

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA CIÊNCIAS E LETRAS DE
RIBEIRÃO PRETO
Departamento de Física e Matemática

JULIANA FERNANDES PAVONI

**Dosimetria tridimensional por imagens de ressonância magnética
com gel MAGIC modificado**

Ribeirão Preto – SP

2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP – Departamento de Física e Matemática
Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e
Biologia

“Dosimetria tridimensional por imagens de ressonância magnética com
gel MAGIC modificado”

Juliana Fernandes Pavoni

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciência e
Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das
exigências para a obtenção do título de Doutora em
Ciências, Área: Física Aplicada à Medicina e
Biologia.

Orientador Prof. Dr. Oswaldo Baffa Filho

Ribeirão Preto – SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Pavoni, Juliana Fernandes

Dosimetria tridimensional por imagens de ressonância magnética com gel MAGIC modificado / Ribeirão Preto, 2009.

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

185 p.: il

Orientador: Baffa, Oswaldo

1. Gel. 2. MAGIC. 3. Dosimetria. 4. Imagens por Ressonância Magnética.

DEDICATÓRIA

**Dedico este manuscrito à
minha família e amigos**

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Oswaldo Baffa, por toda confiança depositada em mim, por todo conhecimento transmitido, pela paciência, incentivo e por todas as oportunidades proporcionadas à minha formação, desde o início nos primeiros projetos de iniciação científica até a conclusão do doutorado.

Ao prof. Dr. Antonio Adilton Oliveira Carneiro que me despertou para a pesquisa e aos professores Dr. Dráulio Barros de Araújo e Dr. Antonio Carlos dos Santos por sempre estar dispostos a ajudar.

À prof. Dra. Patrícia Nicolucci por todas as irradiações realizadas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP-USP) e por todas as discussões sobre dosimetria que tivemos.

Ao Brunão, parceiro que iniciou este projeto comigo, por toda amizade e descobertas que realizamos.

À Marina, por dividir o apartamento comigo durante todos esses anos, compartilhando os momentos bons e ruins. À Luciana, caloura que fez parte da nossa casa nos últimos anos e a todas as meninas que passaram por lá.

Ao pessoal do BIOMAG pela amizade e valiosas discussões em todos estes anos de convivência.

Ao pessoal da primeira e segunda turma de física médica da USP de Ribeirão Preto pela amizade nestes anos todos.

Aos amigos de Araraquara pelos momentos descontração nos finais de semana e pela compreensão nos momentos de minha ausência.

Aos técnicos do Departamento de Física e Matemática, especialmente ao Lourenço, Serginho, Aziane e Carlão, por todo suporte para a realização deste trabalho.

Ao pessoal da Ressonância Magnética do HCRP-USP pelo auxílio na aquisição das Imagens e nos problemas técnicos que apareceram durante o desenvolvimento do trabalho.

Ao Centro de Radioterapia de São Carlos por todas as irradiações realizadas.

Ao físico e amigo Chico por toda cobertura no trabalho nos momentos que me ausentei para a realização deste projeto.

Ao prof. Larry A. DeWerd da Universidade de Wisconsin pela oportunidade de realização das medidas tridimensionais. Ao pessoal do *UW Medical Radiation Research Center* pelo acolhimento e apoio à realização da etapa final deste projeto, em especial à Tina e à Jessica por toda ajuda e amizade.

Aos demais professores e funcionários do Departamento de Física e Matemática que sempre estiveram prontos a ajudar e compartilhar seus conhecimentos.

À FAPESP, CAPES e CNPq pelo auxílio financeiro.

E não menos importante, aos meus pais e minha família que proporcionaram a minha chegada até aqui, sempre me apoiando. Ao meu marido Gustavo, por toda paciência, ajuda e compreensão pela minha ausência nestes primeiros meses de vida juntos.

A todos que de alguma forma, direta ou indiretamente me auxiliaram na execução deste trabalho.

E finalmente, a Deus, o maior responsável por tudo isso.

Muito obrigada!

RESUMO

Os avanços nas técnicas de tratamento com radiação ionizante estão gerando distribuições de dose muito complexas que, cada vez mais, precisam ser verificadas antes da aplicação do tratamento no paciente. Diversos dosímetros já foram propostos para esta verificação, mas o que vem apresentando os melhores resultados são os géis poliméricos que permitem a visualização tridimensional da dose, são tecido equivalente, não apresentam dependência angular com a radiação incidente e possuem uma alta resolução espacial. Neste trabalho desenvolvemos um gel dosimétrico do tipo MAGIC com componentes nacionais, para baratear o custo e assim, facilitar a sua aplicação na rotina clínica. Nós adicionamos formaldeído ao gel para aumentar seu ponto de fusão e facilitar seu manuseio em temperatura ambiente. A avaliação das doses foi feita através da relaxometria em imagens de ressonância magnética nuclear. Toda a caracterização dosimétrica deste dosímetro foi realizada. Foi encontrada uma resposta linear para dose de até 15Gy e uma dependência energética significativa para feixes de baixa energia (kVp), enquanto que para alta energia (MV) a dependência encontrada foi pequena. A variação da resposta do dosímetro em função da taxa de dose da irradiação foi menor que 5% nas taxas de dose de interesse clínico da teleterapia (100 – 600cGy/min). A adição de formaldeído não eliminou a dependência da resposta do dosímetro para variações na temperatura durante a aquisição das imagens de ressonância magnética, já a integridade da distribuição de dose se manteve inalterada por um período de três meses na irradiação de um campo blindado ao meio. Medidas tridimensionais de distribuição de dose foram realizadas para dois planos de radioterapia com intensidade modulada de feixe (IMRT) o primeiro em um acelerador linear e o segundo em um equipamento de tomoterapia, grande semelhança entre a sobreposição das isodoses e dos perfis de dose das imagens medidas com o gel e esperadas pelo sistema de planejamento (TPS) foi encontrada. A avaliação realmente tridimensional foi feita com os histogramas dose-volume (DVH), sendo que uma sobreposição entre os DVHs calculados para o volume planejado e os esperados pelo TPS foi encontrada nos dois planejamentos. Por tudo o que foi estudado, pode-se concluir que a modificação realizada no gel MAGIC resultou em um dosímetro de fácil manuseio que pode ser aplicado para medidas tridimensionais.

ABSTRACT

Advances in the treatment techniques with ionizing radiation are resulting in complex dose distributions that need to be verified before the application of the treatment in the patient. Several dosimeters have been suggested for this application, but polymeric gel dosimeters are presenting the best results so far, since they allow three dimensional dose visualization, are tissue equivalent, don't have dependence with angular distribution of the incident radiation and have a high spatial resolution. In this work a polymeric gel dosimeter with national components, to reduce de costs and facilitate its introduction in the clinical practice was developed. Formaldehyde was added to the gel formulation to increase its melting temperature and facilitate its use in typical room temperatures found in our country. Dose response analysis was done using nuclear magnetic resonance relaxometry. All the dosimetric characterization was done. We found a linear dose-response curve for doses until 15Gy and significant energy dependence for low energy beams (kVp), but for high energy beams (MV) this dependence is smaller. The response variation when varying the dose rate of irradiation was smaller than 5% in the dose rate range of clinical use in teletherapy (100-600cGy/min). The addition of formaldehyde did not eliminate the dosimeter dependence with variation of the scanning temperature; the integrity of dose distribution was unaltered at least for a tree month period of time in a half beam irradiation phantom. Tri-dimensional dose distributions were measured in two radiotherapy systems using intensity modulated beams, the first one in a linear accelerator and the second in a tomotherapy machine. A high similarity was found between the overlapping of isodoses and dose profiles of the dose distribution measured with the gel and expected by the treatment planning. The real tri-dimensional analysis was done with dose-volume histograms (DVH) and the DVHs measured for the planning volume and expected by the treatment planning were in good agreement. Our results show that the modification done in the gel formulation resulted in a dosimeter easy to handle and feasible for tri-dimensional measurements.

Sumário

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
SUMÁRIO.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xxv

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Considerações Iniciais.....	1
1.2 – Objetivos.....	3
1.3 – Estrutura e Organização do trabalho.....	3

CAPÍTULO 2 – DOSIMETRIA GEL

2.1 – Evolução da dosimetria gel.....	5
2.2 – Resposta dos géis poliméricos à irradiação.....	8
2.3 – Técnicas de leitura das distribuições de dose.....	12
2.3.1 – Imagens por ressonância magnética nuclear.....	12
2.3.1.1 – Medidas de T2.....	16
2.3.1.2 – Considerações importantes para o sucesso das medidas com IRMN.....	19
2.3.2 – Tomografia ótica computadorizada	26
2.3.3 – Tomografia computadorizada com raios-X.....	28
2.3.4 – Ultrassom.....	29

CAPÍTULO 3 – ADIÇÃO DE FORMALDEÍDO AO GEL MAGIC

3.1 – Motivação.....	31
3.2 – Avaliação da temperatura de fusão do gel MAGIC com formaldeído.....	32
3.3 – Influência do formaldeído na captura do oxigênio pela oxidação do ácido ascórbico.....	34
3.4 – Influência do formaldeído na polimerização do ácido metacrílico induzida pela radiação.....	36
3.5 – Alternativa ao formaldeído para o aumento do ponto de fusão do gel.....	39
3.6 – Mecanismo de ação do formaldeído.....	40
3.7 – Conclusões.....	40

CAPÍTULO 4 – MATERIAIS E MÉTODOS

PARTE I: Preparo, Acondicionamento, Irradiação, Aquisição das IRMN e análise dos resultados obtidos com gel MAGIC com formaldeído

4.1- Preparo das amostras de gel MAGIC com formaldeído.....	41
4.2 – Acondicionamento do gel.....	44
4.2.1- Recipientes usados para calibração.....	45
4.2.2- Recipientes usados para as diversas medidas.....	46
4.3 - Irradiações dos dosímetros.....	46
4.3.1 – Curvas de calibração.....	46
4.4 – Aquisição das IRMN dos dosímetros.....	48
4.5 – Análises das IRMN.....	50

CAPÍTULO 5 – MATERIAIS E MÉTODOS

PARTE 2: Caracterização Dosimétrica do Gel MAGIC com Formaldeído

5.1 – Medida da porcentagem de dose profunda (PDP).....	55
5.2 – Avaliação da sensibilidade e linearidade de resposta do dosímetro gel.....	56
5.3 – Estabilidade temporal do dosímetro.....	56
5.4 – Dependência Energética.....	57
5.4.1 – Dependência Energética para feixes de alta energia.....	57
5.4.2 – Dependência Energética para feixes de baixa energia.....	58
5.5 – Dependência com a taxa de dose.....	60
5.6 – Avaliação da integração de dose usando feixes seqüenciais.....	61
5.7 – Influência da temperatura de aquisição das IRMN.....	62

5.8 – Integridade da distribuição de dose.....	63
--	----

CAPÍTULO 6 – MATERIAIS E MÉTODOS

PARTE 3: Medidas de distribuições tridimensionais de dose

6.1 – Medidas de distribuição de dose em tratamentos de IMRT realizado com um AL e com Tomoterapia.....	65
6.1.1 – Preparo do gel para preencher os objetos simuladores.....	65
6.1.2 – Planejamento dos tratamentos de IMRT.....	65
6.1.2.1 – IMRT no AL.....	67
6.1.2.2 – IMRT na Tomoterapia.....	69
6.1.3 – Irradiação dos objetos simuladores.....	72
6.1.4 – Aquisição das IRMN.....	73
6.2 – Análise das IRMN.....	75
6.2.1 – Normalização das IRMN com distribuição de dose pelas IRMN do gel não irradiado.....	75
6.2.2 – Normalização dos valores de dose pelo valor do isocentro.....	76
6.2.3 - Registro das IRMN.....	76
6.2.4 - Análise Gama.....	77
6.2.5 – Histogramas Dose Volume.....	77
6.3 – Análise das Incertezas.....	78
6.3.1 – Avaliação da incerteza padrão do tipo A.....	79
6.3.2 – Avaliação da incerteza padrão do tipo B.....	79

CAPÍTULO 7 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

PARTE 1: Caracterização Dosimétrica do Gel MAGIC com Formaldeído

7.1 – Medida da PDP.....	80
7.2 – Avaliação da sensibilidade e linearidade de resposta do dosímetro gel.....	81
7.3 – Estabilidade temporal do dosímetro.....	83
7.4 – Dependência Energética.....	85
7.4.1- Dependência Energética para feixes de alta energia.....	85
7.4.2- Dependência Energética para feixes de baixa energia.....	86
7.5 – Dependência com a taxa de dose.....	89
7.6 – Avaliação da integração de dose usando feixes seqüenciais.....	92
7.7 - Influência da temperatura de aquisição das IRMN na resposta do gel.....	94

7.8 – Avaliação da integridade da distribuição de dose.....	101
---	-----

CAPÍTULO 8 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

PARTE 2: Medidas de distribuições tridimensionais de dose

8.1 – Considerações iniciais.....	106
8.2 – Medidas de distribuição de dose no tratamento com IMRT no AL.....	107
8.3 – Medidas de distribuição de dose no tratamento com IMRT na tomoterapia.....	123
8.4 – Análise das incertezas.....	141
8.5 – Considerações gerais.....	143

CAPÍTULO 9 – CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

9.1 – Conclusões e considerações finais.....	145
--	-----

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	148
---------------------------------	-----

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

AL	Acelerador Linear
CI	Câmara de ionização
CRSC	Centro de Radioterapia de São Carlos
DICOM	<i>Digital Imaging Communication in Medicine</i>
DFM	Departamento de Física e Matemática
DVH	Histogramas Dose-Volume (<i>Dose Volume Histograms</i>)
FFCLRP-USP	Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP
FID	<i>Free Induction Decay</i>
FOV	Campo de visão (<i>field of view</i>)
HCRP-USP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - USP
IMRT	Radioterapia com intensidade modulada de feixe (<i>Intensity-modulated radiation therapy</i>)
IRMN	Imagem de Ressonância Magnética Nuclear
LET	<i>Linear Energy Transfer</i>
MSE	<i>Multi spin-eco</i>
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
nMAG	Gel normóxido a base de ácido metacrílico
nPAG	Gel normóxido do tipo PAG
N _{TC}	Número de TC
OAR	Órgão de risco (<i>Organ at Risk</i>)
PDP	Porcentagem de dose profunda
PTV	Volume de planejamento do alvo (<i>Planning Target Volume</i>)
ROI	Região de Interesse (<i>Region of Interest</i>)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
R1	Taxa de relaxação longitudinal (=1/T1)
R2	Taxa de relaxação transversal (=1/T2)
SSD	Distância fonte – superfície (<i>Source - Surface Distance</i>)
SSE	<i>Single spin-eco</i>
TC	Tomografia computadorizada com raios-X

TE	Tempo ao eco
TLD	Dosímetro termoluminescente (<i>Thermoluminescente Dosimeter</i>)
TPS	Sistema de planejamento (<i>Treatment Planning System</i>)
TOC	Tomografia Ótica Computadorizada
TR	Tempo de repetição
T1	Tempo de relaxação longitudinal ou spin-rede
T2	Tempo de relaxação transversal ou spin-spin
UM	Unidades Monitoras
UW	Universidade de Wisconsin
UWMRRC	<i>University of Wisconsin Medical Radiation Research Center</i>
μ	Coefficiente de atenuação linear
3D	Três dimensões

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1 Fórmula estrutural dos monômeros presentes nos dois principais géis poliméricos, o gel MAGIC e o gel PAG. As ligações duplas em destaque representam os locais em que os radicais produzidos na radiólise da água se ligam aos monômeros. 9
- Figura 2.2 Movimento do vetor magnetização (\vec{M}) em um campo magnético estático (B_0): \vec{M} precessiona ao redor de B_0 com uma frequência angular ω_0 . 13
- Figura 2.3 Resposta da magnetização a um pulso de 90° e subsequente relaxação T1. (a) No equilíbrio, o vetor magnetização aponta na direção do campo magnético estático e tem magnitude M_0 . (b) A aplicação do pulso de 90° rotaciona a magnetização para o plano x - y que continua com a magnitude M_0 . (c) O processo de relaxação começa e M_z muda de 0 para M_0 enquanto M_{xy} muda de M_0 para 0, após um tempo T1, M_z é igual a 63% de M_0 . (d) Restabelecimento da condição inicial de equilíbrio. 14
- Figura 2.4 Resposta da magnetização a um pulso de 90° e subsequente relaxação T2. (a) No equilíbrio, o vetor magnetização aponta na direção do campo magnético estático e tem magnitude M_0 . (b) Aplicação de um pulso de 90° rotacionando a magnetização para o plano x - y que continua com a magnitude M_0 e início da rotação da magnetização em torno do eixo z . (c) Com o passar do tempo, ocorre a defasagem entre os momentos magnéticos e M_{xy} começa a diminuir. (d) Defasagem completa dos momentos magnéticos, o que resulta em $M_{xy}=0$. Ao mesmo tempo em que este processo ocorre, a relaxação T1 esta acontecendo e temos o restabelecimento de M_z , mas para facilitar o entendimento do processo de 15

- relaxação T2, o efeito de T1 não está indicado na figura.
- Figura 2.5 Esquema da formação do eco em uma seqüência spin-eco. (a) 17
 Aplicação do pulso de 90° . (b) Início da defasagem entre os
 momentos magnéticos. (c) Aplicação do pulso de 180° . (d)
 Rotação de 180° dos momentos magnéticos em torno de B_1 .
 (e) Formação do eco.
- Figura 2.6 Esquema simplificado da seqüência Spin-Eco usando um 18
 pulso 90° e um pulso consecutivo de 180° para produzir um
 único eco.
- Figura 2.7 Decaimento do sinal detectado com o tempo em uma 19
 seqüência MSE. Podemos verificar que cada FID
 individualmente é regido pelo tempo de relaxação $T2^*$, mas
 com a seqüência MSE observamos o decaimento da amplitude
 do sinal ao longo dos ecos, o que nos dá apenas a contribuição
 de T2.
- Figura 2.8 IRMN obtidas com a bobina de cabeça (a) e com a bobina de 20
 corpo (b) de um objeto simulador cilíndrico e homogêneo
 preenchido com gel (De Deene, 2004b).
- Figura 2.9 O gráfico apresenta dois perfis de R2, obtidos na mesma 21
 posição de um objeto simulador de controle de qualidade, em
 duas IRMN adquiridas com diferentes intervalos entre os ecos
 em seqüências MSE. A imagem superior foi adquirida com
 intervalos iguais entre os ecos ($TE = 20, 40, 60, \dots$) e a imagem
 inferior foi obtida com intervalos diferentes entre ecos ($TE =$
 $20, 40, 60, 90, 110, \dots$) (De Deene, 2004).
- Figura 2.10 Codificação de freqüência ideal com um gradiente linear 23
 (esquerda) que resulta em uma imagem real do objeto e
 codificação de freqüência com um gradiente não-linear
 (direita) que resulta em uma distorção geométrica na imagem
 (De Deene, 2004).

