alocadas na saída do feixe. Tais lâminas se movem durante o tratamento, a partir de comandos, com o intuito de modular a forma de saída da radiação para o alvo, aumentando, portanto, a conformidade do feixe na área alvo, desta forma, poupando os tecidos sadios adjacentes (SOUZA; BRAZ; DA ROSA, 2012). A figura 1 apresenta o bloco de “*cerrobend*” e os MLC.

Figura 1 – Sistemas de colimação: (A) Bloco de “*cerrobend*” e (B) MLC



Fonte: (A) <<https://docplayer.com.br/docs-images/39/19677324/images/4-0.jpg>>

(B): <[https://www.researchgate.net/figure/Varian-Millennium-120-leaf-MLC\\_fig1\\_279757039](https://www.researchgate.net/figure/Varian-Millennium-120-leaf-MLC_fig1_279757039)>

Este conceito de distribuição conformacional de dose é estendido também para objetivos clínicos, como maximizar a probabilidade de controle tumoral, conhecido como TPC, e, minimizar a probabilidade de complicação de tecido normal, parâmetro conhecido como NTPC. Desta forma, a técnica 3D-CRT engloba análises tanto físicas como biológicas, contribuindo então para alcançar resultados clínicos otimizados (KHAN; GIBBONS, 2014; SCAFF, 2010).

Quando comparada à radioterapia convencional 2D, a técnica 3D-CRT consegue entregar resultados mais satisfatórios. Isto é devido à utilização de sistemas computacionais de planejamento, que permitem a utilização das imagens anatômicas do paciente para realizar a conformação tridimensional no volume alvo de tratamento. Desta forma, melhores entregas de dose podem ser realizadas, principalmente no que diz respeito a doses mais conformes e homogêneas.

#### **2.2.1.6 Radioterapia de Intensidade Modulada – IMRT**

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é uma evolução da técnica de 3D-CRT. A premissa da técnica se baseia em conformar os feixes de radiação no volume alvo com o adicional de conseguir modular a intensidade do feixe em cada um dos campos de tratamento, desde modo, garantindo uma deposição de dose com uma melhor distribuição e melhor conformação do que a técnica antecessora (AGENCY, 2008; KHAN; GIBBONS, 2014; SCAFF, 2010).

Quando comparada à radioterapia tradicional, 2D ou 3D-CRT, o planejamento da IMRT pode ser considerado como uma lógica inversa. Nos sistemas de planejamentos computadorizados, são incluídos como dado de entrada, os volumes de interesse demarcados para tratamento, as regiões a serem poupadas e os limites de dose para cada um dos volumes desenhados. A partir daí, por meio de cálculos e simulações, o sistema resultará, como dado de saída, a distribuição conformacional da dose, maximizando o a dose no volume alvo e minimizando a dose nas regiões de risco baseado nos limites incluídos como dado de entrada (KHAN; GIBBONS, 2014; SOUZA; BRAZ; DA ROSA, 2012).

Existem dois métodos que classificam a modulação dos feixes de IMRT, podendo ser feitos com uma configuração estática ou dinâmica da posição dos colimadores MLC. O método “*Step and Shoot*” mantém a configuração dos

colimadores estática e é conhecida também como SMLC, do inglês, *Static Multileaf Collimator*. Esta técnica detém a seguinte lógica: as lâminas se conformam na posição específica para o determinado feixe, após a colimação estar completa o feixe é então disparado, e, após a dose atingir o limite planejada, o feixe é desligado. Após o desligamento do feixe, as lâminas se reorganizam para o formato planejado subsequente para o próximo campo (KHAN; GIBBONS, 2014).

Já o método dinâmico é conhecido como *Dynamic Multileaf Collimator – DMLC*, ou simplesmente *Sliding Window*. Nesta técnica, cada um dos colimadores se reorganiza de forma independente durante a irradiação do feixe, exigindo assim um controle de qualidade rigoroso quanto à acurácia e velocidade de deslocamento de cada uma das lâminas (AGENCY, 2008; SOUZA; BRAZ; DA ROSA, 2012).

### **2.3 Sistemas de Planejamentos computadorizados – TPS**

De forma genérica, um sistema de planejamento de tratamento (*Treatment Planning System - TPS*) é um sistema computacional utilizado para o cálculo automatizado de distribuições de dose em um volume alvo, no caso, um paciente radioterápico (KHAN; GIBBONS, 2014).

A constante evolução tecnológica e computacional possibilitou a inserção de computadores no meio clínico, e com isto, um avanço significativo quanto à otimização de cálculos e simulações. Os primeiros cálculos computacionais, realizados na década de 1950, de distribuições de dose eram realizados à partir da somatória das cartas de isodose digitalizadas em cartões de codificação binária e demoravam entre 10 a 15 minutos à cada campo.

Atualmente, os TPS operam com planejamentos totalmente tridimensionais e digitais. Utilizando imagens tomográficas e de ressonância magnética com formato de arquivo padronizados, os TPS conseguem integrar as tecnologias, e, assim, realizar otimizações e definições de limites de regiões de volume alvo de tratamento, simulações e cálculos de distribuição de dose (KHAN; GIBBONS, 2014).

Estes sistemas modernos operam em ambientes Windows e Linux, utilizando diferentes algoritmos de cálculo, classificados, basicamente, em três grupos: Algoritmos baseados em correções, que se baseiam inicialmente na

distribuição de dose simulada em um absorvedor de água e, posteriormente, induz correções para diferentes densidades de tecidos; algoritmos baseados em modelos, os quais realizam os cálculos à partir de fontes virtuais de radiação; e algoritmos baseados em técnicas de Monte Carlo (CAMPANELLI, 2018; KHAN; GIBBONS, 2014).

### **2.3.1. Delimitação de estruturas de interesse**

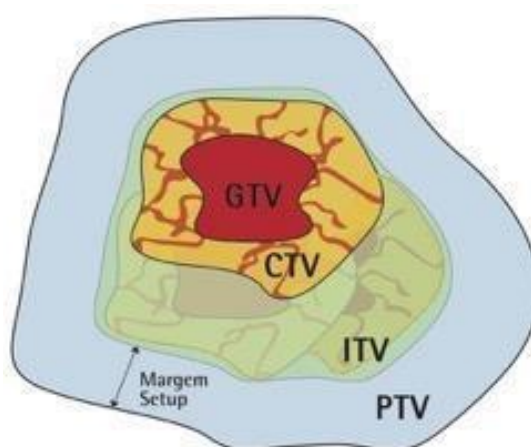
Os protocolos de planejamento definem seis estruturas que devem ser consideradas no contorno da região de irradiação. Conforme preconizado pelos relatórios anteriores da Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação - ICRU (LANDBERG; et al, 2016 ; LANDBERG; et al, 1993; MACKIE; GREGORIE, 2010) a definição dos volumes relacionados aos tecidos tumorais e aos tecidos sadios é um passo obrigatório no processo de planejamento, visto que a dose absorvida não pode ser prescrita, registrada e relatada sem tais especificações. Tais estruturas estão descritas abaixo:

- GTV (“Gross Tumor Volume” ou volume tumoral grosseiramente visível): Esse volume não é definido em casos pós-operatórios ou após ressecção completa do tumor e corresponde ao volume de doença palpável ou visível;
- CTV (“Clinical Target Volume” ou volume alvo clínico): volume que contém doença subclínica não grosseiramente visível, mas com probabilidade de ocorrência relevante ao tratamento. Contém o GTV, acrescido de uma margem;
- ITV (“Internal Target Volume” ou volume alvo interno): volume correspondente ao CTV acrescido de uma margem que leva em consideração as incertezas quanto ao tamanho, formato e posição do CTV relativo a pontos anatômicos de referência, como enchimento da bexiga, movimentos de respiração, etc.;
- PTV (“Planning Target Volume” ou volume alvo de planejamento): corresponde ao volume do CTV ou ITV acrescido de uma margem devido as incertezas geométricas, tais como movimento dos órgãos e variações. Sendo o objeto alvo do planejamento de distribuição da dose do tratamento, o PTV é um conceito geométrico onde, no qual o formato da distribuição de dose nele deva garantir que todo o CTV tenha recebido a dose prescrita com uma probabilidade clinicamente aceitável;

- OAR (“Organs at Risk” ou órgãos em risco): volume correspondente as estruturas normais, sem doença, próximas ao tumor que podem ser atingidas pelos feixes de radiação e podem sofrer morbidade significativa, devendo serem protegidas ao máximo durante o planejamento;
- PRV (“Planning Risk Volume” ou órgão de risco de planejamento): volume correspondente ao OAR com uma margem que leva em consideração as incertezas e variações na posição do OAR, a fim de evitar complicações.

A figura 2 abaixo ilustra as estruturas de interesse descritas acima.

Figura 2 – Representação das estruturas definidas pelo ICRU



Fonte: Adaptado de Almeida (2012)

### 2.3.2 Planejamento 3D-CRT

Após o médico radioterapeuta fazer as delimitações dos volumes dos órgãos de risco e de tratamento, mediante os cortes tomográficos da região de interesse, o físico especialista realiza os planos de tratamentos, onde são estabelecidos os campos de radiação e suas características geométricas, como angulação de *gantry*, energia do feixe de radiação e peso do campo, a partir da dose preconizada pelo médico e as delimitações das estruturas de interesse.

O físico precisa ainda determinar o ponto de cálculo da dose de radiação prescrita no tratamento. Por conveniência, e sempre que possível, o ponto de cálculo de dose é escolhido no centro do PTV, que já foi escolhido com o centro de incidência dos raios centrais dos feixes de radiação.

Não é recomendado que a escolha do ponto de cálculo seja feita em OAR ou em alguma região de grande heterogeneidade, devido os algoritmos computacionais poderem apresentar incertezas no cálculo final da distribuição de dose, podendo contribuir para uma sub ou superestimação do valor das unidades monitoras (UM), alterando a intensidade do feixe de radiação, assim comprometendo a qualidade do tratamento.

Sequencialmente ao arranjo dos campos, o próximo passo é conformar as MLCs de acordo com o PTV. O plano de tratamento deve ser normalizado para a dose de prescrição no ponto de referência correspondente ao centro do PTV, para que a curva de isodose de 100% corresponda à dose de prescrição.

A análise de geometria e distribuição das curvas de isodose dentro do volume é crucial, uma vez satisfatórias, o passo seguinte é a análise de distribuição de dose para cada um dos volumes de interesses citados acima, como PTV e OAR.