Figura 2.11	Dois objetos simuladores escaneados em diferentes direções ilustram a deformação causada por diferenças na susceptibilidade na interface entre os dois recipientes. As linhas circulares laranjadas foram desenhadas nas imagens para mostrar a posição real das superfícies dos objetos simuladores (De Deene, 2004).	24
Figura 2.12	Esquema de funcionamento da primeira TOC desenvolvida. O laser e o fotodiodo adquirem uma projeção varrendo todo o objeto em 180° e diversas projeções são adquiridas para a reconstrução da imagem pela rotação do objeto simulador preenchido com gel.	27
Figura 3.1	Curva dose-resposta para o gel MAGIC preparado, seguindo o trabalho de Gustavsson (Gustavsson <i>et al</i> , 2003), mas usando uma seqüência <i>single spin-eco</i> para aquisição das IRMN (TEs de 22, 60 e 120ms, TR=3000ms, espessura da imagem de 5mm, FOV = 230mm, matriz 256x256)	32
Figura 3.2	Aumento da temperatura de fusão do gel MAGIC em função da porcentagem em volume de formaldeído no gel	34
Figura 3.3	Medida da concentração de oxigênio com o oxímetro YSI, modelo 52CE na amostra do gel MAGIC com formaldeído	35
Figura 3.4	Concentração de oxigênio em função do tempo para o gel MAGIC medido com o oxímetro.	36
Figura 3.5	Tubo BD Vacutainer® com 12mm de diâmetro e 75mm de altura, fechado com uma tampa hermética de borracha revestida de plástico de 20mm.	37
Figura 3.6	(a) Esquema do suporte em acrílico usado para garantir o equilíbrio eletrônico. (b) Esquema do arranjo experimental para a irradiação dos tubos de gel.	37
Figura 3.7	Curva de dose-resposta para o gel MAGIC convencional e o gel MAGIC com formaldeído. As barras de erro apresentadas correspondem ao desvio padrão dos valores médios em cada ROI selecionada, e as linhas que conectam os pontos experimentais representam um ajuste linear dos dados.	38

Figura 3.8	Influência da rigidez (grau Bloom) da gelatina na sensibilidade do gel MAGIC com formaldeído	39
Figura 4.1	Esquema da calibração com vários feixes, mostrando um grande objeto simulador preenchido com gel e irradiado com 7 campos quadrados e pequenos, cada um com uma dose diferente usado para a obtenção da curva de calibração.	42
Figura 4.2	Esquema da calibração com vários frascos irradiados com um único feixe (a) e com feixes paralelos opostos (b).	43
Figura 4.3	Esquema do método de calibração pela dose na profundidade em que um tubo longo preenchido com gel é irradiado por um único feixe.	44
Figura 4.4	(a) Tubo BD Vacutainer [®] usado no Brasil de 5ml com 12mm de diâmetro e 75mm de altura, fechado com uma tampa hermética de borracha revestida de plástico de 20mm. (b) Tubo BD Vacutainer [®] usado nos EUA de 7ml com 13mm de diâmetro e 100mm de altura, fechado com uma tampa hermética de borracha revestida de plástico de 20mm.	45
Figura 4.5	(a), (b) Tupperwares usados para acondicionar o gel, (c) Tubo de ensaio usado para medida da dose em profundidade.	46
Figura 4.6	Suporte usado para garantir o equilíbrio eletrônico na irradiação dos tubos de ensaio. (a) Visão superior do suporte (b) Visão angulada do suporte em que se pode notar a espessura do acrílico.	47
Figura 4.7	Suporte usado para garantir o <i>build-up</i> nos tubos de calibração. (a) Dimensões do suporte. (b) Visão do suporte e do encaixe superior. (c) Visão frontal do suporte com 30x30cm ² .	48
Figura 4.8	(a) Suporte de acrílico para acomodação dos tubos BD Vacutainer [®] com 25 encaixes de cada lado. (b) Imagem do recipiente (27,5 x 13,5 x 17,0cm ³) usado para acomodação do suporte de acrílico com o espaço vazio preenchido pela solução 99,5% w/w de água destilada, 0,2%w/w NaCl e 0,3%w/w MnCl ₂ .4H ₂ O. (c) e (d) Suporte usado para aquisição	49

	das imagens e recipiente usado para posicionamento do suporte na solução para os experimentos realizados nos EUA.	
Figura 4.9	Programa desenvolvido com a apresentação de uma IRMN.	51
Figura 4.10	(a) Ajuste linear do logaritmo natural das médias das intensidades para cada TE, usando a equação 4.1. (b) Distribuição dos valores de R2, com a apresentação do seu valor médio e respectivo desvio padrão.	52
Figura 4.11	(a) Distribuição dos valores de R2 calculados na IRMN (b) Distribuição dos valores de R2 calculados na IRMN normalizados pelo R2 máximo. (c) Representação das curvas de R2 para a IRMN apresentada em (a). Representação das curvas de isodose normalizadas para a dose máxima apresentada na IRMN (b).	53
Figura 4.12	(a) Calibração da distribuição de dose medida com o gel a partir de uma medida prévia de dose-resposta. (b) Normalização dos resultados por uma determinada dose.	54
Figura 5.1	Configuração experimental usada na irradiação do tubo de ensaio para a medida da PDP.	55
Figura 5.2	Configuração experimental para irradiação dos tubos de gel com feixe de Cobalto-60.	59
Figura 5.3	Arranjo experimental usado para irradiação dos tubos de gel com R-X de baixa energia.	59
Figura 6.1	(a) Suporte usado para posicionamento do gel (b) ilustração do posicionamento do gel para a aquisição do CT e do tratamento.	66
Figura 6.2	Série de imagens de TC adquiridas com feixe de megavoltagem usadas para planejamento dos tratamentos com IMRT	66
Figura 6.3	Imagem de TC no isocentro do planejamento com todas as estruturas delineadas: o PTV (alaranjado), as cabeças de fêmur (verde), a bexiga (vermelho), o reto (azul), o contorno do	67

objeto simulador (rosa) e a mesa da tomoterapia (amarelo).

- Figura 6.4 (a) Distribuição de dose no plano do isocentro do tratamento. 69
(b) Histograma dose-volume obtido com o planejamento de IMRT
- Figura 6.5 (a) Distribuição de dose no plano do isocentro do tratamento. 71
(b) Histograma dose-volume obtido com o planejamento de IMRT.
- Figura 6.6 Irradiação do objeto simulador preenchido com gel no AL (a) 73
e na tomoterapia (b).
- Figura 6.7 Tomógrafo de RMN da GE de 1.5T do Hospital das Clínicas 74
da Universidade de Wisconsin usado para aquisição das IRMN dos objetos simuladores preenchidos com gel.
- Figura 7.1 Resultados obtidos com a medida de PDP em tubo de ensaio 80
com feixe de 6MV. (a) IRMN adquirida. (b) Distribuição de R2 calculada com a escala de cores correspondendo aos valores de R2 calculados. (c) Curva de PDP medida com o gel e comparada com os valores tabelados de dosimetrias realizadas no AL usado na irradiação para o mesmo tamanho de campo, a curva montada com os dados do gel alcança até a profundidade de 150mm por limitação no tamanho do tubo de ensaio e da rolha que o vedou.
- Figura 7.2 R2 versus dose para o gel MAGIC com formaldeído. Nesta 82
figura são apresentados 3 ajustes para os pontos, um ajuste linear (curva verde), um ajuste polinomial de ordem 2 (curva vermelha) e um ajuste polinomial de ordem 3 (curva preta), os coeficientes de correlação para cada ajuste também são apresentados na figura.
- Figura 7.3 (a) R2 versus dose na faixa de resposta linear (0 - 15Gy) do 83
dosímetro MAGIC com formaldeído. (b) Ajuste linear dos valores de R2 para doses entre 0 e 2Gy.
- Figura 7.4 Dose versus R2 para o mesmo conjunto de géis com imagens 84
adquiridas em 4 semanas consecutivas.

Figura 7.5	Coeficiente angular (a) e coeficiente linear (b) da curva de dose resposta em função do tempo após a irradiação.	85
Figura 7.6	Dependência energética para o gel MAGIC com formaldeído para feixes de Cobalto-60 (1,25MeV), 6MV (energia efetiva de 2,0MeV) e 10MV (energia efetiva de 3,3MeV).	86
Figura 7.7	Dependência energética do gel MAGIC com formaldeído para o feixe de Cobalto-60 (1,25MeV) e raios-X de 80, 120 e 200kVp.	87
Figura 7.8	(a) Variação da sensibilidade do gel MAGIC com formaldeído em função de todas as energias de feixe avaliadas neste estudo (80, 120 e 200kVp; 1,25MeV; 6 e 10MV). Este gráfico só pode ser feito pela normalização das sensibilidades para a sensibilidade do dosímetro no feixe de Cobalto-60, única energia comum nos dois testes para alta e baixa energia. (b) Ênfase na variação da sensibilidade do gel MAGIC para alta energia, com um ajuste linear dos dados.	88
Figura 7.9	Valores de R2 para os tubos de calibração preenchidos com gel MAGIC com formaldeído e irradiados com 2Gy em diferentes taxas de dose, de 100 a 1500cGy/min (a) e de 100 a 600cGy/min (b).	90
Figura 7.10	Curvas de dose-resposta para o gel MAGIC com formaldeído irradiado com doses de até 10Gy com diferentes esquemas de fracionamento (0,25; 0,5; 1 e 2 Gy/fração) e com todas as doses entregues por um feixe único.	93
Figura 7.11	Dependência da sensibilidade (coeficiente angular da curva de calibração) em função da dose por fração para o gel MAGIC com formaldeído.	93
Figura 7.12	Curvas de calibração (R2 versus dose) adquiridas variando a temperatura de aquisição das IRMN para o gel MAGIC (a) e algumas variações do gel MAGIC com formaldeído contendo a seguintes porcentagens em massa de formaldeído: 3,3% (b), 4,4% (c), 5,5% (d) e 7,7% (e).	94

- Figura 7.13 Relação entre os coeficientes angular e linear das curvas de calibração da figura 7.10 e a temperatura para o gel MAGIC (curvas a, b) e as várias formulações de gel MAGIC com as seguintes concentrações em massa de formaldeído: 3,3 (curvas c, d); 4,4% (curvas e, f); 5,5% (curvas g, h) e 7,7% (curvas i, j). 97
- Figura 7.14 Relação entre os logaritmos naturais do coeficiente s e o inverso da temperatura para o gel MAGIC (a) e para as várias formulações de gel MAGIC com as seguintes concentrações mássicas de formaldeído: 3,3%(b); 4,4% (c); 5,5% (d) e 7,7% (e). 100
- Figura 7.15 (a) IRMN adquirida do objeto simulador irradiado com feixe meio campo blindado, o retângulo branco indica a região central onde o perfil de R2 foi obtido como valor médio entre os 9 pixels centrais (4 pixels antes e 4 depois do pixel central do objeto simulador - centro do campo de radiação) e a seta indica a direção do perfil (do lado blindado para irradiado do objeto simulador). (b) Perfil de R2 para todas as IRMN adquiridas 24 horas após a irradiação. (c) Perfil de R2 para todas as IRMN adquiridas 90 dias após a irradiação. 102
- Figura 7.16 Perfil médio de R2 entre as imagens de numero 3 até 10 para as IRMN adquiridas 24 horas após a irradiação (a) e 90 dias após a irradiação (b). 102
- Figura 7.17 Perfil médio de R2 apenas nos 20 pixels centrais do objeto simulador para as IRMN obtidas 24 horas após a irradiação (a) e 90 dias após a irradiação (b). Nesta figura podemos obter o valor de R2 para 0Gy e o valor máximo de R2 para o gel sendo respectivamente de $2,12s^{-1}$ e $9,16 s^{-1}$ na figura a e $3,38 s^{-1}$ e $13,61 s^{-1}$ na figura b. 103
- Figura 7.18 Perfil normalizado para o valor máximo de R2 nos 20 pixels centrais do objeto simulador para as IRMN obtidas 24 horas após a irradiação (a) e 90 dias após a irradiação (b). (c) 104

Sobreposição dos dois perfis normalizados para o valor máximo de R2.

- Figura 7.19 Perfil médio entre as imagens 6 e 7, que correspondem a uma profundidade aproximada de 3.5mm, normalizado para o valor máximo de R2 nos 20 pixels centrais do objeto simulador para as IRMN obtidas 24 horas após a irradiação (a) e 90 dias após a irradiação (b). 105
- Figura 8.1 Comparação entre os resultados das medidas de distribuição de dose no corte do isocentro para os planejamentos de IMRT no AL (a, b, c) e na Tomoterapia (d, e, f) com o gel sem subtrair a inhomogeneidade de campo magnético do tomógrafo de RMN (a, d) e subtraindo a inhomogeneidade (b, e) com a distribuição de dose esperada pelo sistema de planejamento (c e f). 107
- Figura 8.2 Na coluna 1 são apresentadas as imagens com as distribuições de dose medidas com o gel MAGIC com formaldeído para o plano de IMRT do AL para as diversas IRMN adquiridas. Na coluna 2 são apresentadas as imagens equivalentes as IRMN com as distribuições de dose exportadas pelo TPS. Todas as distribuições de dose apresentadas foram normalizadas para o isocentro de tratamento. Na coluna 3, para as imagens de $z=-2,4\text{cm}$ até $z=1,2\text{cm}$, nas quais as estruturas para planejamento foram delineadas, temos a sobreposição das isodoses medidas com o dosímetro gel (linhas pontilhadas) e das isodoses exportadas pelo TPS (linhas contínuas). 112
- Figura 8.3 A coluna 1 apresenta a imagem com distribuição de dose do isocentro do tratamento do teste de IMRT do AL medida pelo gel, com sua intensidade em escala de cinza, além de uma barra indicando a direção dos perfis da distribuição de dose apresentados na coluna 2 para a medida do gel e o esperado pelo TPS na mesma posição. 114

- Figura 8.4 Análise gama com diferentes critérios de dose e distância. Na coluna 1, foram usados 3% de variação em dose e 3mm de variação em distância, para cada coordenada z , apresentamos a imagem com a distribuição gama e embaixo dela um histograma com a distribuição dos valores gama na imagem apresentada. Na coluna 2, apresentamos os mesmos resultados que na coluna um, mas com critérios para o teste gama de 4% de variação em dose e 4mm de variação em distância. 120
- Figura 8.5 Histogramas Dose-Volume acumulativos para o planejamento de IMRT no AL medidos com gel e exportados pelo TPS para as diversas estruturas avaliadas: PTV (a), bexiga (b), reto (c) e as cabeças de fêmur (d). Os DVHs apresentados para o TPS foram exportados diretamente do software CERR. 122
- Figura 8.6 Na coluna 1 são apresentadas as imagens com as distribuições de dose medidas com o gel MAGIC com formaldeído para o plano de IMRT da tomoterapia para as diversas IRMN adquiridas. Na coluna 2 são apresentadas as imagens equivalentes as IRMN com as distribuições de dose exportadas pelo TPS. Todas as distribuições de dose apresentadas foram normalizadas para o isocentro de tratamento. Na coluna 3, para as imagens de $z=-2,4\text{cm}$ até $z=1,2\text{cm}$, nas quais as estruturas para planejamento foram delineadas, temos a sobreposição das isodoses medidas com o dosímetro gel (linhas pontilhadas) e das isodoses exportadas pelo TPS (linhas contínuas). 130
- Figura 8.7 A coluna 1 apresenta a imagem com distribuição de dose do isocentro do tratamento do teste de IMRT da tomoterapia medida pelo gel, com sua intensidade em escala de cinza, além de uma barra indicando a direção dos perfis da distribuição de dose apresentados na coluna 2 para a medida do gel e o esperado pelo TPS na mesma posição. 132
- Figura 8.8 Análise gama com diferentes critérios de dose e distância para todas as imagens em que as estruturas para planejamento 138

foram delineadas. Na coluna 1, foram usados 3% em dose e 3mm de distância para geração das imagens com a distribuição dos valores do índice gama e na coluna 2, foram usados 4% em dose e 4mm de distância. Além disso, embaixo de cada imagem com a distribuição dos valores do índice gama, apresentamos um histograma para avaliarmos a sua distribuição e a porcentagem de pixels que passaram no teste, ou seja, que apresentam gama menor que 1 também está indicada.

Figura 8.9 Histogramas Dose-Volume acumulativos para o planejamento de IMRT na tomoterapia medidos com gel e exportados pelo TPS para as diversas estruturas avaliadas: PTV (a), bexiga (b), reto (c) e as cabeças de fêmur (d). Os DVHs apresentados para o TPS foram exportados diretamente do software CERR.

140

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1	Composição de 50ml do gel MAGIC com várias quantidades de formaldeído para verificarmos seu efeito no ponto de fusão do gel. Em todas as amostras adicionamos também 4,1g de gelatina bovina – 250Bloom (Gelita [®]); 17,6mg de ácido ascórbico (Vetec [®]); 2,95g de ácido metacrílico 99,5% (Acros [®]) e 1mg de sulfato de cobre (Vetec [®]). O formaldeído (Merck [®]) usado é uma solução com concentração mínima de 37%, estabilizada em 10% de metanol.	33
Tabela 4.1	Composição em massa do gel MAGIC com formaldeído.	41
Tabela 6.1	Principais parâmetros do planejamento para o IMRT no AL – Varian CLINAC 600C/D de 6MV do Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin.	68
Tabela 6.2	Principais parâmetros do planejamento para o IMRT na Tomoterapia do Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin.	70
Tabela 7.1	Resultados da sensibilidade do gel MAGIC com formaldeído em função da energia para o experimento em altas energias e para baixas energias. Os erros apresentados correspondem aos erros da determinação do coeficiente linear no ajuste das curvas de calibração. São apresentadas também as sensibilidade relativa ao feixe de Cobalto-60 para todas as energias estudadas.	88
Tabela 7.2	Resultado médio em nC de 3 medidas com a CI para 100UM variando a taxa de dose no AL (CLINAC 600C/D).	90
Tabela 7.3	Valores de E_a para os géis BANG publicados na literatura, com suas respectivas referências e também os valores calculados neste trabalho para o gel MAGIC e o gel MAGIC com formaldeído.	100

Tabela 8.1	Dose média com seu respectivo desvio padrão, Dose Máxima e Mínima medidas pelo dosímetro gel e calculadas pelo TPS para as estruturas delineadas para o planejamento do tratamento de IMRT no AL: PTV, bexiga, reto e cabeças de fêmur. Os valores apresentados para o TPS foram exportados diretamente do software CERR.	122
Tabela 8.2	Dose média com seu respectivo desvio padrão, Dose Máxima e Mínima medidas pelo dosímetro gel e calculadas pelo TPS para as estruturas delineadas para o planejamento do tratamento de IMRT na tomoterapia: PTV, bexiga, reto e cabeças de fêmur. Os valores apresentados para o TPS foram exportados do software CERR.	141
Tabela 8.3	Valores estimados para as incertezas padrão	142

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Considerações Iniciais

A radioterapia é um procedimento que utiliza radiação ionizante para fins terapêuticos, ela é utilizada principalmente para pacientes com câncer, mas pode também ser usada em pacientes com doenças benignas. O seu objetivo é a deposição de uma dose precisamente medida a um volume definido com o mínimo dano aos tecidos sadios vizinhos, resultando na erradicação do tumor ou em uma maior qualidade de vida e no prolongamento da sobrevida do paciente.