A análise da distribuição dose-volume (DVH – histograma dose-volume) é feita na forma de um histograma de dose por volume no qual espera-se que 100% do volume alvo receba a dose prescrita sem grandes variações e os OARs recebam o mínimo possível dessa dose.

O DVH contribui para às análises de tratamento resumindo a distribuição de dose total em uma única curva para cada uma das estruturas anatômicas de interesse, bem como fornece informações quantitativas a respeito da quantidade de dose absorvida em uma parcela de volume (KHAN; GIBBONS, 2014).

Para o PTV, segue-se as recomendações da ICRU 50 (1993) e 62 (1999) (LANDBERG; et al, 2016; LANDBERG; et al, 1993), que diz que a subdose em qualquer parte do PTV não exceda 5,0% da dose prescrita e a sobredose não exceda 7,0%. Na hipótese de um desses parâmetros estarem insatisfatórios, tenta-se alterar a distribuição do peso ou rearranjar geometricamente os campos de radiação por meio de novas angulações ou na inserção de novos campos.

As doses de radiação devem sempre ser otimizadas, visando minimizar os efeitos deletérios do tratamento e assim buscar melhor qualidade de sobrevivência do paciente.

### 2.3.3 Planejamento IMRT

Em contraponto à técnica de 3D-CRT, em que o físico responsável pelo tratamento define os pesos de cada um dos campos de tratamento, a técnica de IMRT utiliza um algoritmo de otimização de planejamento inverso, em que, a partir dos requisitos mínimos de distribuição de dose definidos para o tratamento, é calculada a distribuição dos feixes e padrões de taxa de dose que melhor se aproxima da solução ótima, estabelecendo, também, a melhor configuração de subcampos para modulação dos feixes (ALMEIDA, 2006).

O planejamento inverso tem início com a definição do número de campos a serem utilizados, os ângulos de incidência e energia do feixe. Em seguida, deve-se configurar automaticamente a abertura dos colimadores com a intenção de criar tamanhos de campos que abranjam todas as áreas de tratamento (PTV) e minimizem a exposição nos OARs (ELEKTA, 2015).

O próximo passo é entrar com os objetivos de cobertura de dose de tratamento para que o algoritmo construa uma função objetiva com base nos dados oferecidos, e, por meio de uma otimização iterativa, encontre uma solução que minimiza o custo computacional ou maximiza a qualidade. O ideal é que se consiga atingir os objetivos, proporcionando a melhor distribuição de dose no volume de tratamento, com o mínimo de tempo de máquina. Contudo, em alguns casos, a busca pelos melhores parâmetros de distribuição de dose torna-se custoso e o processo computacional se torna lento.

Sequencialmente são definidos os critérios para a otimização. Tais critérios pré-definidos no TPS podem ser alterados conforme necessário. Ao longo do processo de otimização, de forma iterativa, o algoritmo irá buscar minimizar o valor da função objetiva, através da manipulação da intensidade de cada “*beamlet*” de cada campo (ALMEIDA, 2006).

Após cada processo de otimização concluído, um novo DVH se torna disponível para análise, checando se a qualidade dos parâmetros foi atingida. Caso não esteja de acordo com a expectativa da otimização, os parâmetros no TPS podem ser alterados e serem feitos outros processos de otimização. Contudo, uma vez que o DVH se encontra de acordo, segue-se para a etapa de segmentação e modulação de feixe e então a execução do tratamento.

O relatório do ICRU 83 recomenda que para IMRT pelo menos 50% do volume receba a dose prescrita, não determinando um limite de dose máxima e mínimo, ao contrário da técnica 3D-CRT que recomenda que a dose dentro do volume esteja entre 95% e 107% da dose prescrita.

As doses absorvidas mínimas e máximas não são recomendadas pela ICRU 83 (2010), mas são substituídas pelos valores de dose quase-mínima, D98%, e dose quase-máxima, D2%. Recomenda-se também que a dose absorvida média, D50%, seja relatada, uma vez que corresponde melhor com a dose previamente definida no ponto de referência da ICRU, ou seja, no centro do PTV.

## 2.4 Índices de conformidade e homogeneidade

Um modo de parametrizar e comparar a qualidade dos planos de tratamento de radioterapia 3D-CRT e IMRT é por meio dos índice de conformidade (IC) e índice de homogeneidade (IH).

Enquanto o IC representa o percentual do volume com a dose prescrita, bem como o grau de conformidade da dose com o volume alvo, o IH caracteriza a uniformidade de distribuição absorvida ao longo do volume alvo (MACKIE; GREGORIE, 2010).

Em relatórios anteriores, a recomendação da ICRU para dose absorvida era que, no PTV, estivesse contida 95% a 107% da dose prescrita, desta forma, tornando-se necessário o registro de doses mínima e máxima no PTV (LANDBERG; et al, 2016; LANDBERG; *et al*, 1993).

Contudo, no relatório de 2010, ICRU 83, tais restrições tornam-se desnecessárias para o uso em IMRT, desde que a proteção dos tecidos sadios adjacentes seja preservada. Logo, recomenda-se o registro das doses absorvidas em 2% e 98% do volume do PTV, e, também, que pelo menos 50% do volume receba a dose prescrita. De tal forma, o ICRU 83 sugere que o cálculo do IH seja feito pela equação abaixo.

$$IH = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}, \quad (\text{Equação 1})$$

Sendo  $D_{2\%}$ ,  $D_{50\%}$ ,  $D_{98\%}$  as doses absorvidas em 2%, 98% e 50% do PTV, respectivamente.

De tal forma, uma distribuição de dose perfeitamente homogênea apresentaria um valor de IH igual a 0. Na rotina dos serviços de física médica, é pouco provável que se consiga produzir um valor de IH igual a 0, desta forma, recomenda-se que o físico encontre um valor médio entre seus planejamentos para escolher um valor de IH padrão para a sua rotina.

Para o cálculo do IC, existe uma variedade de equações propostas (FEUVRET; NÖEL; MAZERON; BEY, 2006), sendo qualquer uma aceitável pela ICRU 83 (2010), exceto aquela que exija que o volume de tratamento (TV) inclua todo o PTV. Na prática, recomenda-se que D98% seja usado para delinear o PTV. Para o presente trabalho, utilizou-se a equação abaixo para o cálculo de IC.

$$IC = \frac{\text{Volume do PTV recebendo a dose prescrita}}{\text{Volume do PTV}}. \quad (\text{Equação 2})$$

Assim, uma distribuição de dose perfeitamente conformada ao volume do PTV, apresentaria um valor de IC igual a 1.

## 2.5 Braquiterapia

Braquiterapia é uma técnica de radioterapia que tem como cerne a utilização de fontes radioativas dentro, ou muito próximas, da área a ser tratada (SCAFF, 2010).

É comumente utilizada como forma de tratamento para câncer de próstata, mama, colo de útero, e pele, sendo também utilizada para tratar tumores em outras partes do corpo e auxiliar em diversas condições da pele, como queiloide. Pode ser usada concomitantemente à outras técnicas terapêuticas, como quimioterapia, cirurgia e radioterapia de feixe externo (WARD; TENDULKAR; CIEZKI; KLEIN, 2014).

É possível definir diversos tipos de braquiterapia, baseado nas diferentes técnicas utilizadas e considerando os seguintes parâmetros: taxa de dose, duração de fornecimento de dose e colocação da fonte.

A Taxa de dose diz respeito à intensidade de radiação fornecida pela fonte ao ambiente, e é expressa em Grays por hora (Gy/h), classificando, deste modo, a braquiterapia de acordo com a quantidade de radiação por unidade de tempo,

sendo: braquiterapia de alta taxa de dose (BATD), para taxas acima de 12 Gy/h, suas aplicações mais comuns são câncer de colo de útero, mama e próstata. A braquiterapia de média taxa de dose (BMTD) possibilita taxas de dose compreendidas entre 2 Gy/h e 12 Gy/h. A braquiterapia de baixa taxa de dose (BBTD), compreende taxas de dose inferiores à 2 Gy/h, é realizada habitualmente em tratamentos de cavidade oral, orofaringe e sarcomas, mas foi muito aplicada em tratamentos de tumores de colo de útero.

Em relação ao tipo de colocação da fonte no paciente, as técnicas mais utilizadas são intersticiais e intracavitárias.

Na braquiterapia intersticial a fonte é colocada diretamente no tecido alvo de tratamento, sendo comumente utilizada nos tratamentos de câncer de próstata e mama.

Já na braquiterapia intracavitária, a colocação da fonte de radiação acontece, como o nome sugere, em um espaço junto ao tecido alvo, sendo que, tal espaço, pode ser uma cavidade corporal, como útero, vagina, esôfago e etc.

No que diz respeito ao tempo de fornecimento da dose, o posicionamento da fonte em questão pode ser permanente ou temporário. Para o caso de ser temporária, a colocação da fonte possui um período bem estabelecido de exposição antes que tenham o contato com o tecido alvo encerrado, sendo removida e guardada. Já na braquiterapia permanente são implantadas fontes radioativas revestidas com um material inerte. Conhecidas como sementes, estas pequenas fontes radioativas possuem uma baixa taxa de dose e são deixadas permanentemente, ou sem limite pré-estabelecido, tendo sua atividade calculada para decair até próximo de zero dentro de um período considerado necessário para o tratamento. É mais frequentemente utilizada em tratamentos de próstata.

O tempo de exposição de um tecido alvo é sempre relacionado com a taxa de exposição, levando em consideração diversos fatores, como estagiamento clínico, localidade do tecido alvo e etc. (KHAN; GIBBONS, 2014; SCAFF, 2010).

### **3. OBJETIVO**

Este trabalho teve como objetivo analisar os índices IH e IC para casos clínicos anteriormente submetidos à radioterapia, utilizando os Sistemas de Planejamento de Tratamento (TPS) Eclipse e XiO, procurando correlacionar estes índices com as doses de radiação preconizadas e o volume alvo planejado.

A hipótese dessa pesquisa é a de que a análise prévia do Índice de Conformidade (IC) e do Índice de Homogeneidade (IH) pode contribuir para a definição do plano de tratamento do paciente, uma vez que a escolha do planejamento radioterápico ideal, individualizado para cada paciente, se dá pela melhor distribuição de dose radiação no volume irradiado, onde se busca minimizar os efeitos deletérios da radioterapia nos tecidos normais circunvizinhos ao tumor.

#### **3.1 Justificativa**

Os resultados dessa pesquisa devem indicar a efetividade da análise dos índices IH e IC durante a etapa do planejamento radioterápico, contribuindo para a decisão e orientação do físico médico e do médico radioterapeuta quanto a consolidação do melhor plano de tratamento ao paciente, buscando minimizar os efeitos colaterais da radioterapia, além de otimizar o tempo gasto nos procedimentos de cálculos computacionais, o que pode diminuir o período de espera para o início do tratamento.

Essa pesquisa também auxilia as políticas públicas quanto à eficácia dos procedimentos radioterápicos, no sentido de tomadas de decisões para a oferta de técnicas mais modernas que produzam melhor qualidade de vida aos pacientes.

### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

A pesquisa apresentada neste trabalho foi submetida e aprovada pelo comite de ética tendo como registro vigente do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE: 94155618.0.0000.5411.

Foram analisados um total de 82 planos de tratamentos de pacientes submetidos à radioterapia, sendo 61 casos tratados no Setor Técnico de

Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu com utilização da técnica 3D-CRT. Os outros 21 casos são advindos da Clínica Arakawa de Radioterapia – Hospital Unimed Bauru, tratados com a técnica de IMRT. Todos casos foram escolhidos arbitrariamente.

Os tratamentos feitos com a técnica de 3D-CRT foram realizados em um acelerador linear da marca Varian Medical Systems, modelo 2100C, instalado e comissionado no ano de 2002. O equipamento produz fótons com energias de 6 MV e 10 MV e feixes de elétrons de 4,0 MeV, 6,0 MeV, 9,0 MeV, 12,0 MeV e 15,0 MeV, a sua taxa de dose aplicada foi de até 600 unidades monitoras (UM) por minuto. Possui uma distância de isocentro com 100 cm com campo máximo de radiação de 40 cm x 40 cm. O gantry proporciona uma rotação de 360° ao redor do isocentro precisamente localizado com lasers posicionados ortogonalmente nas paredes laterais e frontal da sala. A distribuição de dose de radiação pode ser ajustada com o filtro em cunha acoplando-os em no sistema de colimação do cabeçote, podendo ser inseridos as angulações de 15°, 30°, 45° e 60°. A mesa de tratamento possui capacidade para até 200 kg. A figura 3 a seguir ilustra o acelerador linear 2100c.

Figura 3 - Acelerador Linear da marca Varian, modelo 2100c



Fonte: <<https://pt.dotmed.com/listing/linear-accelerator/varian/clinac-2100c-d/2749281>>

Para estes tratamentos foi utilizado o Sistema de Planejamento de Tratamento (TPS) Eclipse, que possibilita o plano tridimensional computadorizado para análise da distribuição da dose de radiação no volume alvo e nos órgãos de riscos atingidos pelos campos de tratamento.

Os tratamentos realizados com a técnica IMRT foram efetuados em um Acelerador Linear Digital de uso clínico da marca Elekta Medical S.A., modelo Precise, instalado e comissionado em 2016. O equipamento possui isocentro com distância de 100 cm da fonte e produz feixes de fótons com energias de 6 MV e 10 MV e feixes de elétrons com energias de 4,0 MeV, 6,0 MeV, 9,0 MeV e 12,0 MeV, também com taxa de dose de até 600 unidades monitoras (UM) por minuto. O campo de radiação máximo permitido é de 40 cm x 40 cm no isocentro. O gantry possibilita rotação de 360° ao redor do isocentro, o qual é precisamente localizado com o uso de três dispositivos de lasers posicionados nas duas paredes laterais e na parede frontal.

A distribuição de dose de radiação pode ser ajustada com o filtro em cunha, já este, integrado (*auto wedge*) no sistema de colimação do cabeçote, e permite variar a angulação do filtro de 1° a 60°. A mesa de tratamento possui capacidade para até 180 kg. A figura 4 ilustra o acelerador linear Elekta modelo Precise

Figura 4 - Acelerador Linear da marca Elekta, modelo Precise



Fonte: Adaptado de Paziam (2018).

Para os tratamentos de IMRT, durante a etapa do planejamento tridimensional computadorizado foi utilizado o Sistema de Planejamento de Tratamento (TPS) XiO, que também permite a análise da distribuição da dose de radiação no volume alvo e nos órgãos de riscos atingidos pelos campos de tratamento.

Para a análise dos casos clínicos planejados foi montada uma base de dados que pode ser acessado através do endereço [bit.ly/2KZvmFs](https://bit.ly/2KZvmFs), disponível em 25/11/2019. Para fins de análise, cada fase de um tratamento foi considerada como um tratamento em particular. A base de dados possui os seguintes atributos:

- "Fase Única": Descreve se o tratamento é de fase única ou não. Possui 82 registros;
- "Fase": Indica qual a fase referente do tratamento. Se o tratamento for de fase única, a fase deste campo consta como "1". Possui 82 registros;
- "Frações": Indica a quantidade de frações de dose do tratamento. Possui 34 registros;
- "Dose da fração": Indica a dose total de cada fração. Possui 34 registros;
- "Prescrição dose total (cGy)": Indica prescrição total de dose para o tratamento. Possui 36 registros;
- "PTV (cm<sup>3</sup>)": Indica Volume do PTV em centímetros cúbicos. Possui 82 registros;
- "Vol 2% PTV": Volume, em centímetros cúbicos, relativo à 2% do PTV;
- "Dose 2%": Dose de radiação em cGy que cobriu 2% do volume do PTV planejado. Possui 82 registros;
- "Vol 50% PTV": Volume relativo à 50% do PTV. Possui 82 registros;
- "Dose 98%": Dose de radiação em cGy que cobriu 98% do volume do PTV planejado. Possui 82 registros;
- "Vol 98% PTV": Volume relativo à 98% do PTV. Possui 82 registros;
- "Dose 98%": Dose de radiação em cGy que cobriu 98% do volume do PTV planejado. Possui 82 registros;
- "Vol Abs Dose Prescrita": Volume, em centímetros cúbicos, com a dose prescrita, Possui 82 registros;
- "Número de Campos": Números de campos dos tratamentos em questão. Possui 31 registros;
- "IC", Índice de conformidade, calculado com a fórmula citada anteriormente (Equação 2). Possui 82 registros;
- "IH", Índice de Homogeneidade, calculado com a formula citada anteriormente (Equação 1). Possui 82 registros.
- "Técnica", Discriminando a técnica utilizada no tratamento, 3D-CRT ou IMRT.

A partir de um pré processamento foi possível observar que os dados não seguem uma distribuição normal. Portanto, para realizar as análises de correlação foi utilizado o método de Spearman.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Estatísticas individuais: 3D-CRT

A Tabela 1 apresenta estatísticas iniciais do conjunto de 61 casos de tratamentos 3D-CRT analisados, apresentando a média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e também os valores de percentil 25%, 50% e 75%.

Tabela 1 – Estatísticas dos dados clínicos 3D-CRT

	<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Dose 2% cGy</b>	<b>Dose 50% cGy</b>	<b>Dose 98% cGy</b>	<b>Vol Dose Prescrita cm<sup>3</sup></b>	<b>IC</b>	<b>IH</b>
<b>Média</b>	221,75	6097,47	5999,62	5358,94	197,05	0,892	0,119
<b>D.P.</b>	88,45	2133,34	2103,68	1882,18	80,72	0,085	0,120
<b>Mínimo</b>	101,70	2079,00	2056,00	449,00	98,46	0,665	0,035
<b>P25%</b>	165,00	5183,00	5087,00	4851,00	141,60	0,858	0,060
<b>P50%</b>	192,20	7500,66	7393,96	5567,07	169,85	0,939	0,076
<b>P75%</b>	259,90	7823,87	7706,00	7081,51	230,84	0,950	0,129
<b>Máximo</b>	470,60	8293,00	8183,00	7741,17	419,97	0,972	0,818

DP = Desvio padrões dos valores

P25% = Percentil 25% dos valores

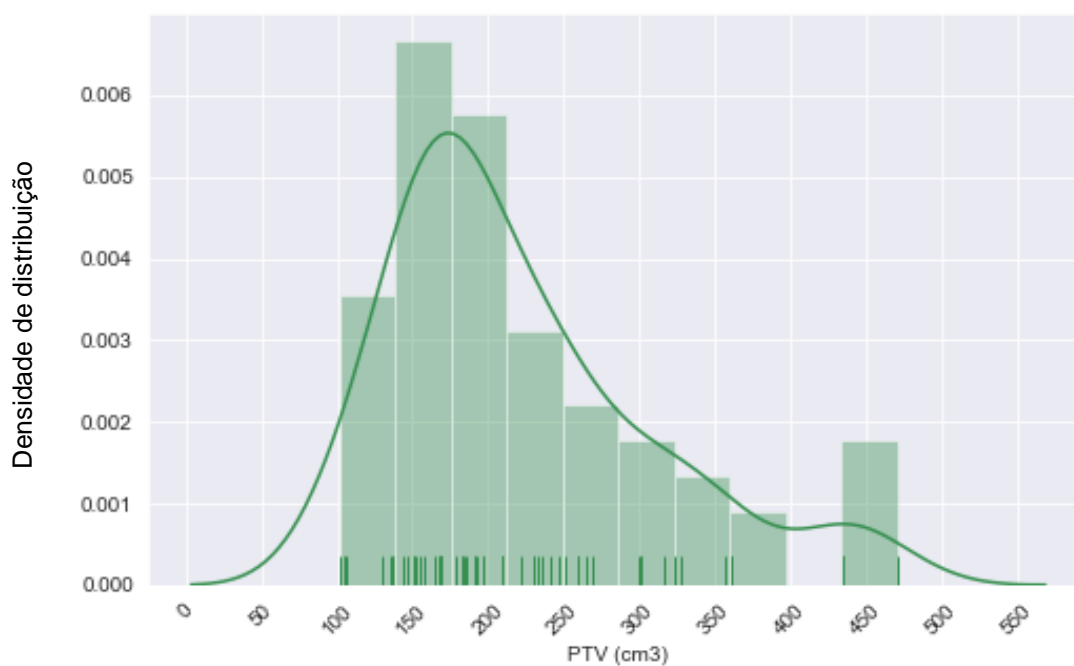
P50% = Percentil 50% dos valores

P75% = Percentil 75% dos valores

Vol Dose Prescrita = Volume em centímetros cúbicos com 100% da dose prescrita

A Figura 5 ilustra a distribuição dos valores dos volumes de PTV para os casos clínicos tratados com a técnica 3D-CRT e estudados nesta pesquisa.