Até a década de 80, a distribuição da radiação pelo corpo do paciente era planejada através de cálculos manuais. Na década de 90, os computadores começaram a ser introduzidos na radioterapia e os avanços nas áreas de computação e de produção de imagens radiológicas possibilitaram o desenvolvimento da Radioterapia Conformacional (Fraass *et al*, 1995). Esta técnica permite concentrar a radiação na área a ser tratada e reduzir a dose nos tecidos normais adjacentes. Desta forma, o tratamento se torna mais eficaz, com poucos efeitos colaterais, diminuindo as complicações clínicas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Outro benefício deste método é a possibilidade da aplicação de doses mais elevadas de radiação, aumentando os índices de cura das doenças malignas, sem acréscimo nos efeitos colaterais do tratamento.

Na radioterapia conformacional, uma técnica que vem atraindo bastante interesse é a radioterapia com intensidade modulada (*Intensity-modulated radiation therapy* - IMRT) que além de conformar o feixe de radiação ao volume alvo planejado (*Planning Target Volume* – PTV), permite a variação da intensidade do feixe em cada região do volume irradiado. Isto é alcançado por diferentes técnicas, entre as quais as mais comuns são a “*step and shoot*”, em que a geometria dos colimadores de múltiplas folhas conforma os vários campos de irradiação de forma estática, e a janela deslizante ou “*sliding window*”, em que a conformação ocorre de maneira dinâmica.

Em conjunto à evolução das técnicas de tratamento, distribuições de doses volumétricas mais complexas passaram a ser alcançadas, com isso, surgiu a necessidade de verificação 3D destas distribuições (De Wagter *et al*, 2004). No caso de tratamentos de IMRT, a verificação é ainda mais complexa pelo fato dos campos

de radiação mudarem de forma e tamanho ao longo do tratamento. Dessa forma, um detector que integre a dose tornou-se necessário. Para a medida dos altos gradientes de dose presentes em tratamentos conformacionais precisa-se de uma boa resolução espacial, que seja independente da taxa de dose. Além disso, todo o tratamento poderia ser verificado em uma única medida se a resposta do detector fosse independente do ângulo de incidência da radiação, o que é alcançado se o detector for feito de material tecido equivalente.

Em conjunto com os objetos simuladores adequados, os dosímetros atualmente usados para a verificação da dose são as câmaras de ionização (CI), os diodos, os dosímetros termoluminescentes (TLD) e os filmes radiográficos. Estes dosímetros são capazes de medir a dose pontualmente ou, no caso dos filmes, em um plano. Para se obter a dose em três dimensões (3D) várias medidas ou vários dosímetros são necessários. Estes procedimentos são trabalhosos e consomem muito tempo, além de não fornecerem resultados com alta resolução espacial, exceto no caso dos filmes. Os dosímetros convencionais não são tecido equivalentes, o que provoca uma perturbação no campo de radiação, além disso, alguns podem sofrer uma dependência com a qualidade da radiação e com a direção de incidência do feixe.

Para se produzir mapas 3D da dose com alta resolução espacial, há a necessidade de outro tipo de dosímetro. Neste contexto, os géis dosimétricos combinados com as imagens de ressonância magnética nuclear (IRMN) se apresentam como uma alternativa bastante adequada (De Deene *et al*, 1998a; Low *et al*, 1999; Oldham *et al*, 1998a; Sandilos *et al*, 2004). Este sistema dosimétrico apresenta diversas vantagens, eles independem da direção do feixe de radiação, da qualidade e da taxa de dose em feixes clínicos convencionais, além de medirem a distribuição de dose de forma verdadeiramente tridimensional e em uma única medida. Os objetos simuladores são preenchidos com gel e podem ser confeccionados em praticamente todas as formas. Por ser tecido equivalente (Sellakumar *et al*, 2007) não há necessidade do uso de correções de perturbação. A sua resolução espacial depende da técnica usada para aquisição da IRMN, podendo ser da ordem de milímetros (Ertl *et al*, 2000). Este sistema é capaz de integrar a dose absorvido no tempo e no espaço, o que é de grande importância para verificação da dose em IMRT.

1.2 – Objetivos

Neste trabalho, visamos desenvolver um dosímetro gel polimérico inteiramente com componentes disponíveis no mercado brasileiro para redução dos custos de fabricação e assim, facilitar a sua aplicação na rotina clínica. Realizaremos a caracterização dosimétrica do gel com a nova formulação desenvolvida e avaliaremos a sua performance em medidas tridimensionais de distribuição de dose em dois planejamentos de tratamento utilizando a técnica de IMRT, um deles em um acelerador linear (AL) e ou outro em um equipamento de tomoterapia.

1.3 – Estrutura e Organização do trabalho

Esta tese está organizada em capítulos que são sucintamente descritos a seguir:

- Capítulo 1 – conforme se está vendo, apresenta a as considerações iniciais deste trabalho, discutindo a motivação e as justificativas para a sua realização, além dos objetivos e de uma visão geral de como ele está dividido.
- Capítulo 2 – apresenta uma introdução a respeito da técnica de dosimetria gel polimérica, inicia-se com a evolução histórica desta técnica, seguindo pelo mecanismo de resposta dos dosímetros géis poliméricos à irradiação. Além disso, apresenta as possíveis técnicas de leitura das distribuições de dose: IRMN, a tomografia óptica computadorizada, a tomografia computadorizada com raios-X e o ultrassom.
- Capítulo 3 – apresenta a primeira etapa experimental deste trabalho com a motivação para a adição de formaldeído à formulação padrão do gel MAGIC, incluindo os testes para avaliação da temperatura de fusão do novo gel e a influência do novo constituinte nas principais reações que ocorrem no dosímetro. Além disso, é apresentada a prova de que a adição de formaldeído é a melhor alternativa para o aumento do ponto de fusão do dosímetro e uma pequena explicação sobre a reação do formaldeído com a gelatina, explicando o mecanismo para o aumento no ponto de fusão.

- Capítulo 4 – descreve os materiais e métodos padronizados para a técnica dosimétrica desenvolvida. Apresenta as porcentagens em massa de cada componente, o preparo do dosímetro, os recipientes para acondicionamento nos diversos testes realizados e os equipamentos usados para a irradiação. Os procedimentos usados para a irradiação e aquisição das IRMN dos objetos simuladores também são descritos. E finalmente, apresenta uma breve descrição do software desenvolvido para a análise das IRMN.
- Capítulo 5 - apresenta os materiais e métodos usados para a caracterização dosimétrica do dosímetro gel MAGIC com formaldeído. Inclui testes para medida da porcentagem de dose profunda, avaliação da sensibilidade, linearidade e estabilidade temporal do dosímetro, testes de dependência energética para baixa e alta energia, dependência com a taxa de dose da irradiação e dependência com a temperatura de aquisição das IRMN, além de testes para avaliação da integração da dose absorvida em feixes seqüenciais e da integridade de distribuição de dose.
- Capítulo 6 – apresenta os materiais e métodos usados para as medidas tridimensionais de distribuição de dose. Inclui o preparo dos grandes objetos simuladores confeccionados, os planejamentos dos tratamentos de IMRT no AL e na Tomoterapia, a metodologia para irradiação dos dosímetro, para aquisição e análise das IRMN, além de uma pequena discussão sobre as análises de incertezas envolvidas na medida.
- Capítulo 7 – Apresenta os resultados e discussões para os testes de caracterização dosimétrica descritos no capítulo 5.
- Capítulo 8 – Apresenta os resultados e discussões para as medidas tridimensionais de distribuição de dose apresentados no capítulo 6.
- Capítulo 9 – Apresenta as principais conclusões obtidas com este estudo e algumas considerações finais.

CAPÍTULO 2 – DOSIMETRIA GEL

2.1 – Evolução da dosimetria gel

Os estudos de géis dosimétricos têm uma longa história, que começou em 1950 com Day e Stein que estudaram os géis contendo o fenol de Folin (Day *et al*, 1950), que mudavam de cor pela irradiação. Posteriormente, avaliações da distribuição de dose profunda de fótons e elétrons foram feitas com medidas de espectrofotometria em géis de agar por Andrews e seus colaboradores (Andrews *et al*, 1957).

A dosimetria utilizando sistemas poliméricos foi primeiramente proposta em 1954 quando Alexander discutiu os efeitos da radiação ionizante no polimetilmetacrilato (Alexander *et al*, 1954). Após este estudo, Hoecker e Watkins em 1958 (Hoecker e Watkins, 1958) investigaram a dosimetria pela polimerização induzida em líquidos e em 1961, Boni usou a poliacrilamida como um dosímetro para radiação gama (Boni, 1961). Muito mais tarde, em 1991, Audet e Schreiner (Audet *et al*, 1991) reportaram mudanças nas taxas de relaxação em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) em medidas de óxido de polietileno irradiados. E em 1992, Kennan mostrou que a taxa de relaxação longitudinal em RMN aumenta com o aumento na dose absorvida em soluções aquosas irradiadas de N,N'-metileno-bis-acrilamida e agarose (Kennan *et al*, 1992).

Simultaneamente ao desenvolvimento inicial da dosimetria com sistemas poliméricos, muitos estudos usavam soluções e géis Fricke (Day *et al*, 1990), que se baseiam na oxidação, induzida pela radiação, de íons ferrosos (Fe^{2+}) em íons férricos (Fe^{3+}). Através da medida de íons férricos antes e após a irradiação pode-se determinar a dose de radiação recebida pelo gel. Em 1984, Gore investigou as propriedades de relaxação dos géis Fricke em RMN e mostrou que a concentração de íons férricos dos géis poderiam ser quantificadas usando esta técnica (Gore *et al*, 1984). Em 1986, Appleby (Appleby *et al*, 1986) reportou que a solução Fricke dispersa em uma matriz gelatinosa pode ser usada para obtenção de distribuição espacial da dose em 3D usando IRMN. No entanto, a resolução espacial deste dosímetro é limitada pela difusão dos íons férricos pelo gel (Balcom *et al*, 1995; Olsson *et al*, 1992). Uma solução para impedir a difusão de íons férrico foi proposta

em nosso grupo por Silva *et al* que construíram simuladores físicos com pequenas células que bloqueavam a essa difusão (Silva *et al* 2003), porém dificuldades em diminuir o tamanho das células a um custo razoável impediram a continuidade dessas pesquisas.

Em 1993, Maryanski (Maryanski *et al*, 1993) apresentou um novo tipo de dosímetro gel polimérico, que, por não possuir as limitações de difusão do gel Fricke, foi prontamente aplicado na dosimetria 3D. Nele, moléculas acrílicas em matriz gelatinosa sofrem polimerização local quando expostas à radiação, sendo que esta reação não se propaga pelo gel. O grau de polimerização se relaciona diretamente com a dose absorvida. A localização espacial da polimerização pode ser visualizada em IRMN. Nas IRMN a taxa de relaxação das regiões de polimerização é linearmente proporcional à dose absorvida em um intervalo de dose aplicável ao estudo de radioterapia.

O primeiro gel polimérico desenvolvido por Maryanski (Maryanski *et al*, 1993) foi chamado de BANANA (*Bis Acrylamide Nitrous oxide ANd Agarose*) e conforme indicado no seu nome, o dosímetro era composto por um gel de agarose que continha monômeros Bis e acrilamida em fase aquosa. O gel era saturado com óxido nítrico durante sua preparação para remover o oxigênio que poderia inibir a polimerização dos monômeros. Nele, a reação de polimerização ocorre por ligações cruzadas entre os monômeros que são induzidas pelos radicais produzidos na radiólise da água. Em 1994, a agarose foi substituída por gelatina, que por possuir uma taxa de relaxação transversal (R2) menor, ampliou a faixa de resposta dinâmica do dosímetro, a partir daí o gel passou a ser chamado de BANG (Maryanski *et al*, 1994). Ainda em 1994 esta formulação foi patenteada e se tornou disponível comercialmente pela empresa MGS Research Inc. como BANG[®]. Após isso, na literatura, os géis deste tipo passaram a ser chamados de PAG.

Devido ao sucesso dos trabalhos apresentados por Maryanski, outros géis do tipo BANG[®] foram criados (Novotny *et al*, 2001; MacDougall *et al*, 2005) e muitas outras formulações de géis poliméricos passaram a ser apresentadas (Maryanski *et al*, 1996a; Baldock *et al*, 1998; Maryanski, 1999; Pappas *et al*, 1999; Murphy *et al*, 2000; Kipouros *et al*, 2001).

O maior empecilho para a aplicação da dosimetria com géis poliméricos como uma ferramenta clínica foi a necessidade de condições hipóxicas (baixa concentração de oxigênio) durante a sua preparação, armazenamento e uso. Estes géis respondem à

radiação através dos radicais livres produzidos na radiólise da água, que iniciam a polimerização, mas que são rapidamente suprimidos pelo oxigênio. Para evitar a supressão exercida pelo oxigênio, os géis são preparados cuidadosamente em condições hipóxicas, o que requer um ambiente com contínuo fluxo de um gás inerte em seu interior. Um cuidado semelhante deve ser mantido no armazenamento do gel, já que a contaminação com oxigênio pode alterar sua resposta, linearidade e reprodutibilidade. Por tudo o que foi descrito, um gel polimérico que responda adequadamente em atmosfera normal seria uma saída para a aplicação destes géis na rotina clínica.

Motivado para o desenvolvimento de misturas que respondessem à radiação na presença de oxigênio e baseado nos estudos anteriores da polimerização catalisada pelo oxigênio do monômero acrílico metil metacrilato em solução (Reddy *et al*, 1982; Taqui Khan e Martell, 1967), Fong criou um novo gel dosimétrico, que recebeu o nome de MAGIC (Fong *et al*, 2001). Nele, ocorre uma reação em que um metal bivalente (sulfato de cobre) forma um complexo com o ácido ascórbico, que captura o oxigênio molecular e permite que um elétron se transfira através do complexo para uma espécie externa, gerando assim, um radical livre que pode iniciar a polimerização e removendo o oxigênio da mistura. Na ausência de irradiação, este gel apresenta uma pequena leitura de fundo devido à polimerização iniciada pelo processo de captura do oxigênio, mas que não é significativo, uma vez que pode ser facilmente quantificado na IRMN da amostra de referência e subtraído das amostras de interesse.

A formulação do gel MAGIC consiste de ácido metacrílico, ácido ascórbico, gelatina e cobre. O principal mecanismo que diferencia este gel dos outros é a supressão do oxigênio pelo ácido ascórbico. Mais recentemente, outros antioxidantes foram propostos para fabricação de géis poliméricos em atmosfera normal (De Deene *et al*, 2002a).

Após estes estudos, novamente foram propostas diversas formulações de géis poliméricos que podem ser confeccionados em atmosfera normal, estes dosímetros são chamados na literatura de normóxidos (De Deene *et al*, 2000a; Gustavsson *et al*, 2004; Brindha *et al*, 2004; Venning *et al*, 2005a; Venning *et al*, 2005b; Hurley *et al*, 2005; De Deene *et al*, 2006a).

Outra vantagem do gel MAGIC com relação aos outros géis é a toxicidade reduzida do ácido metacrílico e da hidroquinona (composto também usado em algumas formulações do gel MAGIC). A toxicidade da acrilamida e da bis-acrilamida,

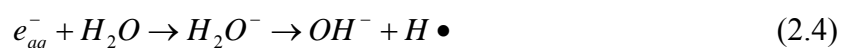
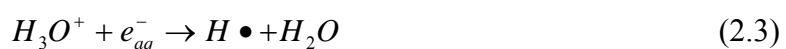
monômeros presentes nos primeiros géis poliméricos propostos sempre foram um fator preocupante fazendo com que a sua confecção, uso e descarte tivessem que ser feitos cuidadosamente. Para confirmar a menor toxicidade do ácido metacrílico podemos analisar as doses letais orais em 50% dos casos para ratos, que são de 2260, 320 e 124mg/kg para o ácido metacrílico, a hidroquinona e a acrilamida, respectivamente (Fong *et al*, 2001). Atualmente ainda há uma busca com grande interesse por novas formulações com base em monômeros menos tóxicos (Senden *et al*, 2006).

O princípio básico e fundamental da dosimetria com géis poliméricos é que a radiação ao interagir no gel provoca a radiólise da água, liberando radicais muito energéticos que provocam a polimerização dos monômeros suspensos na gelatina. Dessa forma longas cadeias de polímeros são formadas e ficam espacialmente retidas na matriz gelatinosa nos locais de interação da radiação, permitindo que a distribuição de dose seja medida nos dosímetros. A seguir, será discutida a resposta dos géis poliméricos à irradiação, será dado um enfoque especial ao gel MAGIC, pois ele é o dosímetro estudado neste trabalho.

2.2 – Resposta dos géis poliméricos à irradiação

Um dosímetro gel é basicamente uma matriz gelatinosa na qual os monômeros estão dissolvidos. Estes dosímetros são compostos por cerca de 90% de água e como sabemos que o soluto não é afetado diretamente pela irradiação, mas sim indiretamente por alguma entidade produzida pela água (De Deene, 2004a), podemos partir dos processos químicos que ocorrem na irradiação da água para entendermos o mecanismo físico que ocorre no dosímetro gel com a irradiação.