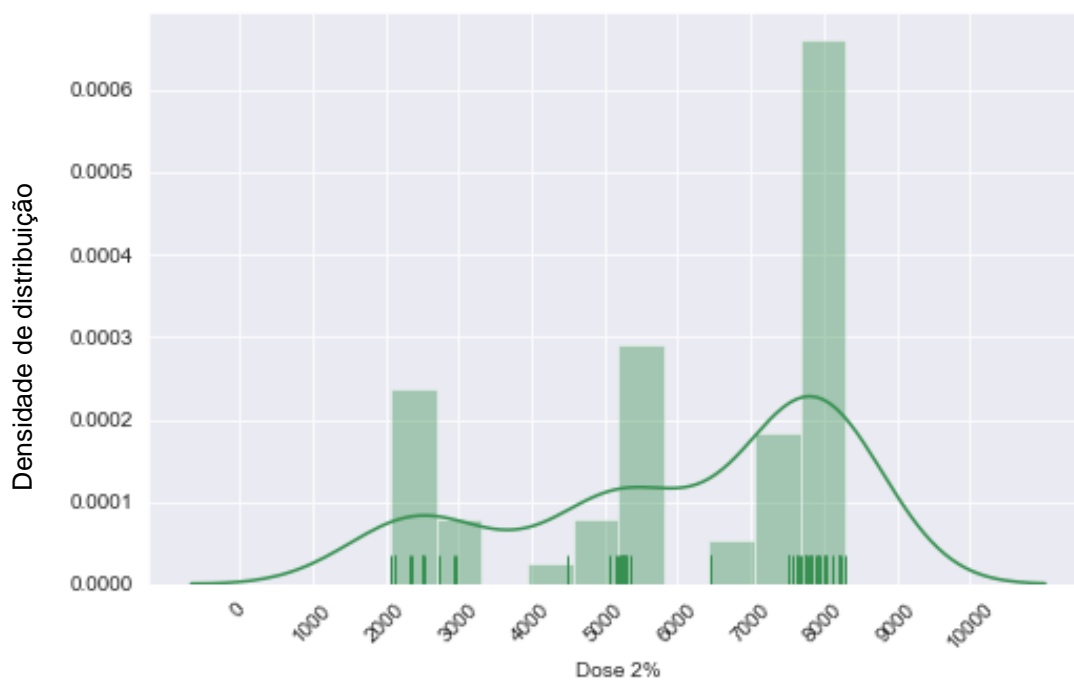
Figura 5 - Histograma de PTV para planejamentos 3D-CRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

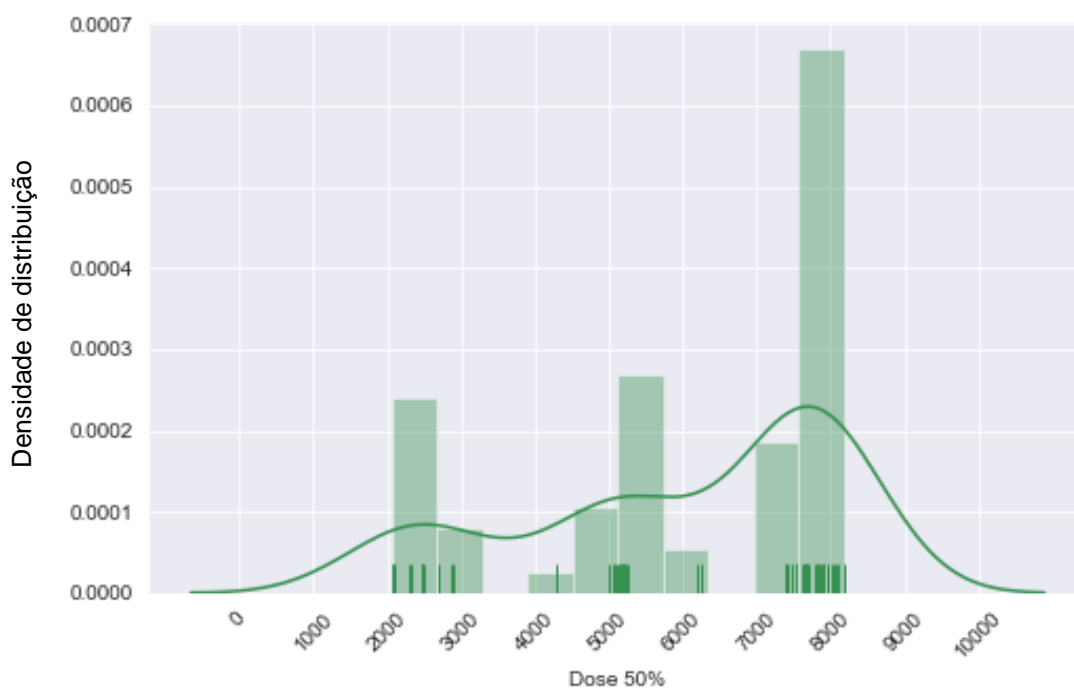
As Figuras 6, 7 e 8 ilustram as distribuições dos valores dos parâmetros D2%, D50%, D98%, respectivamente, para os casos clínicos tratados com a técnica 3D-CRT.

Figura 6 - Histograma de Dose 2% para planejamentos 3D-CRT



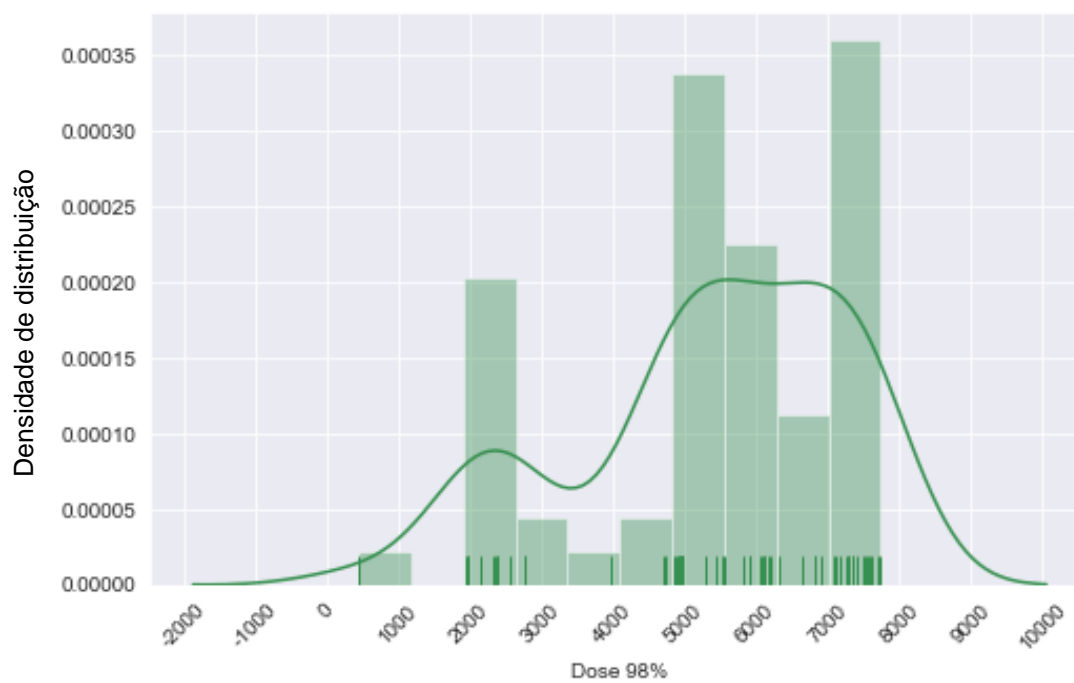
Fonte: Elaborado pelo Autor

Figura 7 - Histograma de Dose 50% para planejamentos 3D-CRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

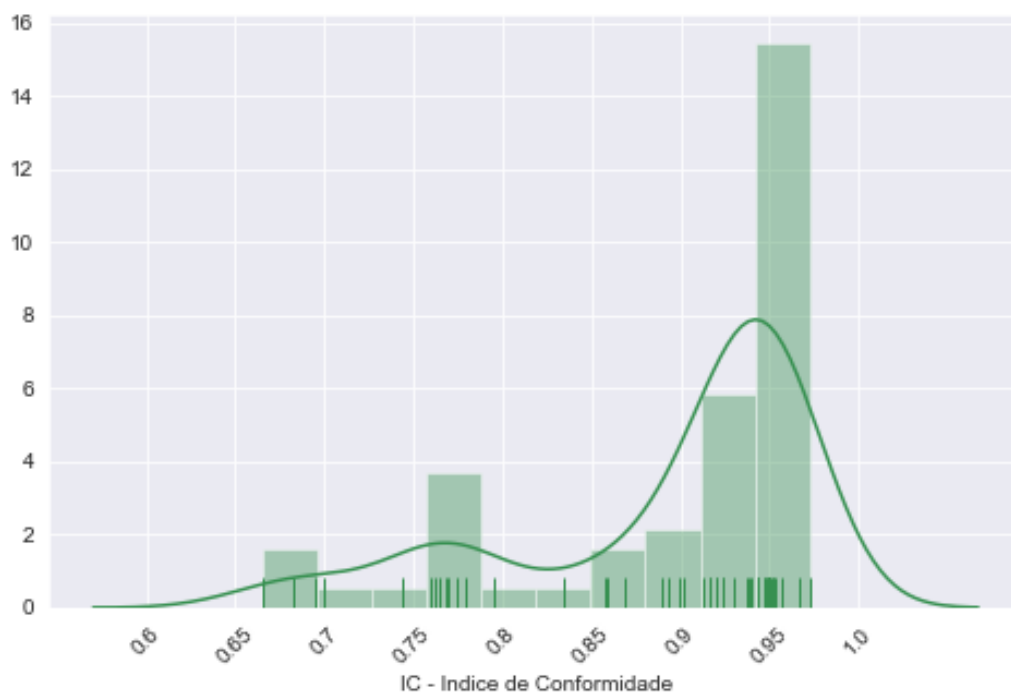
Figura 8 - Histograma de Dose 98% para planejamentos 3D-CRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

A Figura 9 ilustra a distribuição dos valores de IC dos casos clínicos estudados e planejados com a técnica 3D-CRT.

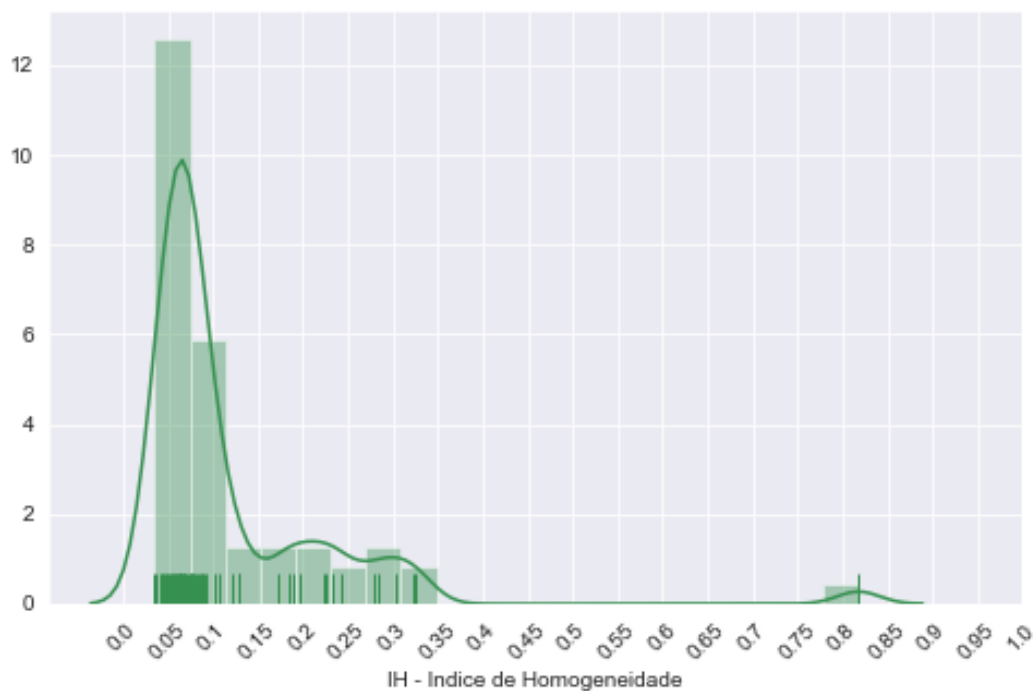
Figura 9 - Histograma de IC para planejamentos 3D-CRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

A Figura 10 ilustra a distribuição dos valores de IH dos casos clínicos analisados, e planejamentos com a técnica 3D-CRT.

Figura 10 - Histograma de IH para planejamentos 3D-CRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

Para tentar entender melhor o comportamento intrínseco dos parâmetros estudados, foram realizadas análises de correlação entre eles.

A Tabela 2 mostra a matriz de correlação entre os parâmetros de dose, IC, IH e volume de PTV, considerando a técnica de 3D-CRT.

Tabela 2 – Matriz de correlação – 3D-CRT: Doses, IC, IH, PTV

	<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Dose 2%</b>	<b>Dose 50%</b>	<b>Dose 98%</b>	<b>IC</b>	<b>IH</b>
<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	1	-0,02	-0,04	-0,03	-0,22	0,36
<b>Dose 2%</b>		1	0,99	0,87	-0,38	0,31
<b>Dose 50%</b>			1	0,88	-0,39	0,28
<b>Dose 98%</b>				1	-0,23	-0,04
<b>IC</b>					1	-0,56
<b>IH</b>						1

A Tabela 3 apresenta os p-valores referentes às correlações descritas na tabela 2. Destacado, em vermelho, estão os p-valores <0,05, explicitando a significância estatística entre a correlação dos parâmetros.

Tabela 3 - Matriz de significância: Correlação – 3D-CRT: Doses, IC, IH, PTV

	PTV (cm3)	Dose 2%	Dose 50%	Dose 98%	IC	IH
PTV (cm3)	0	0,862	0,735	0,768	0,087	0,003
Dose 2%		0	$2e^{-63}$	$1,2e^{-20}$	0,001	0,014
Dose 50%			0	$4,6e^{-21}$	0,001	0,023
Dose 98%				0	0,067	0,741
IC					0	$2,5e^{-6}$
IH						0

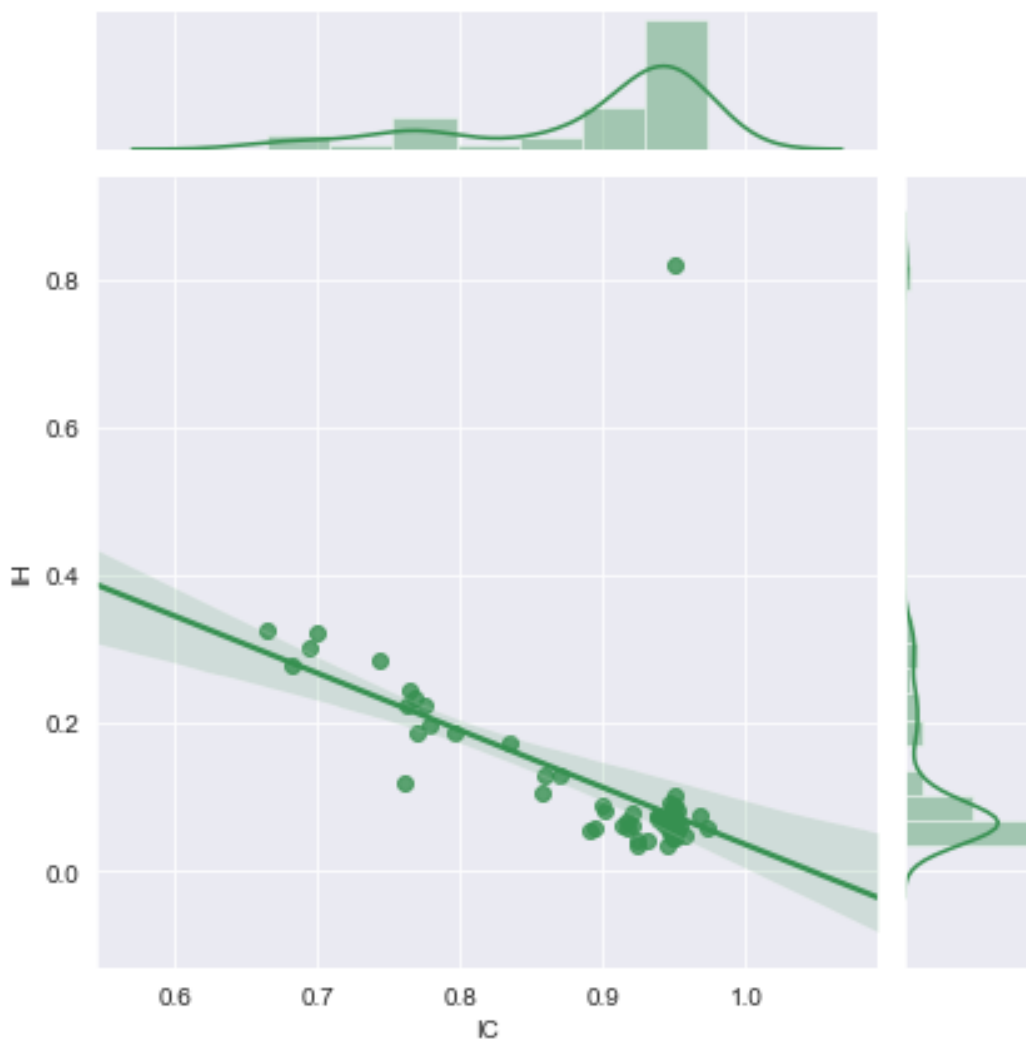
Pode-se notar que não há, ou há fraca correlação entre volume do PTV e quaisquer outro parâmetro. Tal fato corrobora com a ideia de que a distribuição dos percentis de dose deve se comportar de forma independente do volume de PTV.

Quanto ao IC, pode-se notar que há uma correlação inversamente proporcional fraca entre os parâmetros de Dose 2% e Dose 50%.

Para o IH, verifica-se uma correlação fraca com os parâmetros de dose, embora seja função dos mesmos. Tal resultado reforça a ideia de que a homogeneidade da distribuição da dose de radiação no volume de tratamento independe da quantidade de dose total liberada. Em outras palavras, um tratamento com um total de 8.000cGy de dose pode não retratar uma melhor homogeneidade do que um tratamento de 2.000cGy.

Foi encontrada uma correlação de nível moderado, inversamente proporcional entre os parâmetros de IC e IH com significância estatística. A Figura 11 ilustra a regressão linear entre IC e IH para os casos planejados com a técnica de 3D-CRT. O outlier que pode ser identificado na figura refere-se a um caso que tem como particularidade os valores de IC e IH, contudo entende-se que tais características podem ser esperadas dentro de uma rotina radioterápica.

Figura 11 – Regressão linear entre IC e IH – 3D-CRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

## 5.2 Estatísticas individuais: IMRT

A Tabela 4 apresenta estatísticas iniciais do conjunto de 21 casos clínicos tratados com a técnica de IMRT e analisados nesta pesquisa. Estão ilustrados a média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e também os valores de percentil 25%, 50% e 75%.