Quando a água é irradiada ocorre a radiólise, ou seja, as moléculas de água se dissociam em diversos radicais muito reativos (equações 2.1 a 2.4):



O tamanho dos agrupamentos dos produtos da dissociação da água e o tipo de espécies criadas dependem do tipo (LET) e da energia da radiação incidente na água. Após a produção dos radicais a probabilidade de que estas partículas reativas encontrem umas as outras por movimentos Brownianos e reajam na forma de uma reação em cadeia aumenta com o tempo, como resultado, o raio de ação dos radicais começa a crescer. Os produtos da radiólise que interagem com os monômeros são os elétrons aquosos (e_{aq}^-), o radical hidroxil (OH^\bullet) e o íon hidroxonium (H_3O^+).

Para facilitar o entendimento do processo de resposta dos géis dosimétricos à irradiação, iremos simplificar todo o processo de radiólise na equação 2.5.



A taxa de reação (k_D) é proporcional à dose absorvida. Os radicais produzidos iniciam a polimerização dos monômeros pela ligação a um elétron da ligação dupla do monômero. A figura 2.1 mostra a fórmula estrutural dos monômeros dos dois principais géis dosimétricos poliméricos e nela podemos visualizar as ligações duplas que são os alvos das ligações dos radicais. No gel MAGIC, o ácido metacrílico apresenta apenas uma ligação dupla e é nela que o radical se liga. Já no gel PAG, existem dois monômeros, a acrilamida, com apenas uma ligação dupla em que o radical pode se ligar, e a bis-acrilamida, com duas ligações duplas, o que faz com que dois radicais possam se ligar ao mesmo monômero, resultando em uma estrutura polimérica mais complexa.

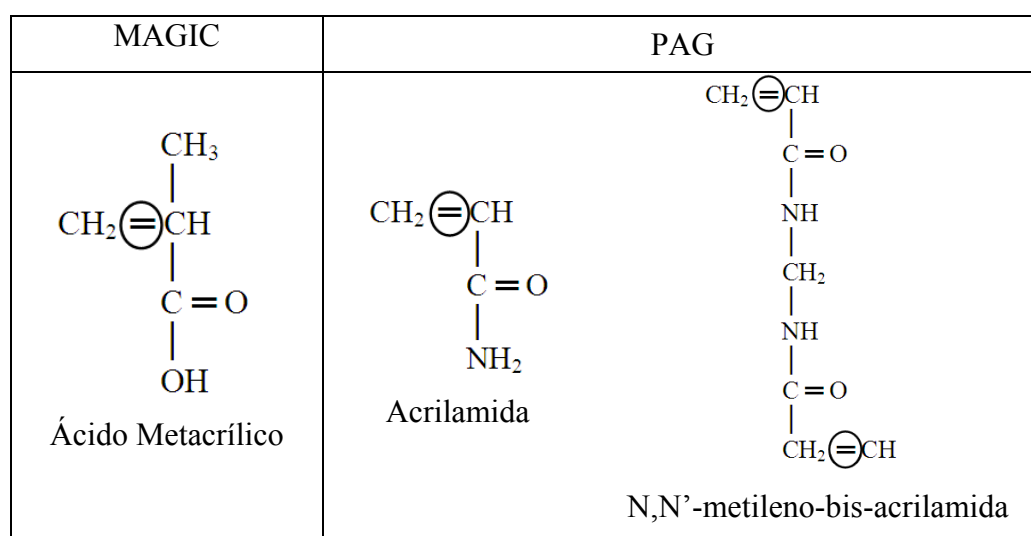


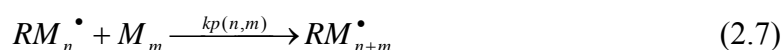
Figura 2.1 – Fórmula estrutural dos monômeros presentes nos dois principais géis poliméricos, o gel MAGIC e o gel PAG. As ligações duplas em destaque representam os locais em que os radicais produzidos na radiólise da água se ligam aos monômeros.

A inicialização da polimerização pode ser sintetizada na equação 2.6:



Após a ligação do radical ao monômero, é criado um monômero radical. Inicialmente não existem polímeros no gel e n é igual a 1. Quando já existem polímeros formados, M_n ($n > 1$), a ligação do radical ao polímero dá origem a um polímero radical. A taxa da reação depende do tamanho do polímero, ou seja, do número de monômeros na cadeia polimérica. É esperado que a taxa de ligação dos radicais seja menor para os maiores polímeros, já que esta reação é controlada pela difusão, além disso, quanto maior o polímero, maior a chance de que os sítios reativos estejam blindados. Assim, k_i é uma função do número de monômeros ligados.

O crescimento da cadeia polimérica ocorre pela propagação da cadeia de reações nas quais os radicais monoméricos ou poliméricos reagem com outros monômeros ou polímeros (equação 2.7).



Novamente, a taxa de propagação kp é determinada pelo tamanho (número de monômeros n e m) e pelo formato das partículas.

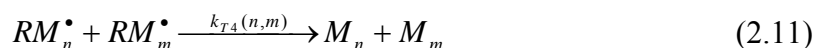
A terminação da polimerização pode acontecer pela combinação de dois radicais, este processo recebe o nome de terminação mútua. As equações 2.8 a 2.10 ilustram as possíveis reações de terminação mútua.



Na equação 2.8, ilustramos a reação em que dois radicais produzidos na radiólise da água se encontram e reagem formando uma molécula iniciadora estável (I). Na equação 2.9, um radical e um radical monomérico/polimérico reagem formando uma molécula iniciadora e um monômero/polímero estável. E finalmente, na reação 2.10, dois radicais monoméricos ou poliméricos reagem formando uma molécula iniciadora e um polímero estável.

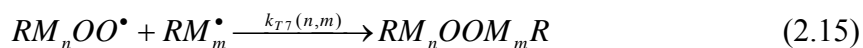
A terminação dos radicais pode ocorrer também por desproporcionamento, neste caso, um hidrogênio ligado a um átomo de carbono do primeiro radical se transfere para um segundo radical. O elétron do carbono do primeiro radical que fazia ligação com o hidrogênio transferido fica desemparelhado e volta a formar uma

ligação dupla com o carbono adjacente, que também tem um elétron desemparelhado (equação 2.11). Isto corresponde à oxidação do doador e à redução do aceitador.



Outra maneira para a terminação da reação de polimerização é pela transferência do grupo radical para outra molécula. Neste caso, o radical pode ser transferido a outro monômero e iniciar o crescimento de outra cadeia polimérica, ou, pode ser transferido a uma molécula de gelatina. A diminuição da taxa de polimerização com o aumento na concentração de gelatina nos géis PAG (De Deene *et al*, 2006a) é uma comprovação de que a transferência de radicais para a gelatina acontece nestes géis, no entanto, o mesmo não ocorre nos géis MAGIC, já que a sensibilidade destes géis aumentam com o aumento na concentração de gelatina.

Na presença de oxigênio, um novo mecanismo de terminação pode acontecer, nele os radicais se ligam ao oxigênio, criando radicais peróxidos, que, por sua vez, se ligam rapidamente a outros radicais terminando com o crescimento da cadeia polimérica (equações 2.12 a 2.15). Esta ligação acontece com uma taxa maior que a das reações de propagação, o que inibe a polimerização dos monômeros, por isso temos a necessidade de retirar o oxigênio da amostra de gel preparada. Duas alternativas são usadas, no caso dos géis normóxidos (MAGIC), um antioxidante é adicionado ao gel e no caso de géis óxidos (PAG) toda a preparação do gel é feita em uma atmosfera de gás inerte, como o nitrogênio ou o argônio.



O modelo de polimerização apresentado acima nos dá uma idéia geral do processo de polimerização, mas este pode apresentar algumas variações dependendo do monômero usado.

Nos géis poliméricos em que ocorre polimerização cruzada, como por exemplo, os sistemas com acrilamida, o modelo cinético se torna mais complicado devido às diferenças na reatividade dos dois monômeros (Lepage *et al*, 2001; Jirasek *et al*, 2001) e à mudança nos coeficientes de reação durante o crescimento do

polímero em função da densidade de ligações cruzadas e do formato da estrutura polimérica (Tobita *et al*, 1992).

2.3 – Técnicas de leitura das distribuições de dose

Desde o início desta técnica dosimétrica a maioria dos trabalhos apresentados utiliza IRMN para a leitura da dose. No entanto outras técnicas para avaliação das doses já foram propostas: a tomografia ótica computadorizada (TOC) (Gore *et al*, 1996), a tomografia computadorizada (TC) com raios-X (Hilts *et al*, 2000a) e o ultrassom (Mather *et al*, 2002a). Na próxima seção serão discutidos os mecanismos de contraste em cada uma destas técnicas, será dada especial atenção a IRMN, pois esta é a técnica usada neste trabalho.

2.3.1 – Imagens por ressonância magnética nuclear

As IRMN podem não-invasivamente e não-destrutivamente medir a magnetização de átomos de hidrogênio em moléculas de água em grandes amostras com uma alta resolução espacial e em três dimensões. Para a descrição do comportamento dos prótons em um campo magnético a mecânica quântica descreve o comportamento do spin nuclear na geração da magnetização em uma amostra, mas o comportamento da magnetização macroscópica resultante dos vários núcleos pode ser tratado classicamente.

Quando prótons com spin $\frac{1}{2}$ são colocados em um campo magnético, o efeito Zeeman produz dois diferentes estados de energia, um em que os spins apresentam seu momento magnético paralelo ao campo aplicado, correspondendo a um estado de menor energia e o outro em que os spins apresentam seu momento magnético antiparalelo ao campo aplicado, correspondendo a um estado de maior energia. Estes dois níveis energéticos são separados por:

$$\Delta E = \gamma B_0 \quad (2.16)$$

sendo γ a razão giromagnética e B_0 o campo magnético aplicado.

Em um sistema macroscópico em equilíbrio, a distribuição de elementos paralelos ($N_{paralelo}$) e antiparalelos ($N_{antiparalelo}$) ao campo segue a estatística de Boltzmann:

$$\frac{N_{\text{paralelo}}}{N_{\text{antiparalelo}}} = e^{\Delta E/kT} \quad (2.17)$$

Em temperatura ambiente, há uma pequena parcela em excesso de spins no estado de menor energia (paralelo ao campo magnético), mas como a concentração molar de prótons da água é alta, uma magnetização macroscópica (\vec{M}) é detectada e no equilíbrio, ela aponta na direção do campo magnético aplicado, consideraremos a direção z a direção do campo B_0 . Na realidade, pela dinâmica que rege o sistema, o vetor magnetização realiza um movimento de precessão ao redor do campo magnético aplicado com uma frequência angular (ω_0) proporcional à intensidade do campo (figura 2.2):

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.18)$$

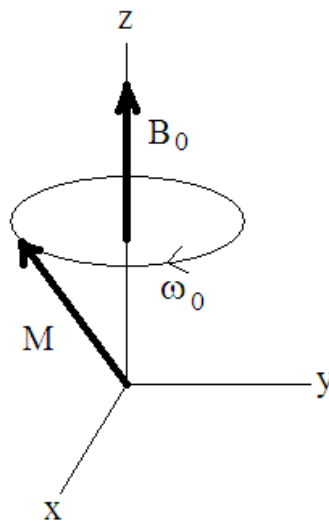


Figura 2.2 – Movimento do vetor magnetização (\vec{M}) em um campo magnético estático (B_0): \vec{M} precessiona ao redor de B_0 com uma frequência angular ω_0 .

A relação entre a frequência angular (ω_0) expressa em radianos por segundo e a frequência de precessão (f_0) expressa em hertz (Hz) é:

$$\omega_0 = 2\pi f_0 \quad (2.19)$$

Assim, encontramos que a frequência de precessão é dada por:

$$f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (2.20)$$

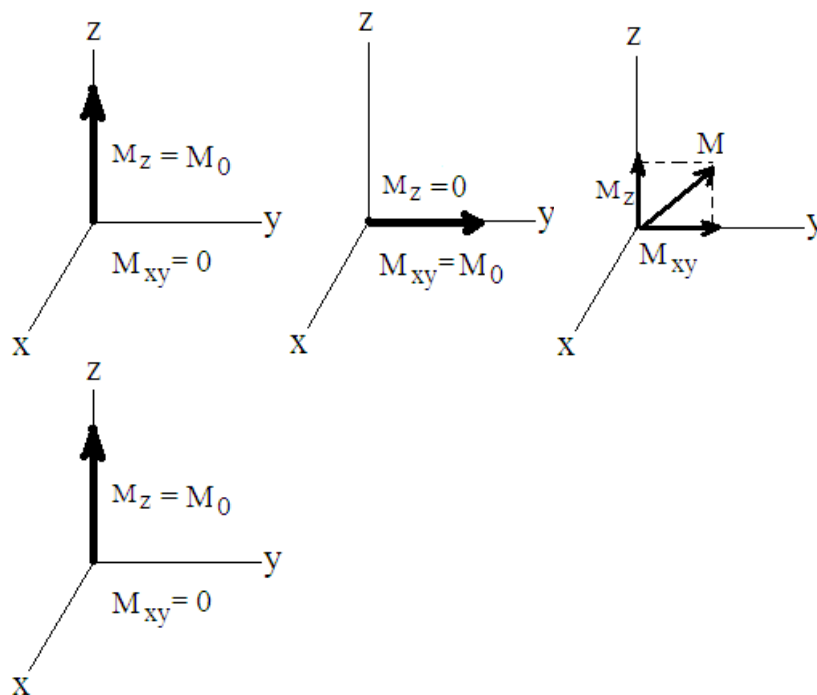
A frequência de precessão é também chamada de frequência de ressonância ou frequência de Larmor e $\gamma/2\pi$ para prótons vale 42,6MHz, o que significa que em um campo magnético de 1T, os prótons precessionam com uma frequência de 42,6MHz.

Se aplicarmos ondas de radiofrequência com exatamente a frequência de ressonância sobre uma amostra sujeita a um campo magnético B_0 , fazemos com que alguns prótons sejam excitados e mudem do estado de menor energia para o estado de maior energia, esta excitação provocará a mudança na direção do vetor magnetização, pela mudança no ângulo em que o vetor magnetização precessiona em torno do campo magnético aplicado. A manipulação da direção do vetor magnetização induz uma corrente nas bobinas receptoras e produz o sinal de RMN.

Todo sistema físico quando perturbado de sua posição de equilíbrio estável tende a retornar a essa posição (figura 2.3). A constante de tempo que descreve como a magnetização na direção z (M_z) retorna ao seu valor de equilíbrio, após ter sido deslocada à zero, é chamada tempo de relaxação longitudinal ou spin-rede (T_1). A equação que governa este comportamento como função do tempo t é:

$$M_z = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.21)$$

T_1 governa a taxa de restabelecimento da magnetização longitudinal (M_z), após um tempo T_1 , 63% da magnetização M_0 é restabelecida.



(a) (b) (c) (d)

Figura 2.3 - Resposta da magnetização a um pulso de 90° e subsequente relaxação T1. (a) No equilíbrio, o vetor magnetização aponta na direção do campo magnético estático e tem magnitude M_0 . (b) A aplicação do pulso de 90° rotaciona a magnetização para o plano x - y que continua com a magnitude M_0 . (c) O processo de relaxação começa e M_z muda de 0 para M_0 enquanto M_{xy} muda de M_0 para 0, após um tempo T1, M_z é igual a 63% de M_0 . (d) Restabelecimento da condição inicial de equilíbrio.

Quando a magnetização estiver no plano x - y , ocorrerá uma rotação dos spins em torno do eixo z a uma frequência igual à frequência de Larmor. Nesta rotação, a magnetização total começa a ficar fora de fase, porque cada pacote de spins passa a experimentar um campo magnético diferente e gira na sua própria frequência de Larmor. Com o passar do tempo, a diferença de fase vai aumentando e a magnetização no plano x - y diminui. Assim, pode-se pensar no vetor magnetização total como a superposição de vários vetores, cada um representando um pacote de spins. Qualquer magnetização transversa comporta-se da mesma forma, girando na direção da magnetização aplicada e se defasando (figura 2.4).

A constante de tempo que descreve o retorno ao equilíbrio da magnetização transversa, M_{xy} , é chamada tempo de relaxação transversal ou spin-spin (T2). A equação que governa este comportamento como função do tempo t é:

$$M_{xy} = M_{xy_0} e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.22)$$

Em sólidos e nos tecidos biológicos, T2 é sempre menor ou igual a T1 e corresponde ao tempo para reduzir a magnetização transversa a 37% do seu valor inicial. A magnetização no plano x - y cai a zero, enquanto a magnetização longitudinal cresce até termos novamente M_0 ao longo de z .

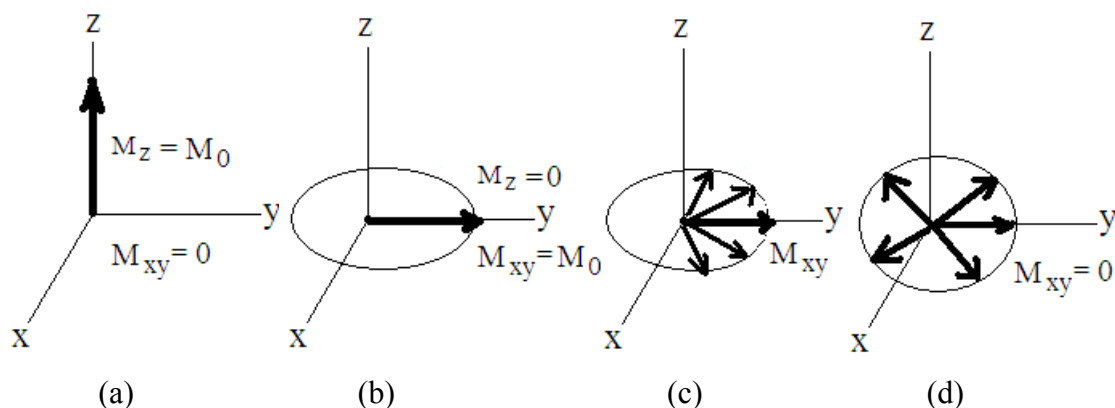


Figura 2.4 - Resposta da magnetização a um pulso de 90° e subsequente relaxação T2. (a) No equilíbrio, o vetor magnetização aponta na direção do campo magnético estático e tem magnitude M_0 . (b) Aplicação de um pulso de 90° rotacionando a magnetização para o plano x - y que continua com a magnitude M_0 e início da rotação da magnetização em torno do eixo z . (c) Com o passar do tempo, ocorre a defasagem entre os momentos magnéticos e M_{xy} começa a diminuir. (d) Defasagem completa dos momentos magnéticos, o que resulta em $M_{xy}=0$. Ao mesmo tempo em que este processo ocorre, a relaxação T1 está acontecendo e temos o restabelecimento de M_z , mas para facilitar o entendimento do processo de relaxação T2, o efeito de T1 não está indicado na figura.

Dois fatores contribuem para o decaimento da magnetização transversal no plano x - y , as interações moleculares, que correspondem a um efeito puro de T2 e variações no campo B_0 , que correspondem a um efeito inhomogêneo de T2. À combinação destes dois efeitos é chamada de $T2^*$ e a relação do T2 de origem molecular com o de origem nas inhomogeneidades de campo é dada por:

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2_{\text{inhomogeneidades}}} \quad (2.23)$$

A geração de imagem de ressonância magnética depende de vários fatores, dentre estes, podemos destacar a densidade de prótons e os tempos de relaxação spin-rede (T1) e spin-spin (T2), citados acima, que podem ser afetados pela mudança estrutural de uma amostra.

Na dosimetria gel polimérica, a conversão dos monômeros para agregados poliméricos durante a irradiação altera a mobilidade das moléculas de água presentes no gel e ao redor destes polímeros, o que resulta na alteração da taxa de relaxação

spin-rede R1 ($=1/T1$) e da taxa de relaxação spin-spin R2 ($=1/T2$) em IRMN. A curva dose resposta para R2 é mais pronunciada que para R1, o que faz com que o parâmetro R2 seja medido nas IRMN para análise dos géis poliméricos (Maryanski *et al*, 1993; Berg *et al*, 2001).

2.3.1.1 – Medidas de T2

Nas medidas quantitativas de T2, as seqüências spin-eco são usadas. A seqüência spin-eco consiste na aplicação de um pulso de 90° seguido por um ou mais pulsos de 180°. Os efeitos destes pulsos são visualizados na figura 2.5.

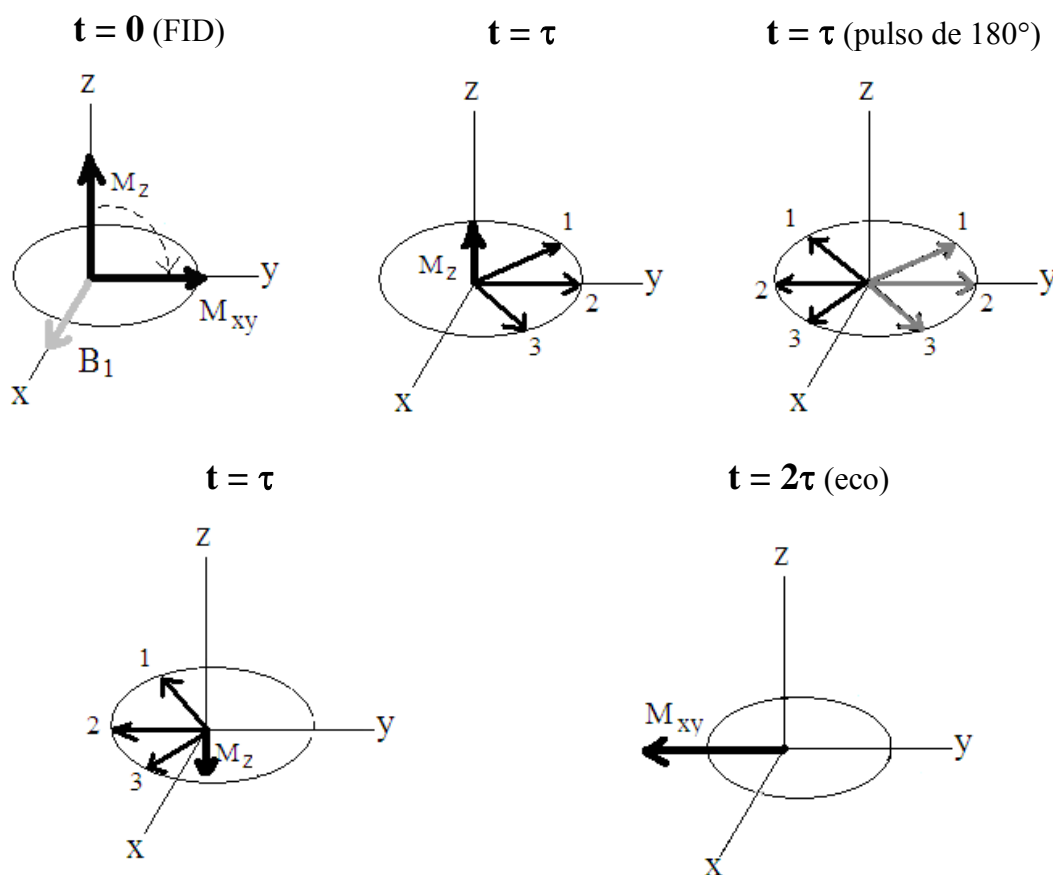


Figura 2.5 – Esquema da formação do eco em uma seqüência spin-eco. (a) Aplicação do pulso de 90° . (b) Início da defasagem entre os momentos magnéticos. (c) Aplicação do pulso de 180° . (d) Rotação de 180° dos momentos magnéticos em torno de B_1 . (e) Formação do eco.

O pulso de 90° é aplicado em um curto período de tempo por um campo magnético B_1 , que se apresenta na direção x . Imediatamente após a aplicação do pulso de 90° , a magnetização inicialmente na direção z localiza-se no plano x - y , neste momento a magnetização M_{xy} tem seu maior valor, pela precessão conjunta de todos os spins (figura 2.5-a). Esta magnetização produz um sinal, chamado de FID (*Free Induction Decay*) na bobina de detecção posicionada no plano x - y . Após pouco tempo, os prótons começam a defasar-se, ou seja, os momentos magnéticos não apontam mais para a mesma direção, isto faz com que a intensidade do FID diminua (figura 2.5-b). Após um tempo τ da aplicação do pulso de 90° é aplicado um pulso de 180° e o vetor de campo magnético B_1 novamente aparece. Este campo pode ser orientado em qualquer direção no plano x - y para que o processo spin-eco aconteça e neste caso

aparece novamente na direção x (figura 2.5–c). O campo magnético B_1 , faz com que os momentos magnéticos dos prótons precessionem ao redor de sua direção e como resultado temos a rotação de 180° em torno de B_1 (figura 2.5–d). Após um pequeno tempo (2τ), os momentos magnéticos estarão novamente em fase e produzirão uma magnetização transversa que vai produzir um sinal nas bobinas de detecção. Esta corrente induzida é chamada de eco e o tempo 2τ do centro da aplicação do pulso de 90° ao centro do sinal do eco é chamado de tempo ao eco (TE). Outro parâmetro importante nestas imagens é o tempo de repetição (TR) que é o tempo entre os pulsos de 90° aplicados na mesma fatia anatômica.

A figura 2.6 mostra um esquema simplificado da aplicação dos pulsos de radiofrequência e do sinal detectado em cada etapa da seqüência spin-eco.

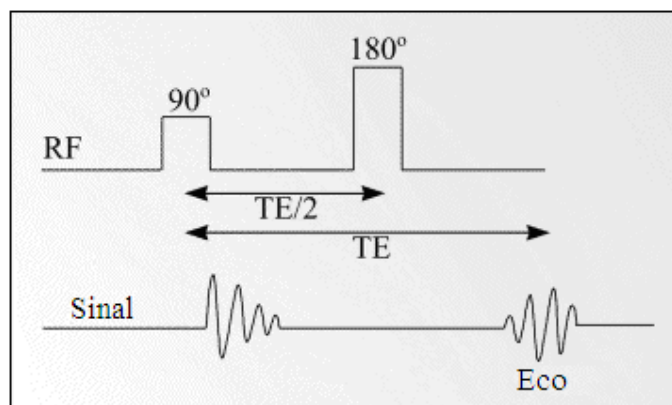


Figura 2.6 - Esquema simplificado da seqüência Spin-Eco usando um pulso 90° e um pulso consecutivo de 180° para produzir um único eco.

Quando apenas um eco é obtido temos a seqüência chamada *single* spin-eco (SSE). No entanto, podemos ter também a aplicação de vários pulsos de 180° , obtendo assim, vários ecos, essa seqüência de imagens é chamada *multi* spin-eco (MSE) e gera várias imagens da mesma região anatômica obtidas com diferentes tempos de eco, com a única restrição de que a intensidade do sinal em cada eco decai exponencialmente, devido à relaxação T2 (figura 2.7).

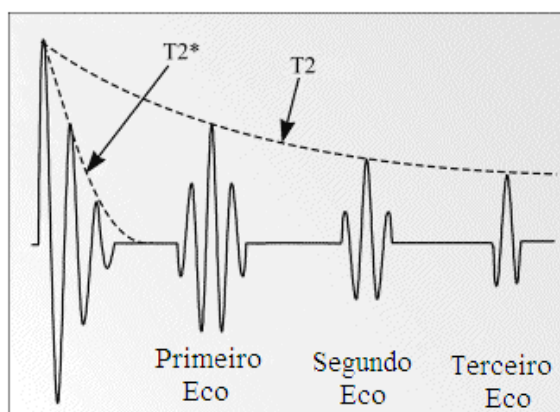


Figura 2.7 – Decaimento do sinal detectado com o tempo em uma seqüência MSE. Podemos verificar que cada FID individualmente é regido pelo tempo de relaxação T_2^* , mas com a seqüência MSE observamos o decaimento da amplitude do sinal ao longo dos ecos, o que nos dá apenas a contribuição de T_2 .

Na dosimetria gel, as seqüências MSE são preferidas, pois na maioria dos casos a aquisição de vários ecos durante apenas um tempo de repetição resulta em um ganho na relação sinal-ruído quando comparado à seqüência SSE (De Deene *et al*, 1998b).

O sinal do eco (SE) obtido em uma seqüência spin eco é modelado por:

$$SE = S_0 \left(1 - e^{-TR/T_1} \right) e^{-TE/T_2} + S_{BG} \quad (2.24)$$

sendo S_0 uma função da densidade de prótons e S_{BG} o sinal de fundo. Assim, para a medida do T_2 em imagens spin eco devemos utilizar um TR longo (muito maior que TE), o que simplifica a equação que descreve a intensidade do sinal do eco para:

$$SE = S_0 \cdot e^{-TE/T_2} \quad (2.25)$$

E como temos duas incógnitas na equação 2.25 (S_0 e T_2), serão necessários duas ou mais imagens com diferentes TEs para que os valores de T_2 ou R_2 ($=1/T_2$) sejam determinados.

2.3.1.2 – Considerações importantes para o sucesso das medidas com IRMN

A exatidão desejada para dosimetria gel em radioterapia de alta-precisão é de 2-3% da dose máxima em regiões de dose homogênea e um erro espacial menor que

2-3mm em regiões de alto gradiente de dose. No entanto, em um tomógrafo convencional de ressonância magnética nuclear, muitos artefatos na imagem podem causar erros desta grandeza no mapeamento da dose. Estes erros podem aparecer de duas maneiras: como falta de exatidão na dose ou como distorções na distribuição da dose, o estudo destes artefatos levaram a diferentes técnicas de compensação. Além dos possíveis erros sistemáticos, as distribuições de dose ainda contêm ruído estocástico. Para diminuir este ruído, as seqüências de imagens devem ser otimizadas.

Alguns artefatos muito freqüentes nas imagens em medidas de T1 e T2 e que devem ser evitados na leitura de doses na dosimetria gel com IRMN serão destacados a seguir:

- Falta de uniformidade em IRMN

Este problema é detectado adquirindo-se imagens de amostras homogêneas e caso exista inhomogeneidade de campo, serão percebidas regiões na imagem com sinal não uniforme. Na dosimetria gel, isto pode resultar em áreas de sobre ou sub dosagem. Em imagens de T2 do dosímetro gel usando seqüências MSE e a bobina de cabeça, o mapa de R2 é uniforme em uma região central decaindo consideravelmente nas bordas da bobina, De Deene encontrou uma região uniforme de 12cm no centro de bobina de cabeça (De Deene, 2004b) enquanto que Oldham encontrou uma região de 17cm (Oldham *et al*, 1998b). Quando se usa a bobina de corpo, uma maior região de uniformidade de campo é encontrada, mas, por outro lado, há uma perda da relação sinal-ruído (figura 2.8).

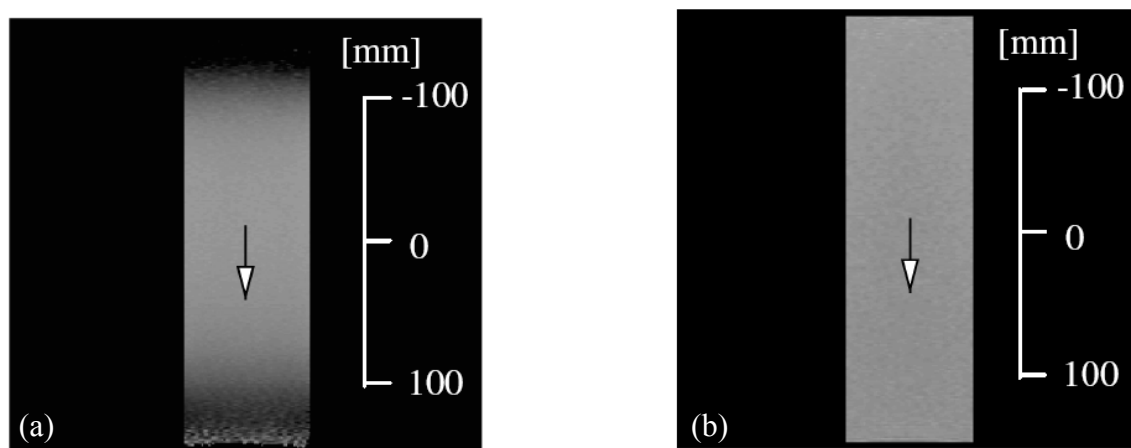


Figura 2.8 – IRMN obtidas com a bobina de cabeça (a) e com a bobina de corpo (b) de um objeto simulador cilíndrico e homogêneo preenchido com gel (De Deene, 2004b).

O uso de seqüências MSE com diferentes espaçamentos entre os ecos também pode causar a aparição de não uniformidades nas imagens, especialmente quando altos campos são usados, na verdade, este efeito já pode ser percebido se apenas um dos intervalos entre os ecos for alterado (figura 2.9).

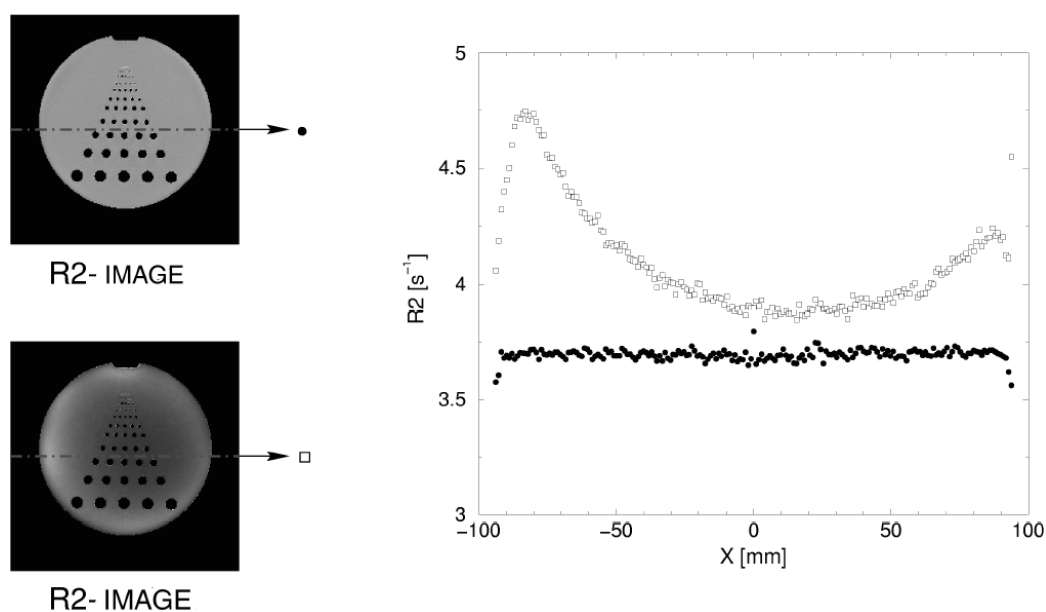


Figura 2.9 – O gráfico apresenta dois perfis de R2, obtidos na mesma posição de um objeto simulador de controle de qualidade, em duas IRMN adquiridas com diferentes intervalos entre os ecos em seqüências MSE. A imagem superior foi adquirida com intervalos iguais entre os ecos (TE = 20, 40, 60, ...) e a imagem inferior foi obtida com intervalos diferentes entre ecos (TE = 20, 40, 60, 90, 110, ...) (De Deene, 2004b).

Existem diversos mecanismos relacionados ao tomógrafo que são responsáveis pela não uniformidade em imagens spin eco (Simmons *et al*, 1994), mas a maioria deles têm um efeito proporcional à intensidade da imagem e assim, podem ser cancelados no ajuste quantitativo de R1 ou R2. No entanto, estes mecanismos podem não se cancelar completamente se algum outro mecanismo específico da seqüência interferir, como por exemplo, a inhomogeneidade do campo B₁. Assim, nos tomógrafos clínicos, a principal causa da não-uniformidade em imagens de T1 ou T2 é a inhomogeneidade do campo B₁.

Nas medidas quantitativas de T1 em seqüências spin eco, a excitação incompleta em algumas partes dos objetos simuladores, devido à inhomogeneidades do

campo B_1 , faz com que o restabelecimento da componente longitudinal da magnetização seja diferente para diferentes tempos de repetição. Para se evitar este tipo de problema, quando a uniformidade em imagens T1 excede 2-3% nas seqüências spin eco, pode-se usar seqüências de inversão recuperação de spin para essas medidas (Magnusson *et al*, 1999).

No caso de T2, a principal causa de não uniformidades também são as inomogeneidades do campo B_1 , mas agora em combinação com os ecos estimulados. A inomogeneidade de B_1 faz com que o ângulo de reversão dos momentos magnéticos depois da excitação ou do pulso refocalizador não seja o mesmo por todo o volume do objeto simulador. Assim, a história de magnetização dos spins depende da posição dos momentos magnéticos nucleares na imagem, o que torna o desvio do valor de R2 dependente da posição (De Deene *et al*, 2000b). Simulações computacionais que resolvam as equações de Bloch podem ser usadas para predizer a correlação entre o valor medido de R2 com o campo local B_1 . Outra alternativa mais prática, no entanto, menos embasada na teoria, é a medida da distribuição de R2 em um objeto simulador homogêneo (por exemplo, o próprio dosímetro gel antes da irradiação) e o uso deste conjunto de imagens como modelo para correção das imagens de R2.