Tabela 4 - Estatísticas dos dados clínicos IMRT

	<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Dose 2% cGy</b>	<b>Dose 50% cGy</b>	<b>Dose 98% cGy</b>	<b>Vol Dose Prescrita</b>	<b>IC</b>	<b>IH</b>
<b>Média</b>	203,97	7817,65	7671,30	7270,90	185,88	0,896	0,071
<b>D.P.</b>	91,63	145,42	152,31	586,61	90,79	0,089	0,082
<b>Mínimo</b>	82,91	7400,00	7230,00	4870,00	76,28	0,740	0,035
<b>P25%</b>	123,67	7776,75	7590,00	7305,00	97,21	0,852	0,039
<b>P50%</b>	192,02	7810,00	7694,00	7395,00	170,54	0,894	0,051
<b>P75%</b>	273,97	7881,25	7774,50	7513,75	275,20	0,951	0,064
<b>Máximo</b>	377,79	8090,00	7890,00	7635,00	335,94	1,095	0,410

DP=Desvio padrões dos valores

P25%=Percentil 25% dos valores

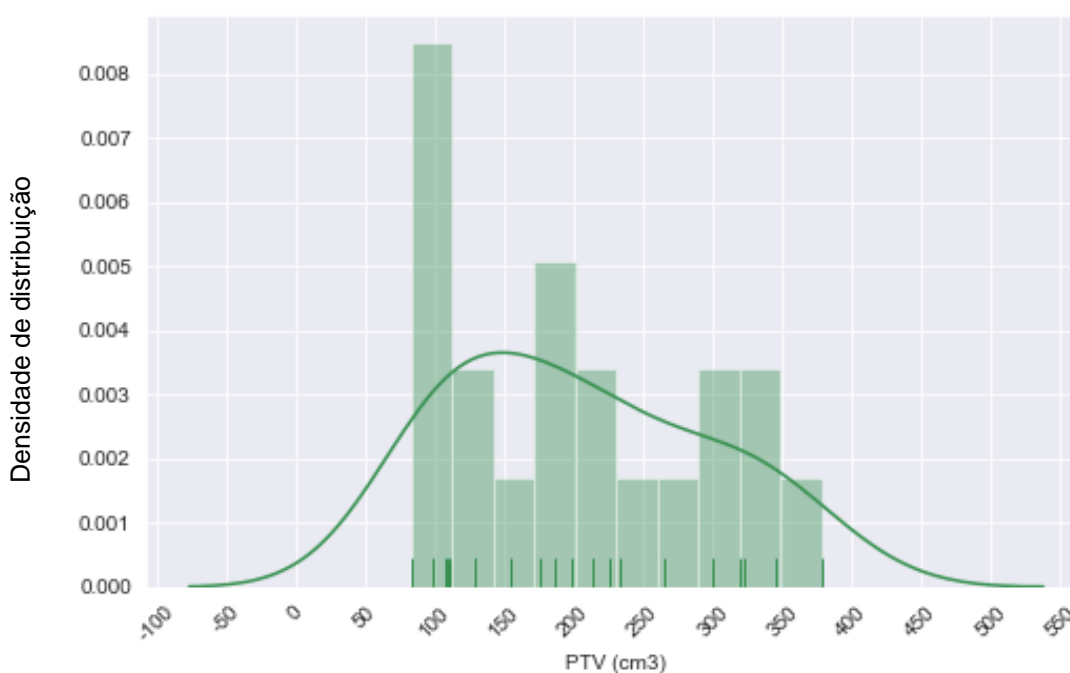
P50%=Percentil 50% dos valores

P75%=Percentil 75% dos valores

Vol Dose Prescrita = Volume em centímetros cúbicos com 100% da dose prescrita

A Figura 12 ilustra a distribuição dos valores dos volumes de PTV para os casos clínicos tratados com a técnica de IMRT e estudados nesta pesquisa.

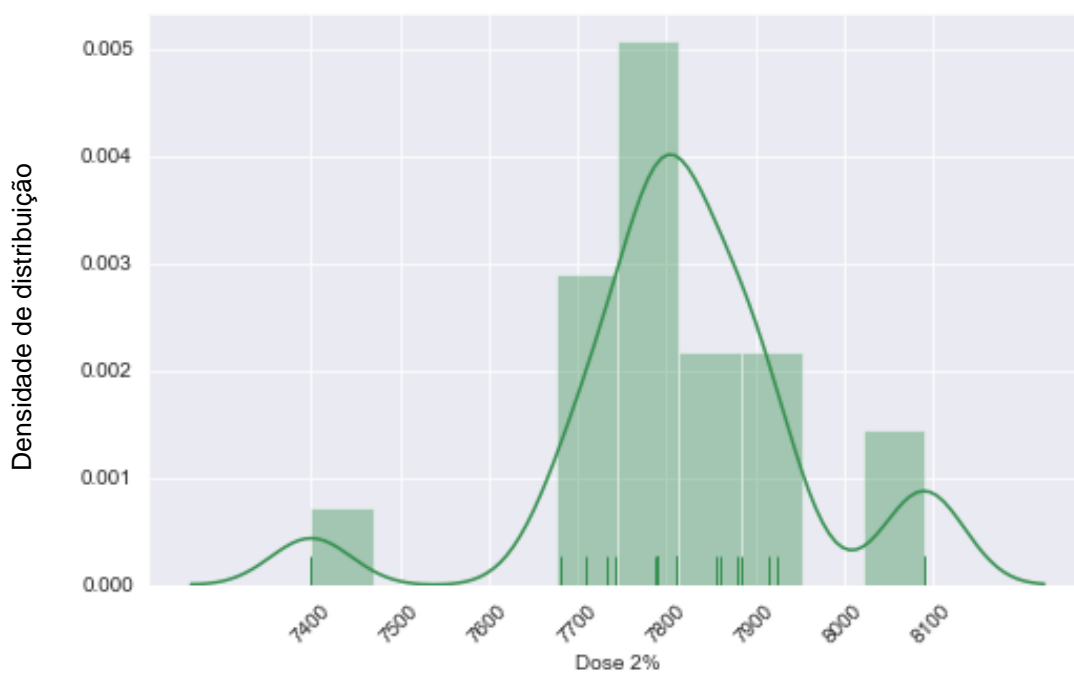
Figura 12 - Histograma de PTV para planejamentos com IMRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

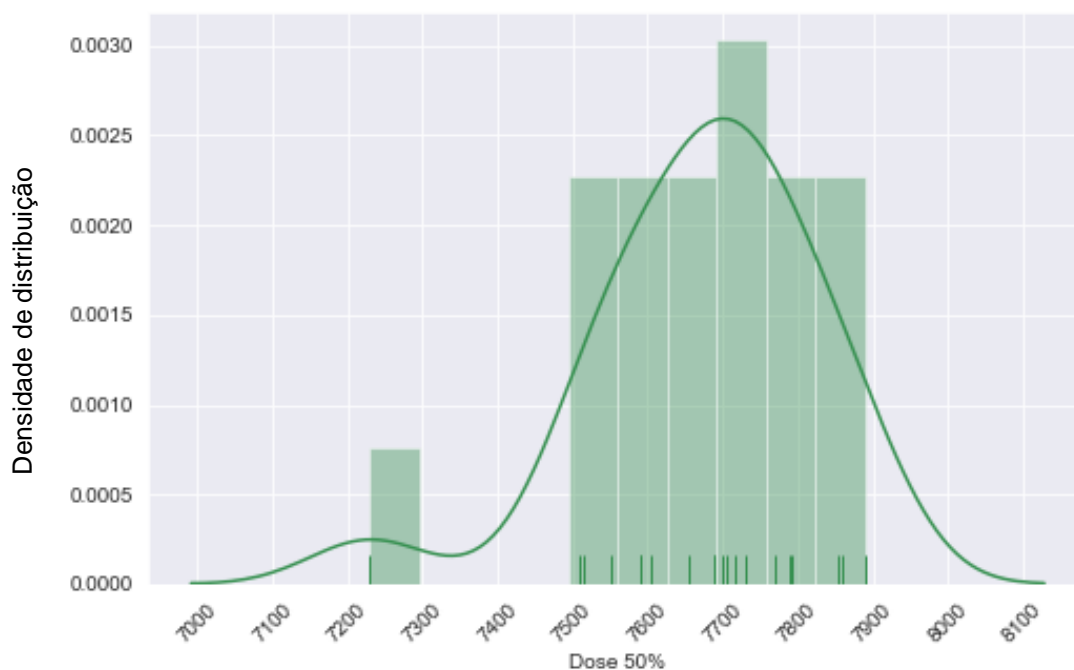
As Figuras 13, 14 e 15 ilustram as distribuições dos valores dos parâmetros D2%, D50%, D98%, respectivamente, para os casos clínicos tratados com a técnica IMRT.

Figura 13 - Histograma de Dose 2% para planejamentos com IMRT



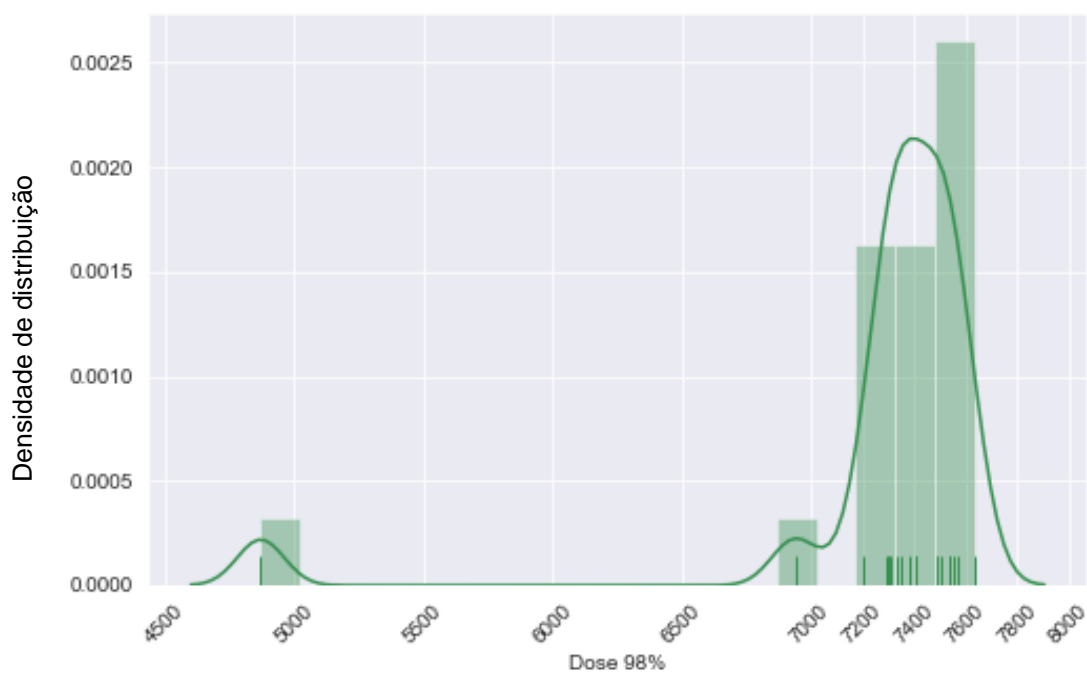
Fonte: Elaborado pelo Autor

Figura 14 - Histograma de Dose 50% para planejamentos com IMRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