Outra fonte de não-uniformidades nas imagens é o aumento não homogêneo da temperatura do objeto simulador durante a aquisição das imagens. Devido à absorção de potência das ondas de RF, ocorre um aumento da temperatura da ordem de 1-3°C. Pelo fato da superfície do objeto simulador estar em contato com o ar que circula pela sala durante a aquisição das imagens, este aumento na temperatura não ocorre de forma uniforme e como a medida de T2 é dependente da temperatura, podem-se esperar erros da ordem de 3 a 10% relativos à dose máxima.

Como os artefatos de não uniformidade podem levar a erros graves na dose e estão sujeitos a acontecer na medida 3D da distribuição da dose, é de grande importância o controle sobre a uniformidade das imagens, seja pelo uso de correções ou pela manutenção deste artefato em um patamar muito baixo para que ele não interfira nas medidas.

- Distorções nas imagens

Este problema pode ser percebido quando o formato geométrico do objeto simulador aparece deformado nos mapas de dose. As deformações podem ocorrer na imagem toda ou apenas em algumas regiões da imagem, especialmente ao redor de

inclusões de outros materiais no objeto simulador, como por exemplo, cavidades de ar ou de objetos com baixa densidade. Os tomógrafos com campo magnético baixo apresentam o efeito de distorções nas imagens mais pronunciadamente que os magnetos criogênicos.

Fisicamente, esta distorção ocorre porque a codificação espacial do sinal de ressonância magnética é feito com base na correlação da força do campo magnético e a frequência do pulso de RF, que é descrita pela equação de Larmor (equação 2.18). Pela varredura do campo magnético nas três direções ortogonais durante a seqüência de aquisição, uma codificação nas três direções é obtida. Para que as distorções ocorram, estes gradientes produzidos pelas bobinas de gradiente devem se desviar da linearidade em algum momento. Outro fator que contribui para a aparição das distorções é a inhomogeneidade do campo magnético. A figura 2.10 ilustra como a codificação de frequência é perturbada pela presença de um gradiente de campo magnético não linear. Erros similares podem ocorrer na codificação de fase e na seleção das imagens.

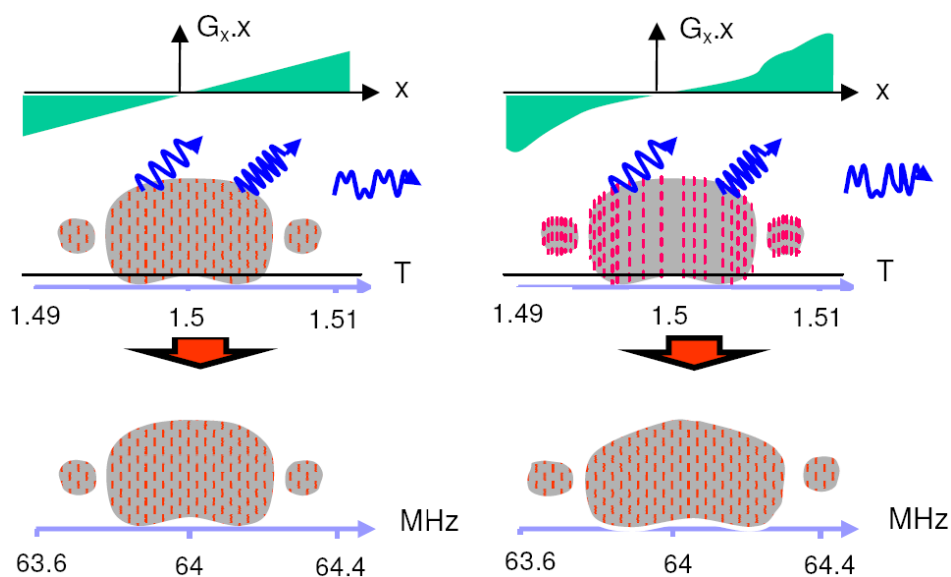


Figura 2.10 – Codificação de frequência ideal com um gradiente linear (esquerda) que resulta em uma imagem real do objeto e codificação de frequência com um gradiente não-linear (direita) que resulta em uma distorção geométrica na imagem (De Deene, 2004b).

Além dessas variações estáticas no campo magnético e nos gradientes, o campo magnético pode ter sua intensidade e orientação alterados por componentes de

campo magnético que variam no tempo, devido às correntes induzidas para ajuste dos gradientes da imagem gerando também distorções nas IRMN.

Outras distorções nas imagens adquiridas podem aparecer quando os objetos simuladores incluem materiais com diferentes densidades eletrônicas, como por exemplo, o caso de objetos simuladores com cavidades de ar para o estudo da perda de equilíbrio eletrônico. Nestes casos, a diferença de susceptibilidade magnética resulta em distorções nas imagens que são inversamente proporcionais à largura de banda do receptor. Para a avaliação de doses em um tecido equivalente ao pulmão sem a influência destes efeitos de susceptibilidade, De Deene propôs o uso da leitura de dose pela técnica de transferência de magnetização (De Deene, *et al* 2006b). A inclusão de materiais com diferentes composições químicas no gel também podem resultar em um deslocamento químico destes objetos na direção da codificação de frequência.

Na figura 2.11, um exemplo de artefato relacionado à diferença de susceptibilidade é mostrado. Para economizar algum tempo na aquisição das imagens foram colocados dois objetos simuladores ao mesmo tempo no tomógrafo. O campo magnético e a codificação de frequência estão orientadas para cima nas imagens e podemos ver claramente que os objetos simuladores estão distorcidos nas interfaces entre eles. Quando os objetos estão orientados perpendicularmente ao campo magnético, os artefatos desaparecem.

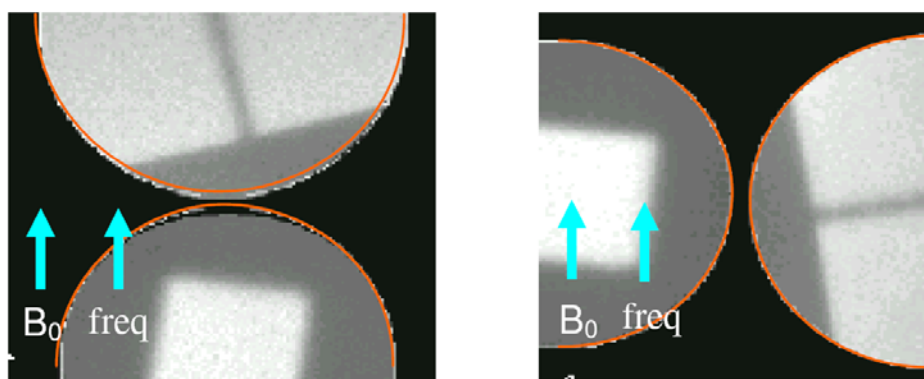


Figura 2.11 – Dois objetos simuladores escaneados em diferentes direções ilustram a deformação causada por diferenças na susceptibilidade na interface entre os dois recipientes. As linhas circulares laranjadas foram desenhadas nas imagens para mostrar a posição real das superfícies dos objetos simuladores (De Deene, 2004b).

Na dosimetria gel, freqüentemente são usados marcadores fiduciais externos nos objetos simuladores para a fusão das imagens adquiridas com as imagens do sistema de planejamento ou de outras técnicas dosimétricas. Estes marcadores servem como indicadores da presença de deformações e a fusão das imagens pode detectar erros de escala nas imagens dos objetos simuladores.

Para se medir as distorções relacionadas ao tomógrafo, um objeto simulador dedicado de controle de qualidade pode ser usado, com ele, um mapa de distorções pode ser obtido e usado como uma matriz de correções para o mapa de dose.

É importante destacar aqui que estes artefatos atuam em uma escala relacionada ao pixel e não em escala geométrica, assim, aumentando a resolução das imagens provoca-se uma diminuição nos artefatos.

- Erros na dose

Este problema não pode ser percebido por inspeção direta das imagens ou dos mapas de dose, mas pode ser percebido por comparação com outra técnica dosimétrica. Nas seqüências *multi* spin-eco a curva de dose resposta pode ser dependente da orientação de aquisição das imagens e de parâmetros das imagens, como por exemplo, o campo de visão (FOV – *Field of View*). Estes efeitos podem ser mais pronunciados em aplicações onde altos gradientes e curtos tempos ao eco são usados.

Os valores de R2 são dependentes da temperatura (De Deene *et al*, 2006a), se os géis não forem equilibrados termicamente com a sala do tomógrafo de RMN antes da aquisição das IRMN, as variações na temperatura podem provocar grandes erros na dose avaliada. Além disso, a temperatura dos objetos simuladores pode variar também durante longas séries de aquisições de imagens, provocando erros indesejáveis na dose determinada. Outra grande possibilidade de que erros na determinação da dose absorvida aconteçam é provocada quando a aquisição das IRMN dos tubos de calibração é feita em diferentes circunstâncias e com diferentes parâmetros de aquisição das IRMN do que o objeto simulador principal.

O efeito de correntes induzidas no objeto simulador provoca alterações locais no campo magnético e também pode induzir erros na determinação da dose. No entanto, para a aquisição de IRMN com uma seqüência *multi* spin-eco, com a aplicação de vários gradientes consecutivos antes da aquisição, este efeito se estabiliza.

Efeitos de volume parcial também levam a erros na determinação da dose em pixels adjacentes a uma fonte pontual em um experimento com braquiterapia. Outro cuidado especial deve ser tomado com a excitação das diferentes imagens a serem adquiridas, mesmo com a excitação alternada entre as fatias, pode acontecer comunicação cruzada entre as imagens e conseqüentemente variações indesejadas na dose.

2.3.2 – Tomografia ótica computadorizada

Em 1996, Gore introduziu a TOC na dosimetria gel (Gore, *et al*, 1996). Neste método a dose é medida pelo espalhamento da luz nas micro-partículas criadas na polimerização dos monômeros induzida pela radiação. Os géis não irradiados são transparentes, mas os géis irradiados se tornam crescentemente opacos com o aumento da dose, uma vez que o número de micro-partículas espalhadoras é maior.

A TOC proposta foi uma técnica análoga à primeira geração da TC (figura 2.12) exceto pela substituição do raio-X pela luz visível. A amostra de gel armazenada em um tubo transparente é submersa em uma solução que garante o acoplamento ótico e minimiza os efeitos de refração na superfície de frasco. Um feixe de laser HeNe (632nm) atravessa a amostra e com o uso de espelhos que se movem sincronizadamente, os dados da projeção são capturados por um fotodiodo. O frasco é rodado entre cada projeção e são adquiridas projeções nos 360° em torno do frasco. As imagens de diferentes fatias são adquiridas pela movimentação vertical do frasco e pela aquisição de todas as projeções novamente. Os mapas 2D com os coeficientes de atenuação ótica são obtidos com algoritmos de reconstrução semelhantes ao da TC, como a retroprojeção filtrada e a dosimetria 3D é feita pela criação de uma imagem com as várias fatias obtidas.

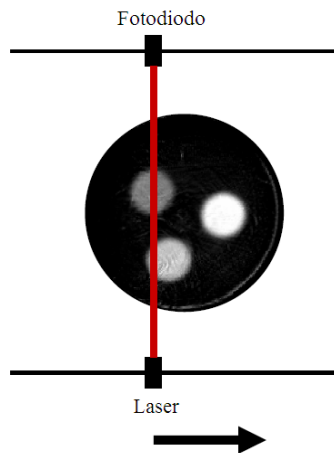


Figura 2.12 – Esquema de funcionamento da primeira TOC desenvolvida. O laser e o fotorodado adquirem uma projeção varrendo todo o objeto em 180° e diversas projeções são adquiridas para a reconstrução da imagem pela rotação do objeto simulador preenchido com gel.

Ainda em 1996, Maryanski (Maryanski *et al*, 1996b) apresentou as propriedades óticas dos géis do tipo BANG, dentre elas, verificou que o dosímetro apresenta características espalhadoras e não absorvedoras e que o índice de refração do gel irradiado se correlaciona com a dose absorvida.

Este estudos e a necessidade de um método de leitura de doses de baixo custo impulsionaram a aplicação da TOC na dosimetria gel. Assim, foi levantada uma questão fundamental nesta área: TOC ou IRMN? Em 2001, Oldham apresentou um estudo evidenciando as diferenças (Oldham *et al*, 2001) entre os dois métodos e concluiu que a TOC apresenta alta resolução espacial e baixo ruído, devido ao alto desenvolvimento tecnológico dos fotodiodos, no entanto a aquisição das imagens dura um tempo muito grande e quando objetos simuladores com formatos irregulares são usados, significantes artefatos devido à reflexão, refração e absorbância podem surgir.

Como já foi dito, o contraste para a TOC é o espalhamento da luz e prontamente percebeu-se a dificuldade em se fazer medidas exatas para dosimetria na presença deste empecilho, uma vez que diversos artefatos são causados. A grande dificuldade para dosimetria é determinar o efeito do espalhamento na reconstrução da dose em amostras não uniformes, sendo que não se conhece *apriori* a geometria.

Para solucionar o problema do espalhamento da luz, dosímetros 3D com materiais que exibam contraste ótico pela absorção de luz passaram a ser propostos. O primeiro dosímetro gel não espalhador foi o gel FBX (*Ferrous-Benzoic-Xylenol*)

(Kelly *et al*, 1998), no entanto, este gel apresentava o mesmo problema de difusão do gel Fricke. O problema da difusão em dosímetros absorvedores da luz foi solucionado com o PRESAGE um novo tipo de dosímetro (Adamovics *et al*, 2004), que não será discutido aqui por não se tratar de um dosímetro gel.

Outros problemas envolvidos nas imagens de TOC são: as distorções geométricas (Oldham *et al*, 2003; Oldham *et al*, 2004a), a dependência com os parâmetros de aquisição das imagens (Oldham *et al*, 2003) e artefatos devido à reflexão e refração (Oldham *et al*, 2004; Kelly *et al*, 1998). Mesmo na presença de todos estes problemas citados, diversos grupos apresentaram algum sucesso na dosimetria 3D usando TOC (Xu *et al*, 2004; Oldham *et al*, 2004b; Oldham *et al*, 2005).

2.3.3 – Tomografia computadorizada com raios-X

O uso da TC na dosimetria gel é uma opção interessante devido ao fácil acesso dos serviços de radioterapia ao tomógrafo, uma vez que este aparelho é essencial para o planejamento do tratamento tridimensional. Hilts foi quem introduziu esta técnica de leitura à dosimetria gel (Hilts *et al*, 2000a), ela usou dosímetros do tipo PAG, mas trabalhos mais recentes aplicaram esta técnica à dosímetros normóxidos (Brindha *et al*, 2004; Hill *et al*, 2005; Jirasek *et al*, 2006a, Venning *et al*, 2004). O contraste das imagens de TC é dado pelo número de TC (N_{TC}), tipicamente expresso em unidades Hounsfield (H). O N_{TC} é uma medida do coeficiente de atenuação linear da amostra (μ) relativo ao da água ($\mu_{\text{água}}$) (equação 2.26):

$$N_{TC} = 1000 \cdot \frac{\mu - \mu_{\text{água}}}{\mu_{\text{água}}} \quad (2.26)$$

Durante a irradiação a densidade do gel muda proporcionalmente à dose e esta mudança altera o μ do gel (Trapp *et al*, 2002), assim, por consequência o N_{TC} é alterado nas imagens de TC. Como nenhuma massa é adicionada ao gel na irradiação, podemos pensar que a mudança na densidade ocorre por uma redução do volume do gel, o que poderia comprometer a integridade da distribuição de dose. No entanto, já foi mostrado que um aumento na densidade de 4x altera a resolução espacial do dosímetro em menos de 2mm (Trapp *et al*, 2001).

Desde o início das aplicações da TC na dosimetria gel a influência das técnicas de imagem foi observada e desde então, soluções para otimização das aquisições de imagens foram discutidas (Hilts *et al*, 2000a, Hilts *et al*, 2005; Hill *et al*, 2005). Dentre as principais conclusões destes estudos pode-se destacar o uso de algoritmos de reconstrução de baixo ruído, a maximização do kV antes do aumento do mA, do tempo ou do NAX (isso porque o kV tem maior efeito no ruído das imagens) e a maximização da espessura das imagens com um filtro de suavização em tubos de calibração ou quando a resolução espacial não for importante. Além disso, a subtração do *background* de uma imagem de gel não irradiado ou de um tanque de água também é um consenso no meio (Hilts *et al*, 2000a, Hill *et al*, 2005). Pela TC ser uma técnica de imagem de baixo contraste, o uso de filtros no processamento das imagens é uma alternativa que tem sido bastante estudada (Hilts *et al*, 2004; Jirasek *et al*, 2006b).

A dosimetria gel através de imagens de TC teve sua aplicação inicial para medida de campos de radiocirurgia estereotáxica (Audet *et al*, 2002) e posteriormente foi aplicada à feixes de prótons (Hilts *et al*, 2000b). No entanto, todos os estudos apontam a principal desvantagem desta técnica: a baixa sensibilidade da sua curva dose resposta.

Uma questão muito pertinente quando se pensa em usar a TC para leitura da dose em dosimetria gel é o efeito da dose depositada pela aquisição das imagens de TC no gel a ser analisado. Jirasek (Jirasek *et al*, 2006c) quantificou esta dose depositada pela radiação de kV na aquisição das imagens de TC e verificou que estas doses são muito baixas (<1Gy) quando comparadas às doses de MV aplicadas ao gel. Além disso, estas doses provocam uma alteração no N_{TC} menor do que 0,3H, valor que não é detectado por esta técnica.

2.3.4 - Ultrassom

O ultrassom é uma poderosa ferramenta para a caracterização de materiais e em 2002 foi sugerido por Mather para a avaliação de doses em dosímetros géis poliméricos (Mather *et al*, 2002a), uma vez que a irradiação do dosímetro altera modificações significativas na sua estrutura. A velocidade de propagação, a atenuação e a intensidade transmitida do ultrassom foram medidas em função da dose. Todos estes parâmetros mostraram uma forte variação com a dose absorvida para até 15Gy.

Ainda em 2002 Mather (Mather *et al*, 2002b) estudou os dois principais géis poliméricos, o MAGIC e o PAG, e verificou, que para o primeiro, a velocidade ultrassônica aumenta com o aumento na dose absorvida enquanto que para o segundo a velocidade ultrassônica diminui. Isto ocorre devido às diferenças na dependência das propriedades elásticas dos dosímetros com a dose nas frequências ultrassônicas.

Em 2003, Mather (Mather *et al*, 2003) propôs a utilização de uma tomografia por ultrassom para a análise das distribuições de dose em 3D, e conseguiu detectar claramente as bordas de uma região irradiadas com um campo de radiação quadrado, mostrando o potencial da técnica. No entanto, muito avanço ainda é necessário para se alcançar medidas satisfatórias da completa distribuição de dose.

CAPÍTULO 3 – ADIÇÃO DE FORMALDEÍDO AO GEL MAGIC

3.1 – Motivação

A dosimetria tridimensional com géis poliméricos e IMRN é uma técnica dosimétrica que desperta muito interesse devido ao seu grande potencial para utilização clínica nas mais novas tecnologias conformacionais disponíveis no campo da radioterapia.

Quando se decide estudar a dosimetria gel polimérica, a primeira decisão a ser feita é a escolha do dosímetro. Muitos tipos de monômeros e variações nas composições de cada gel já foram descritos na literatura (Lepage *et al*, 2001; Senden *et al*, 2006), mas, de forma simplificada, podemos considerar basicamente dois grandes grupos de dosímetros dependendo do tipo do monômero presente: os dosímetros à base de acrilamida e os à base de ácido metacrílico. Neste trabalho, escolhemos o uso do gel à base de ácido metacrílico devido a sua baixa toxicidade quando comparado à acrilamida, que, como já foi dito é um agente carcinogênico e neurotóxico¹.

Uma preocupação que tivemos desde o início foi a de procurar componentes nacionais para a confecção do gel a fim de diminuir os custos de produção do dosímetro e assim, encontramos a GELITA[®] uma indústria que produz no Brasil uma gelatina semelhante à gelatina *Sigma Aldrich*[®] usada nos géis descritos na literatura e apresenta um custo muito inferior e fácil acesso.

Nos primeiros testes para confecção do gel seguimos o trabalho de Gustavsson (Gustavsson *et al*, 2003). Os géis eram preparados no Departamento de Física e Matemática (DFM) da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP (FFCLRP-USP) e levados para o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP (HCRP-USP) para irradiação e leitura. Durante todo o transporte os géis eram carregados em bolsas térmicas, mas mesmo assim podíamos notar o derretimento do gel nos tubos em que era acondicionado, o que causava um aumento na incerteza em valores de dose medidos (figura 3.1), limitando a utilização deste dosímetro. Além disso, o derretimento compromete o armazenamento das distribuições de doses tridimensionais causando a perda do maior diferencial desta técnica dosimétrica.

¹ <http://www.qca.ibilce.unesp.br/prevencao/produtos/acrilamida.html>

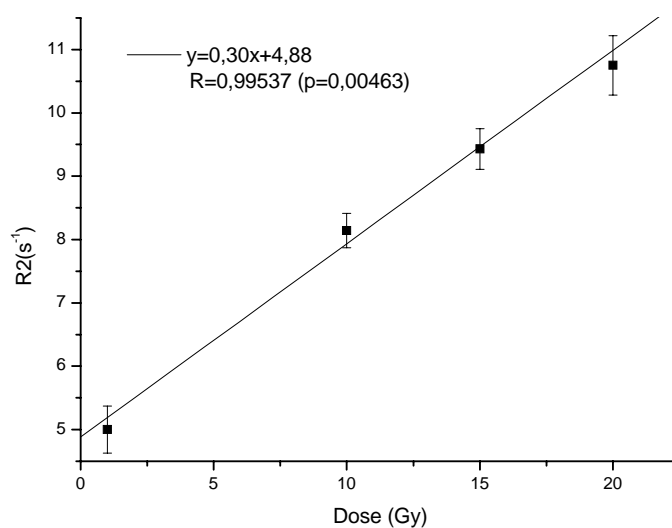


Figura 3.1 – Curva dose-resposta para o gel MAGIC preparado, seguindo o trabalho de Gustavsson (Gustavsson *et al*, 2003) mas usando uma seqüência *single spin-eco* para aquisição das IRMN (TEs de 22, 60 e 120ms, TR=3000ms, espessura da imagem de 5mm, FOV = 230mm, matriz 256x256).

Motivados por estudos anteriores que usavam formaldeído para aumentar o ponto de fusão da gelatina em objetos simuladores para ultrassom (Madsen *et al*, 1982) e em cápsulas gelatinosas para medicamentos de uso oral (Ofner *et al*, 2001; Gold *et al*, 1997; Lefebvre *et al*, 2006; Tengroth *et al*, 2005) resolvemos utilizá-lo nos géis dosimétricos para aumentar o seu ponto de fusão. Assim, criamos um novo gel MAGIC com a adição de formaldeído (Fernandes *et al*, 2008) e a partir daí começamos a investigar suas propriedades dosimétricas.

3.2 – Avaliação da temperatura de fusão do gel MAGIC com formaldeído

A preparação do gel MAGIC continuou seguindo o método proposto no trabalho de Gustavsson (Gustavsson *et al*, 2003) e, a fim de encontrarmos um gel MAGIC com um ponto de fusão suficientemente alto para que a informação tridimensional da dose não fosse perdida com o seu derretimento, estudamos a influência da concentração de formaldeído no ponto de fusão do gel MAGIC. Neste

estudo, preparamos várias amostras do gel e as concentrações de cada componente estão indicadas na tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Composição de 50ml do gel MAGIC com várias quantidades de formaldeído para verificarmos seu efeito no ponto de fusão do gel. Em todas as amostras adicionamos também 4,1g de gelatina bovina – 250Bloom (Gelita[®]); 17,6mg de ácido ascórbico (Vetec[®]); 2,95g de ácido metacrílico 99,5% (Acros[®]) e 1mg de sulfato de cobre (Vetec[®]). O formaldeído (Merck[®]) usado é uma solução com concentração mínima de 37%, estabilizada em 10% de metanol.

Amostra	Água Mili-Q (ml)	Formaldeído (ml)	Formaldeído (% volume)	Ponto de Fusão (°C)
1	42,00	---	---	25,0
2	41,50	0,50	1,0	24,5
3	41,25	0,75	1,5	26,5
4	41,00	1,00	2,0	27,0
5	40,75	1,25	2,5	29,0
6	40,50	1,50	3,0	69,0

A água mili-Q foi colocada em um béquer de 50ml sobre um agitador magnético e, em constante agitação, a gelatina foi adicionada. Quando toda a gelatina estava dissolvida a água foi aquecida até 45°C e a solução foi mantida nesta temperatura até o completo derretimento da gelatina. Em seguida, o aquecimento foi desligado e quando a solução alcançou os 35°C adicionamos o ácido ascórbico e o sulfato de cobre. Após alguns minutos adicionamos o ácido metacrílico e por último, o formaldeído. Deixamos então a solução agitando por mais 5 minutos antes de desligarmos o agitador magnético.

Para avaliarmos a temperatura de fusão do gel, as amostras de gel foram mantidas nos béqueres que foram tampados com filme de PVC e armazenados por um dia no refrigerador para gelificação em uma temperatura de 10°C. No dia seguinte, o ponto de fusão foi determinado por um termômetro digital inserido dentro dos géis que monitorou constantemente a temperatura do gel durante o aquecimento das amostras em uma manta térmica. Consideramos a temperatura de fusão aquela em que o gel perdeu seu aspecto gel e tornou-se uma solução viscosa, os valores encontrados

para cada amostra estão indicados na tabela 3.1. Podemos verificar que a adição de formaldeído ao gel aumentou o ponto de fusão do dosímetro, a figura 3.2 ilustra este crescimento.

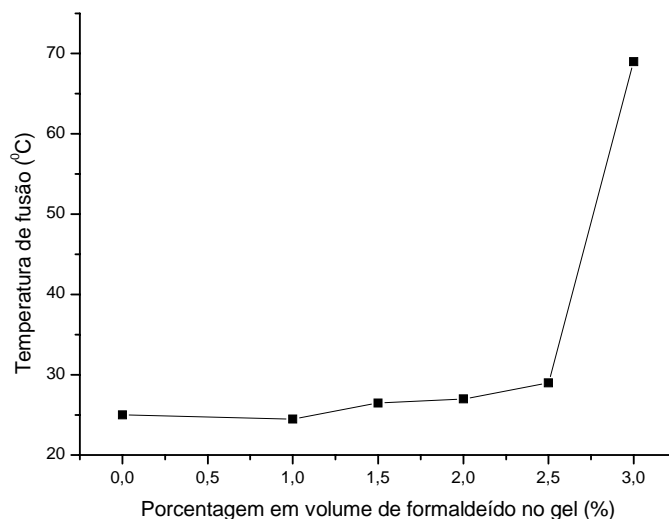


Figura 3.2 – Aumento da temperatura de fusão do gel MAGIC em função da porcentagem em volume de formaldeído no gel.

Neste estudo pudemos verificar que a temperatura de fusão do gel MAGIC original é de 25°C, enquanto que a adição de 3% em volume ou 3,32% em massa de formaldeído aumenta este valor para 69°C, isto permite a manipulação conveniente do gel em todos os ambientes clínicos sem a necessidade de uma bolsa térmica para prevenir o derretimento do gel durante o transporte.

Acabamos de ver que a presença do formaldeído aumentou o ponto de fusão do gel, mas para continuarmos a ter um dosímetro confiável, o formaldeído não pode influenciar nenhuma reação química que ocorre no gel. As duas principais reações que ocorrem no gel MAGIC são a captura do oxigênio pela oxidação do ácido ascórbico e a polimerização do ácido metacrílico induzida pela radiação, sendo assim, estudamos estes dois processos no gel MAGIC com formaldeído.

3.3 – Influência do formaldeído na captura do oxigênio pela oxidação do ácido ascórbico

A captura do oxigênio pela oxidação do ácido ascórbico catalisada pelo sulfato de cobre é uma reação muito importante no gel MAGIC, pois com ela o gel pode ser confeccionado em atmosfera normal, o que representou um grande avanço nesta técnica dosimétrica.

Para medirmos a influência do formaldeído neste processo de captura do oxigênio, preparamos 150ml de gel com a adição de 3% em volume de formaldeído da maneira descrita no item 3.2, apenas respeitamos as proporções de cada componente para obtermos o volume final de 150ml. Em seguida, acondicionamos o gel em um erlenmeyer e inserimos a ponta de prova de um oxímetro (marca YSI, modelo 52CE), a entrada extra de ar foi vedada com um parafilme (figura 3.3). A solução foi constantemente agitada em um agitador magnético e a concentração de oxigênio foi monitorada até ficar bem próxima à 0mg/l.



Figura 3.3 – Medida da concentração de oxigênio com o oxímetro YSI, modelo 52CE na amostra do gel MAGIC com formaldeído.

Pudemos observar que a concentração de oxigênio tendeu a zero no período monitorado (figura 3.4), o que indica que a presença de formaldeído não interfere no mecanismo de captura de oxigênio do gel MAGIC.

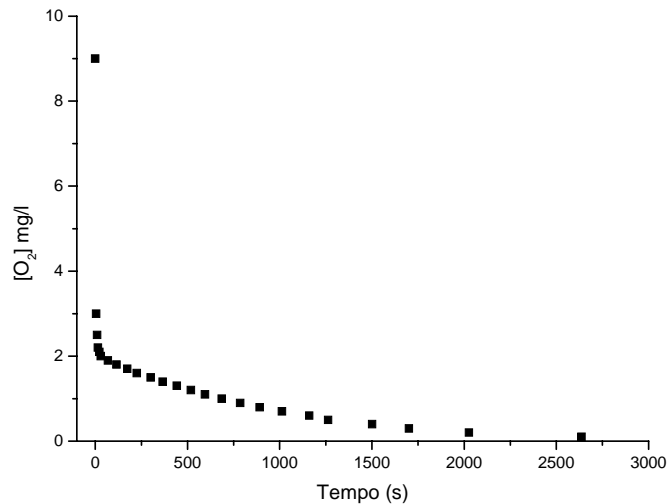


Figura 3.4 - Concentração de oxigênio em função do tempo para o gel MAGIC medido com o oxímetro.

3.4 – Influência do formaldeído na polimerização do ácido metacrílico induzida pela radiação

A polimerização do ácido metacrílico é a alteração que ocorre no gel induzida pela radiação. A adição de formaldeído ao gel não pode influenciar esta polimerização para que a resposta dosimétrica do gel não fique comprometida. Para avaliar a resposta do dosímetro na presença do novo componente, duas amostras de gel foram confeccionadas seguindo as proporções apresentadas na tabela 3.1, a amostra 1 equivalente ao gel MAGIC convencional e a amostra 6 equivalente ao gel MAGIC com o alto ponto de fusão devido à adição de formaldeído.

Neste teste usamos tubos a vácuo do tipo BD Vacutainer® de 5ml (figura 3.5) para o acondicionamento do gel. Ele possui 12mm de diâmetro e 75mm de altura e é fechado com uma tampa hermética de borracha revestida de plástico de 20mm. Embora o gel MAGIC possa ser confeccionado em atmosfera normal, após a sua preparação o contato com oxigênio atmosférico provoca a inibição da sua resposta, assim o tubo a vácuo é uma ótima alternativa para evitar este problema.



Figura 3.5 – Tubo BD Vacutainer[®] com 12mm de diâmetro e 75mm de altura, fechado com uma tampa hermética de borracha revestida de plástico de 20mm.

A irradiação destes dois géis foi feita em uma unidade de Cobalto-60, Gammatron/Siemens do HCRP-USP. Foi usado um feixe único com seu eixo central paralelo ao diâmetro dos tubos cilíndricos. Os tubos foram colocados em um suporte de acrílico que garante que a dose máxima seja depositada na superfície do gel (figura 3.6-a). A distância fonte-superfície de 80cm foi usada e o campo de radiação foi escolhido de modo a cobrir todos os tubos (figura 3.6-b). Foram depositadas doses de 1, 2, 3, 4, 5 e 10Gy e um tubo foi deixado como referência sem ser irradiado.

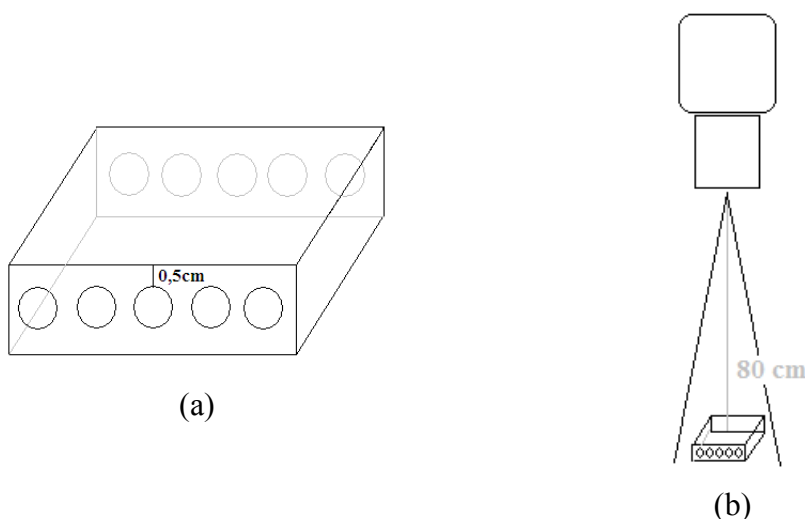


Figura 3.6 – (a) Esquema do suporte em acrílico usado para garantir o equilíbrio eletrônico. (b) Esquema do arranjo experimental para a irradiação dos tubos de gel.

Logo após a irradiação os géis foram levados para a sala do tomógrafo de RMN e somente após 24 horas as imagens foram adquiridas. As IRMN para avaliação do valor de R2 foram adquiridas em um tomógrafo Siemens, Magnetom Vision de

1,5T do HCRP – USP. Foi usada a bobina de cabeça e seqüências single spin-eco com tempos ao eco de 22, 60 e 120ms, com um tempo de repetição de 3000ms e uma matriz de 128x256 pixels. A espessura das imagens foi de 5mm e o FOV de 240mm. Para evitarmos artefatos devido à diferença de susceptibilidade entre os géis e o ar ao seu redor, adquirimos as IRMN com os tubos de géis em um recipiente com um suporte para fixação dos tubos contendo uma solução contendo 99,5% em massa de água destilada, 0,2% em massa de Cloreto de Sódio e 0,3% em massa de Cloreto de Manganês tetra-hidratado.

Os valores de R2 foram avaliados em um software dedicado desenvolvido em MATLAB® 6.5 (Mathworks Inc) (Fernandes *et al*, 2003; Carneiro *et al*, 2005). O valor de R2 é avaliado em uma região de interesse (ROI) selecionada em toda a região do gel visível na imagem, os valores de R2 são calculados pixel por pixel, uma distribuição Gaussiana foi ajustada para se encontrar o valor médio R2 com seu respectivo desvio padrão.

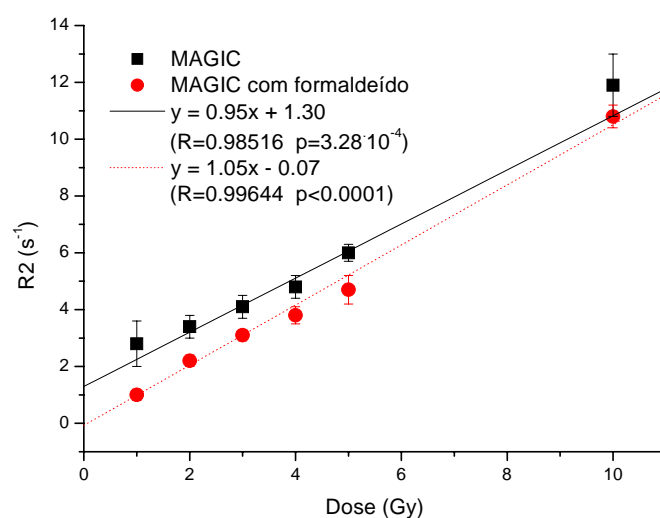


Figura 3.7 – Curva de dose-resposta para o gel MAGIC convencional e o gel MAGIC com formaldeído. As barras de erro apresentadas correspondem ao desvio padrão dos valores médios em cada ROI selecionada, e as linhas que conectam os pontos experimentais representam um ajuste linear dos dados.

Os resultados obtidos (figura 3.7) indicam que a presença do formaldeído não inibiu a resposta do gel à radiação e ainda aumentou a sensibilidade do dosímetro em aproximadamente 10,5%. Outro ponto interessante que podemos observar é que as barras de erro para os pontos de baixa e alta dose diminuíram no gel contendo

formaldeído, o que parece indicar que a nova formulação resultou em um gel mais uniforme. Devemos destacar ainda que a equivalência com o tecido do gel MAGIC com formaldeído continua existindo ($Z_{\text{eff}} = 7,405$), pois a quantidade de formaldeído adicionada equivale a apenas 3% em massa na composição do gel.