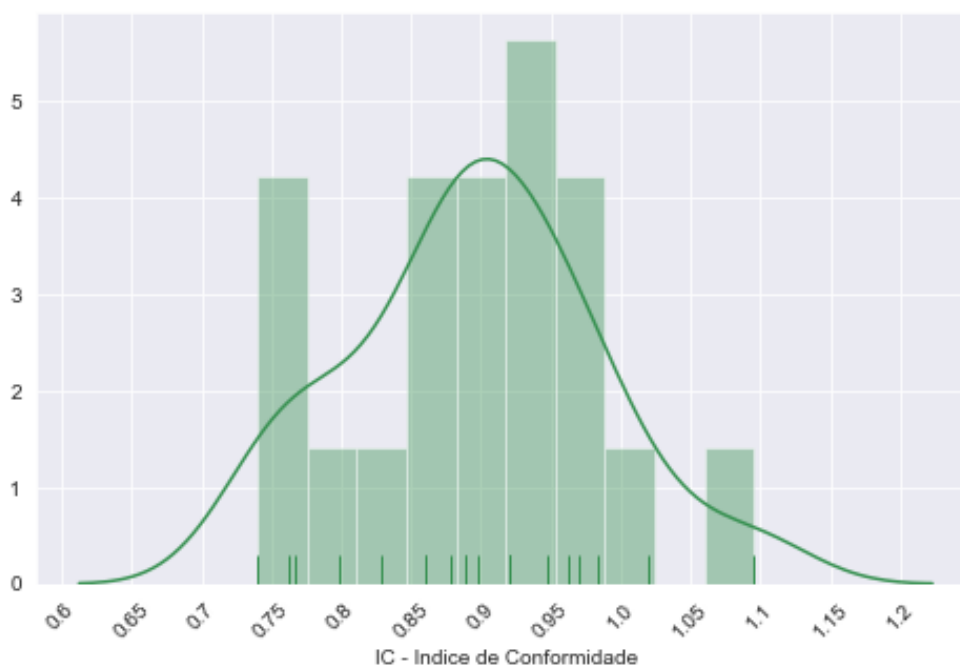
Figura 15 - Histograma de Dose 98% para planejamentos com IMRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

A Figura 16 ilustra a distribuição dos valores de IC dos casos clínicos estudados e planejados com a técnica IMRT.

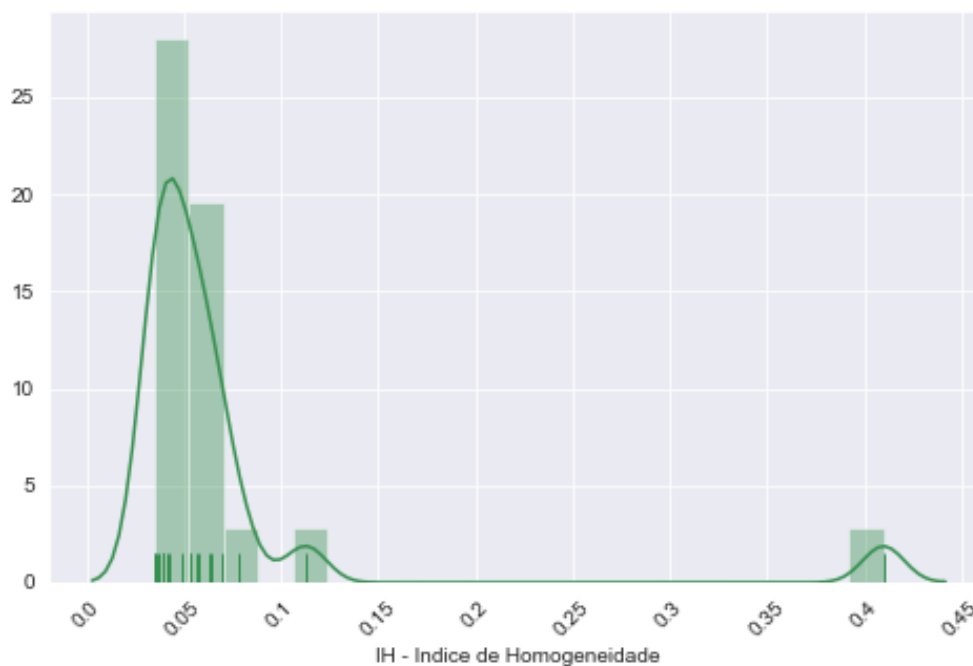
Figura 16 - Histograma de IC para planejamentos com IMRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

A Figura 17 ilustra a distribuição dos valores de IH dos casos clínicos analisados, e planejamentos com a técnica IMRT.

Figura 17 - Histograma de IH para planejamentos com IMRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

A Tabela 5 apresenta a matriz de correlação entre os parâmetros de dose, IC, IH e volume de PTV, considerando a técnica IMRT.

Tabela 5 - Matriz de correlação – IMRT: Doses, IC, IH, PTV

	<b>PTV (cm3)</b>	<b>Dose 2%</b>	<b>Dose 50%</b>	<b>Dose 98%</b>	<b>IC</b>	<b>IH</b>
<b>PTV (cm3)</b>	1	-0,22	0,05	0,09	0,45	-0,26
<b>Dose 2%</b>		1	0,81	0,13	-0,02	0,22
<b>Dose 50%</b>			1	0,28	0,07	-0,03
<b>Dose 98%</b>				1	0,06	-0,87
<b>IC</b>					1	-0,21
<b>IH</b>						1

A Tabela 6 apresenta os p-valores referentes às correlações descritas na tabela 4. Destacado em vermelho estão os p-valores < 0,05, explicitando a significância estatística entre a correlação dos parâmetros.

Tabela 6 - Matriz de significância: Correlação – IMRT: Doses, IC, IH, PTV

	PTV (cm3)	Dose 2%	Dose 50%	Dose 98%	IC	IH
PTV (cm3)	0	0,335	0,820	0,704	<b>0,046</b>	0,267
Dose 2%		0	<b><math>1e^{-5}</math></b>	0,576	0,920	0,348
Dose 50%			0	0,230	0,757	0,894
Dose 98%				0	0,795	<b><math>4.3e^{-7}</math></b>
IC					0	0,352
IH						0

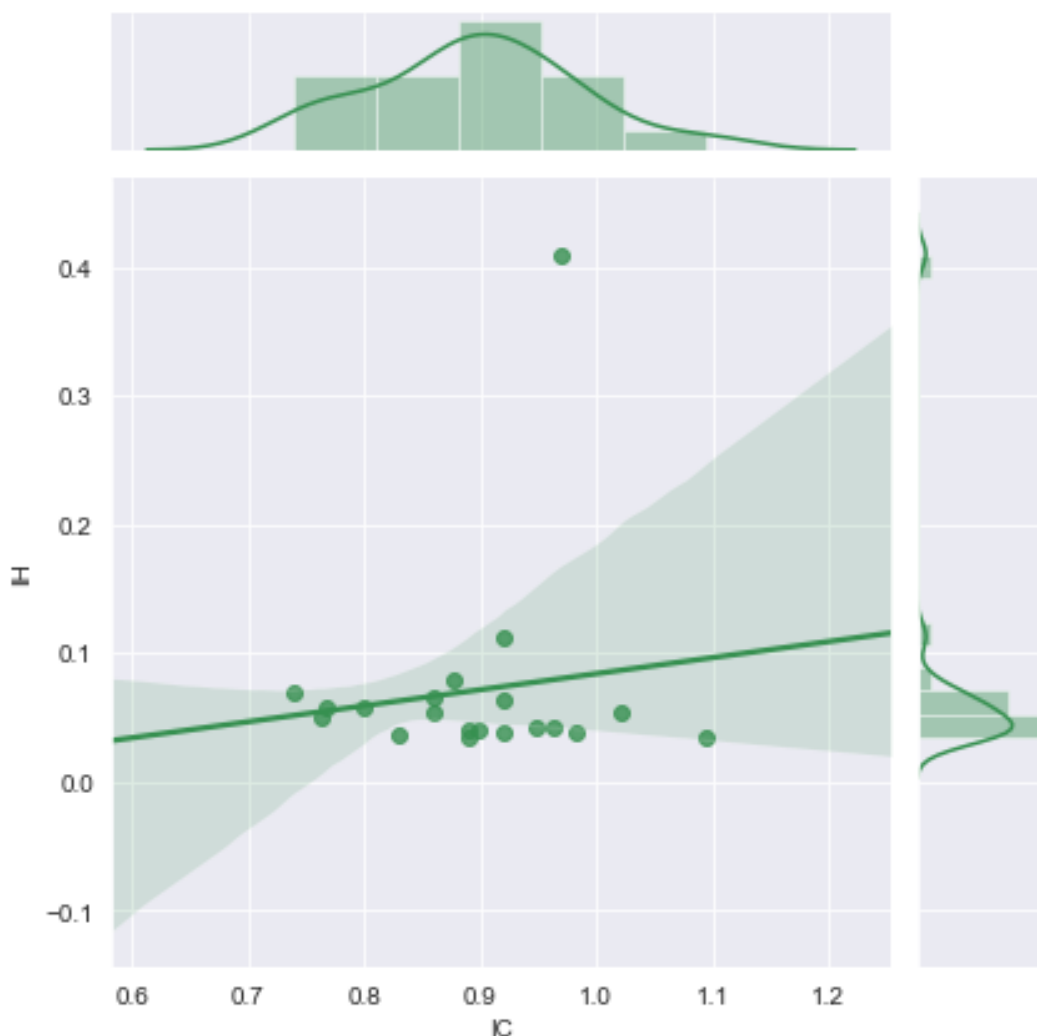
Pode-se notar que, como na técnica 3D-CRT, na técnica de IMRT não há correlação entre volume do PTV e quaisquer outro parâmetro de dose e IH. Contudo, foi encontrada uma relação fraca entre PTV e IC.

Analisando os parâmetros de dose e IH, verifica-se que para D98% observa-se uma correlação forte inversamente proporcional. Em contrapartida, para os parâmetros de D2% e D50% foram encontradas correlações fracas para ambos, mas sem significância estatística.

Quanto ao IC, pode-se notar que não há correlação entre os parâmetros de Dose 2%, Dose 50% e Dose 98%.

Foi encontrada uma baixa correlação inversamente proporcional entre os parâmetros de IC e IH, contudo, sem significância estatística. A Figura 18 ilustra a regressão linear entre IC e IH para os casos planejados com a técnica de IMRT. O outlier que pode ser identificado na figura refere-se a um caso que tem como particularidade os valores de IC e IH, contudo entende-se que tais características podem ser esperadas dentro de uma rotina radioterápica.

Figura 18 – Regressão linear entre IC e IH – IMRT



Fonte: Elaborado pelo Autor

## 6. CONCLUSÕES E DISCUSSÕES

Analisando os resultados obtidos neste trabalho, do ponto de vista de qualidade dos planos de tratamentos, especificamente quanto aos parâmetros IC e IH, pode-se verificar que a técnica de IMRT apresenta uma melhor média de homogeneidade da distribuição da dose de radiação dos tratamentos (IH médio de 0,071) quando comparada com a técnica 3D-CRT (IH médio de 0,119).

Ao que diz respeito à entrega da distribuição da dose prescrita nos tratamentos, tanto a técnica 3D-CRT quanto a técnica IMRT apresentaram bons resultados, e, muito similares. Para 3D-CRT o índice de conformidade teve uma média de 0,892 enquanto a técnica IMRT conseguiu imprimir uma média de 0,896. Contudo, considerando outros valores de referência para a análise, pode-se observar que a faixa de distribuição de IC da técnica de IMRT está compreendida

mais proximamente do valor ideal ( $IC = 1$ ), uma vez que seus valores de IC mínimo e máximo são 0,7401 e 1,0951, respectivamente, enquanto para a técnica 3D-CRT tem-se os valores: IC mínimo = 0,6649 e IC máximo = 0,9725.

Pelo menos, para os casos clínicos analisados neste estudo, não foi possível obter uma correlação linear entre os parâmetros IC e IH com o volume de irradiação planejado (PTV).

Com este trabalho, pode-se sugerir a utilização, unificação e consolidação de um modelo de dados referente aos parâmetros intrínsecos dos planejamentos radioterápicos, à fim de poderem ser aprofundadas as estatísticas, modelagens e análises de dados dos tratamentos.

Como panorama futuro, há expectativa de poder correlacionar os parâmetros de qualidade de tratamento (IC e IH) com parâmetros indiretos ao de suas fórmulas, contudo, faz-se necessária uma sólida e volumosa base de dados que retratem a rotina dos planejamentos computacionais dos procedimentos radioterápicos.

Ademais, é sugerido que estudos mais aprofundados sobre as possíveis relações lineares entre parâmetros de tratamentos radioterápicos sejam realizados.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A técnica 3D-CRT foi um marco na evolução das técnicas de radioterapia, uma vez que permitiu entregar distribuições de doses mais precisas aos volumes tumorais, bem como melhorou a preservação dos tecidos sadios adjacentes e proporcionou estimativas de valores de doses de radiação com maior acurácia. Contudo, ainda apresenta certa limitação para a conformação de dose para volumes de geometria complexa. Esta deficiência levou ao desenvolvimento de novas tecnologias que pudessem suprir essa deficiência. A superação desta (e outras) limitação foi sanada com o surgimento da técnica de IMRT, em que, trouxe consigo a possibilidade do aumento de doses nos volumes alvo e ao mesmo tempo a proteção com a minimização da dose de radiação em áreas de risco e órgãos sadios circunvizinhos ao PTV. É importante que o físico médico da radioterapia entenda e compreenda o significado e pertinência dos índices de controle de qualidade do planejamento de tratamento para que possa, dessa forma, conduzir o serviço promovendo os melhores cuidados aos pacientes.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAPM. **TG-119 IMRT commissioning tests instructions for planning, measurement, and analysis version 10/21/2009.** 2009.
- AGENCY, I. A. E. **Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy.** IAEA TECDOC Series. International Atomic Energy Agency, 2008.
- ALMEIDA, C. **Bases físicas de um programa de garantia da qualidade em IMRT.** São Paulo: Editora Científica, 2006.
- BAKIU, E. et al. **Comparison of 3D-CRT and IMRT treatment plans.** Acta Informatica Medica, 21(3):211, 2013.
- BECK, C. **Roentgen ray diagnosis and therapy.** D. Appleton, 1904.
- BECQUEREL, H. **On the rays emitted by phosphorescence.** Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci., 122:420–421, 1896.
- BECQUEREL, H.; CURIE, P. **Action physiologique des rayons du radium.** Compt. Rend. Acad. Sci, 132:1289–1291, 1901.
- BOONE, M. L.; LAWRENCE, J. H.; CONNOR, W. G. C.; MORGADO, R.; HICKS J. A.; BROWN, R. C.; **Introduction to the use of protons and heavy ions in radiation therapy: historical perspective.** International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 3:65–69, 1977.
- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética humana.** Artmed, 2001.

- CAMPANELLI, H. B. **Avaliação do sistema computadorizado de planejamento radioterápico XiO 5.10—aspectos funcionais e avanços tecnológicos para melhoria da resposta terapêutica dos tratamentos.** 2018.
- COCKCROFT, J. D.; WALTON E. T. **Experiments with high velocity positive ions. Proceedings of the royal society of London.** Series A, containing papers of a mathematical and physical character, 129(811):477–489, 1930.
- COCKCROFT, J. D.; WALTON E. T. **Experiments with high velocity positive ions.(i) further developments in the method of obtaining high velocity positive ions.** Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, 136(830):619–630, 1932.
- COOLIDGE, W.D. **Cathode-ray and roentgen-ray work in progress.** Am. J. Roentgenol, 19:313–321, 1928.
- COOLIDGE, W.D. **A powerful röntgen ray tube with a pure electron discharge.** Physical Review, 2(6):409, 1913.
- COUTARD, H. **Principles of x ray therapy of malignant diseases.** The lancet, 224(5784):1–8, 1934.
- CURIE, P. **Sur une nouvelle substance fortement radio-active, contenue dans la pechblende.** Compt. rend., 127:1215–1217, 1898.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Ministério da Saúde, 2017.
- ELEKTA. **Xio IMRT: Training guide.** Impac Medical Systems, Inc, 2015.
- FERNANDES, M. A. R. **Análise do desempenho de centro de radioterapia de pouco recurso - Importância da continuidade e qualidade do atendimento.** Revista Brasileira de Cancerologia, 57(3):221–239, 2010.
- FERNANDES, M. A. R. **Radioterapia: princípios gerais e resultados importantes na assistência oncológica.** Universitas, pages 221–239,

2010.FEUVRET, L.; NÖEL, G.; MAZERON, J.-J.; BEY, P. **Conformity index: a review.** International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 64(2):333–342, 2006.

GONÇAVES, L. R. et al. **Testes dosimétricos para comissionamento de sistemas de planejamento em radioterapia 3D-CRT.** Revista Brasileira de Física Médica, 6(3):119–123, 2012.

NUNES, I. P. F.; FERNANDES, M. A. R. **Avaliação do Índice de homogeneidade e conformidade em planejamento 3D de próstata usando o sistema XiO.** XXII Congresso Brasileiro de Física Médica, 2017.

JORDE, L.; CAREY, J.; BAMSHAD, M.; WHITE, R. **Genética do câncer.** Genética Médica. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pages 197–212, 2000.

JUSTINO, P. B.; CARVALHO, H. D. A.; FERAUCHE, D.; ROS, R. **Planejamento tridimensional para radioterapia de tumores de esôfago: comparação de técnicas de tratamento e análise de probabilidade de complicações.** Rev Radiologia Brasileira, 36:157–62, 2003.

KAPLAN, H. S. **Basic principles in radiation oncology.** Cancer, 39(S2):689–693, 1977.

KAPLAN, H. S. **Historic milestones in radiobiology and radiation therapy.** In Seminars in oncology, volume 6, pages 479–489, 1979.

KARZMARK, C.; PERING, N. C. **Electron linear accelerators for radiation therapy: history, principles and contemporary developments.** Physics in medicine & Biology, 18(3):321, 1973.

KERST, D. W. **Acceleration of electrons by magnetic induction.** Physical Review, 58(9):841, 1940.

KERST, D. W. **The acceleration of electrons by magnetic induction.** Physical Review, 60(1):47, 1941.

- KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. **Khan's the physics of radiation therapy**. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- LANDBERG, T. et al. **Report 62**. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, os32(1):NP–NP, 04 2016.
- LANDBERG, T. et al. **Report 50**. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, (1):NP–NP, 1993.
- LEDERMAN, M. **The early history of radiotherapy: 1895–1939**. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 7(5):639–648, 1981.
- LYON, G. **Roentgen's rays as a cure for disease**. The Lancet, 147(3779):326, 1896.
- MACKIE, T.; GREGOIRE, V. **International commission on radiation units and measurements (ICRU) report 83**. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), 10(1), 2010.
- NUNES, I. P. F. **Avaliação radiométrica da distribuição de dose de radiação em lesões dermatológicas submetidas à radioterapia**. 2014.
- NUNES, I. P. F. **Metodologia para avaliação dos benefícios clínicos e socioeconômicos do uso da técnica de IMRT em tumores da próstata**. 2018.
- OKUNO, E.; **Radiação: efeitos, riscos e benefícios**. Oficina de Textos, 2018.
- PINTO, L. F. R.; FELZENSZWALB, I. **Genética do câncer humano**. Mutagênese Ambiental. Editora da ULBRA, Canoas, pages 29–48, 2003.
- REGAUD, C.; FERROUX, R. **Discordance des effets des rayons x, d'une part dans la peau, d'autre part dans le testicule par le fractionnement de la dose: diminution de l'efficacite dans**. CR Soc. Biol, 1927.

- ROBINSON, R. F. **The race for megavoltage x-rays versus telegamma.** Acta Oncologica, 34(8):1055–1074, 1995.
- RÖNTGEN, W. **Über eine neue art von strahlen.** 21:131–141, 1895.
- SCAFF, L. **Física na radioterapia a base analógica de uma era digital.** São Paulo: Editora Projeto Saber, 2010.
- SLATER, J. M. **From x-rays to ion beams: a short history of radiation therapy.** In Ion Beam Therapy, pages 3–16. Springer, 2012.
- SOUZA, R.; BRAZ, D.; DA ROSA, L; **Desenvolvimento de um sistema para controle de qualidade em radioterapia de intensidade modulada (IMRT).** UFRJ/COPPE, 2012.
- VAN DE GRAAF, R. J. **A 1,500,000-volt electrostatic generator.** Phys. Rev, 38:1919, 1931.
- WARD, M. C.; TENDULKAR, R. D.; CIEZKI, J. P.; KLEIN, E. A. **Future directions from past experience: a century of prostate radiotherapy.** Clinical genitourinary cancer, 12(1):13–20, 2014.
- WILSON, R. R.; **Radiological use of fast protons.** Radiology, 47(5):487–491, 1946.
- XU, D.; LI, G.; LI, H.; JIA, F. **Comparison of IMRT versus 3d-crt in the treatment of esophagus cancer: a systematic review and meta-analysis.** Medicine, 96(31), 2017.