3.5 – Alternativa ao formaldeído para o aumento do ponto de fusão do gel

Como alternativa para aumentar o ponto de fusão, Macjury propôs o uso de uma gelatina mais viscosa ou rígida, ou seja, com um maior bloom (Macjury *et al*, 2000; Vachier *et al*, 1996). Sendo assim, resolvemos variar o bloom da gelatina em nossa nova formulação do gel MAGIC e preparamos duas amostras diferentes de gel, a primeira com a gelatina bovina 250 Bloom e a segunda com gelatina bovina 300 Bloom. Neste estudo, repetimos o procedimento experimental para a fabricação, irradiação e leitura, descritas no item 3.3.

Os resultados obtidos estão apresentados na figura 3.8, na qual verificamos que, embora o ponto de fusão se torne maior com o aumento do Bloom, a sensibilidade do gel diminui. Esse resultado somente confirma que a adição de formaldeído ao gel MAGIC é a melhor alternativa para o aumento do ponto de fusão do gel.

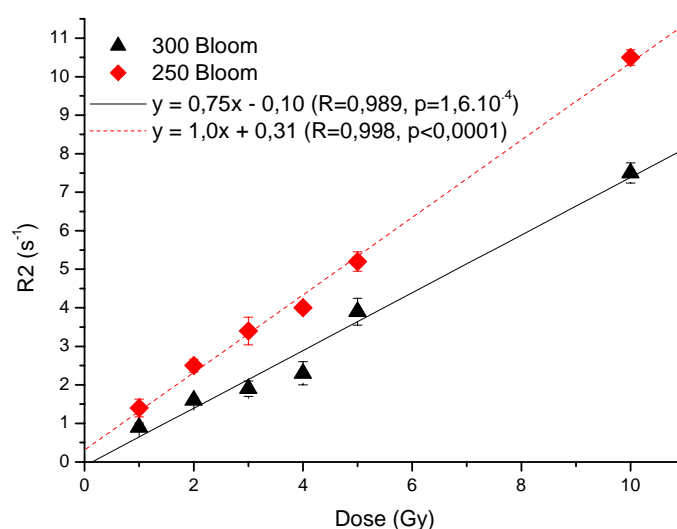


Figura 3.8 – Influência da rigidez (grau Bloom) da gelatina na sensibilidade do gel MAGIC com formaldeído.

3.6 – Mecanismo de ação do formaldeído

O formaldeído em contato com a gelatina atua provocando a desnaturação da proteína representada pela gelatina. Ele reage com as terminações aminas primárias da lisina e da arginina, os quais são dois aminoácidos presentes na gelatina, e forma ligações cruzadas entre os resíduos da gelatina, esta reação forma as chamadas bases de Schiff (Zampieri *et al*, 2005). Acredita-se que estas ligações duplas requerem uma maior energia térmica para serem quebradas e por isso, o ponto de fusão da gelatina na presença de formaldeído seja mais alto.



3.7 – Conclusões

A adição de formaldeído ao gel MAGIC aumentou seu ponto de fusão a até 69°C e não influenciou as reações necessárias para o funcionamento do dosímetro. O gel MAGIC com formaldeído, apresenta uma sensibilidade aproximadamente 10,5% maior que o gel MAGIC convencional, além de uma redução na incerteza nos valores de R2 medidos. Por todas as vantagens encontradas, podemos dizer que esta nova formulação do gel MAGIC com formaldeído resultou em um gel mais confiável e muito mais fácil de manusear, por isso, todo este trabalho foi feito com essa nova formulação de gel.

CAPÍTULO 4 – MATERIAIS E MÉTODOS

PARTE I:

Preparo, Acondicionamento, Irradiação, Aquisição das IRMN e análise dos resultados obtidos com o gel MAGIC com formaldeído

Após a etapa inicial de implementação da técnica de dosimetria gel e de nossa adição de formaldeído ao gel MAGIC os processos envolvidos na dosimetria foram definidos e padronizados. Assim, foi estabelecida a formulação do novo gel MAGIC com formaldeído, além das metodologias para preparo, irradiação e leitura dos dosímetros. Este capítulo destina-se à apresentação detalhada de todos esses procedimentos.

4.1- Preparo das amostras de gel MAGIC com formaldeído

A preparação do gel é um processo delicado e deve ser bem controlado para que a sua resposta seja reprodutível, pois sabemos que a história térmica durante seu preparo influencia a resposta do gel à irradiação (De Deene *et al*, 2000a).

A composição ideal do gel MAGIC com formaldeído foi estabelecida no estudo para aumentar o ponto de fusão do gel e a tabela 4.1 apresenta a composição em massa de cada componente.

Tabela 4.1 – Composição em massa do gel MAGIC com formaldeído.

Componente	Porcentagem em massa (%)
Água Mili-Q	82,31
Gelatina bovina – 250Bloom (Gelita [®])	8,33
Ácido metacrílico 99,5% (Acros [®])	5,99
Formaldeído (Merck [®])	3,32
Ácido ascórbico (Vetec [®])	0,03
Sulfato de cobre (Vetec [®])	0,02

Inicialmente adicionamos a gelatina à água em temperatura ambiente, este processo é feito em com um agitador magnético e em constante agitação. Quando toda a gelatina está dissolvida a água é aquecida até 45°C e a solução é mantida nesta temperatura até o completo derretimento da gelatina, neste ponto, temos uma solução transparente e homogênea, esta etapa dura aproximadamente 30min. Em seguida, o aquecimento é desligado e quando a solução alcança os 35°C adicionamos o ácido ascórbico e o sulfato de cobre. Após alguns minutos adicionamos o ácido metacrílico e por último, o formaldeído. Deixamos então a solução agitando por mais 5 minutos e em seguida acondicionamos o gel nos diversos recipientes usados. Os géis são levados à geladeira em uma temperatura média de 10°C, onde são mantidos até a completa gelificação, por pelo menos 12h.

A acurácia e sensibilidade de uma amostra de gel dependem de diversos fatores, como por exemplo, a história térmica da preparação do gel e a pureza dos produtos químicos usados, por isso, é recomendado que se calibre separadamente cada amostra de gel preparada (Baldock *et al*, 1998). Para calibração, certa quantidade de gel é separada e transferida para os recipientes de calibração e irradiada com diversas doses conhecidas, após a aquisição das imagens e análise dos valores de R2, um gráfico com R2 versus dose é montado e usado para calibrar o resto dos dados experimentais.

Diversas metodologias para a calibração do dosímetro gel foram propostas:

- a calibração com vários feixes (Maryanski *et al*, 1996a; Oldham *et al*, 1998a): uma amostra de gel com cerca de 1-1,5l é colocada em um grande recipiente e irradiado com vários feixes pequenos com a dose calibrada no $D_{máx}$ para cada feixe (figura 4.1).

Desvantagem: uso de uma quantidade muito grande de gel e limitação nos pontos de dose para calibração pelo número de campos usados.

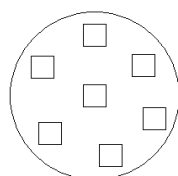


Figura 4.1 – Esquema da calibração com vários feixes, mostrando um grande objeto simulador preenchido com gel e irradiado com 7 campos quadrados e pequenos, cada um com uma dose diferente usado para a obtenção da curva de calibração.

- a calibração com vários frascos (Ibott *et al*, 1997; Baldock *et al*, 1998): vários frascos pequenos são usados e irradiados com diferentes doses usando um feixe direto ou dois feixes paralelos opostos para garantir que uma dose mais uniforme seja depositada aos tubos.

Desvantagem: limitação nos pontos de dose para calibração pelo número de frascos usados.

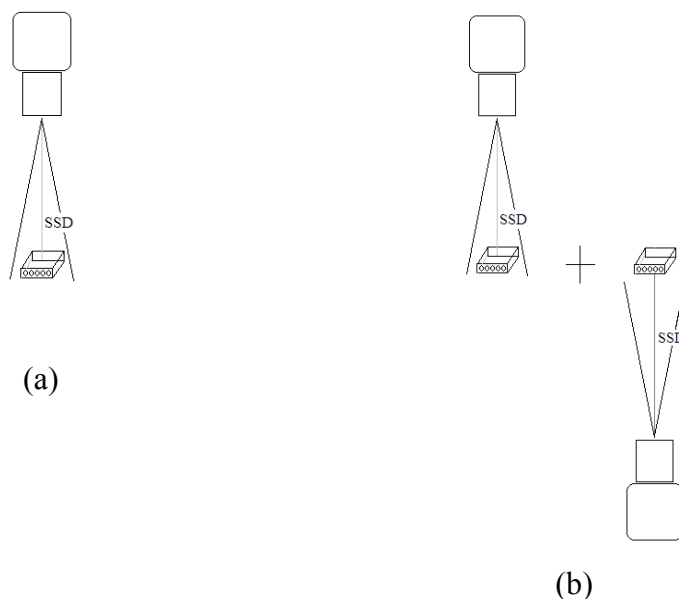


Figura 4.2 – Esquema da calibração com vários frascos irradiados com um único feixe (a) e com feixes paralelos opostos (b).

- o método da dose na profundidade (Oldham *et al*, 1998b): funciona como a medida da dose na profundidade pelo uso de um tubo longo irradiado com um feixe único (figura 4.3 – a), os valores de dose são obtidos pela comparação com medidas com uma CI. Devido à inhomogeneidade das bobinas no tomógrafo de RMN, o uso de vários tubos com um comprimento menor e diversas doses de irradiação é aconselhado.

Desvantagem: procedimento mais susceptível a erros no posicionamento dos tubos para irradiação e na análise dos dados.

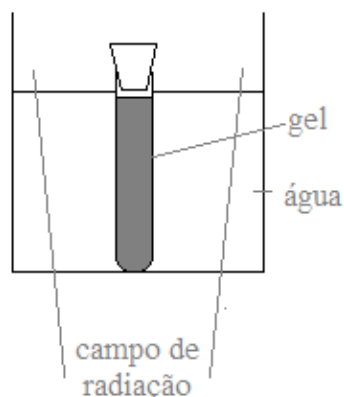


Figura 4.3 – Esquema do método de calibração pela dose na profundidade em que um tubo longo preenchido com gel é irradiado por um único feixe.

Neste estudo optamos por usar a calibração com vários frascos por dois motivos: a quantidade de gel necessária para a calibração é pequena e o procedimento experimental para a calibração é simples, o que diminui a possibilidade de erros.

4.2 – Acondicionamento do gel

A escolha dos recipientes para acondicionamento do gel é de fundamental importância para o sucesso da medida. Embora o gel MAGIC possa ser preparado em atmosfera normal por possuir o mecanismo de captura do oxigênio, o contato com o oxigênio após a gelificação inibe a resposta do dosímetro e isso torna muito importante a escolha correta do recipiente para armazenamento do gel.

Outro ponto importante na escolha do recipiente é a aplicação a ser feita, dependendo da aplicação o formato do recipiente pode variar, por exemplo: para a medida de dose na profundidade, o recipiente deve ser longo o suficiente para cobrir toda a profundidade que vai ser medida; já para uma medida tridimensional, o recipiente deve ter um volume suficiente para que toda a área irradiada seja coberta pela medida.

4.2.1- Recipientes usados para calibração

Como já foi dito, neste estudo usamos o método de calibração com vários frascos e por usarmos apenas um feixe único direto, a escolha do tamanho do tubo de calibração é bastante delicada.

O tubo de calibração deve possuir um volume que seja pequeno para não apresentar variações de dose em seu interior (devido ao decaimento da radiação com a profundidade), mas que ao mesmo forneça uma medida de R2 estatisticamente confiável. O tubo cilíndrico a vácuo do tipo BD Vacutainer[®] de 5ml (figura 4.4 - a) com 12mm de diâmetro nos permite uma adequada análise estatística da dose em seu interior, mas para isso, temos que assumir que a dose recebida pelo volume de gel tubos em feixes de alta energia é homogênea. Além disso, o tubo a vácuo apresenta a grande vantagem de não deixar a amostra em contato com o ar, evitando assim, inibições na resposta do dosímetro.

Uma pequena parte deste trabalho foi realizada na Universidade de Wisconsin (UW) nos EUA, no *University of Wisconsin Medical Radiation Research Center* (UWMRRC) e lá não foi possível comprar o mesmo tubo BD Vacutainer[®], por isso outro tubo de 7ml com 13mm de diâmetro e 100mm de comprimento foi utilizado (figura 4.4 – b).



(a)



(b)

Figura 4.4 – (a) Tubo BD Vacutainer[®] usado no Brasil de 5ml com 12mm de diâmetro e 75mm de altura, fechado com uma tampa hermética de borracha revestida de plástico de 20mm. (b) Tubo BD Vacutainer[®] usado nos EUA de 7ml com 13mm de diâmetro e 100mm de altura, fechado com uma tampa hermética de borracha revestida de plástico de 20mm.

4.2.2- Recipientes usados para as diversas medidas

Como já foi dito a escolha do recipiente para acomodação do gel nas diversas medidas realizadas deve considerar a capacidade de isolar a amostra do ar ao seu redor. Por isso, sempre que conseguimos utilizamos os potes plásticos da Tupperware® (figura 4.5-a e figura 4.5-b) devido a sua ótima vedação. Já para a medida de dose na profundidade, por necessitarmos de um tubo longo, usamos um tubo de ensaio, vedado com rolha e parafilme (figura 4.5 – c).

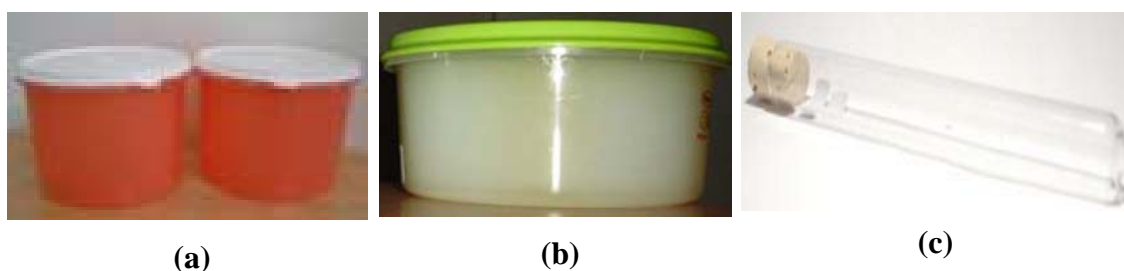


Figura 4.5 – (a), (b) Tupperwares usados para acondicionar o gel, (c) Tubo de ensaio usado para medida da dose em profundidade.

4.3 - Irradiações dos dosímetros

As irradiações do gel MAGIC com formaldeído foram feitas em diversas máquinas, entre elas uma unidade de Cobalto-60 (Gammatron/Siemens do HCRP-USP), um AL de 6MV (CLINAC 600CD/Varian do Centro de Radioterapia de São Carlos - CRSC) e um AL de 10MV (Siemens do HCRP-USP).

Além disso, nas medidas realizadas na Universidade de Wisconsin foram usados um equipamento de Cobalto-60 (Eldorado) e um equipamento de raios-X de baixa energia com alvo de tungstênio, ambos pertencentes ao UWMRRC. Além de um AL de 6MV (CLINAC 600CD/Varian) e um equipamento de Tomoterapia (TomoTherapy Inc.), ambos pertencentes ao Departamento de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin.

4.3.1 – Curvas de calibração

Em todas as irradiações foram usados para a calibração um feixe único com seu eixo central paralelo ao diâmetro dos tubos cilíndricos. Os tubos foram colocados em um suporte de acrílico que garante que a dose máxima seja depositada na superfície do gel (esquema apresentado na figura 3.6-a e foto na figura 4.6). Este suporte foi confeccionado com a espessura de equilíbrio eletrônico (*build-up*) do cobalto-60, ou seja, 0,5cm de acrílico entre a superfície do suporte e o gel, mas placas extras de acrílico podem ser colocadas sobre ele para a utilização em outras energias. A distância fonte superfície padrão dos equipamentos foi usada (80cm para o Cobalto e AL de 10MV e 100cm para o AL de 6MV) e o campo de radiação sempre foi escolhido de modo a cobrir todos os tubos. As doses entregues aos tubos foram calculadas com base em dosimetrias realizadas segundo os protocolos internacionais TRS-277 e TRS-398. Em todos os testes um tubo foi deixado como referência sem ser irradiado.

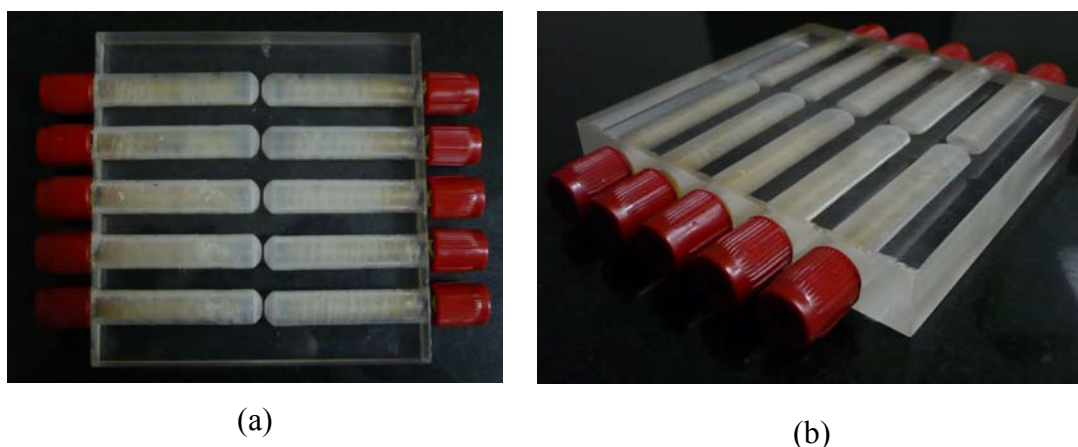


Figura 4.6 – Suporte usado para garantir o equilíbrio eletrônico na irradiação dos tubos de ensaio. (a) Visão superior do suporte (b) Visão angulada do suporte em que se pode notar a espessura do acrílico.

Nos experimentos realizados nos EUA um suporte de água virtual foi usado para garantir o equilíbrio eletrônico. O suporte contém 5 furos para colocação dos tubos de calibração, eles ficam posicionados no centro de um quadrado com $30 \times 30 \text{cm}^2$ a uma profundidade de 0,5cm da face anterior (figura 4.7).

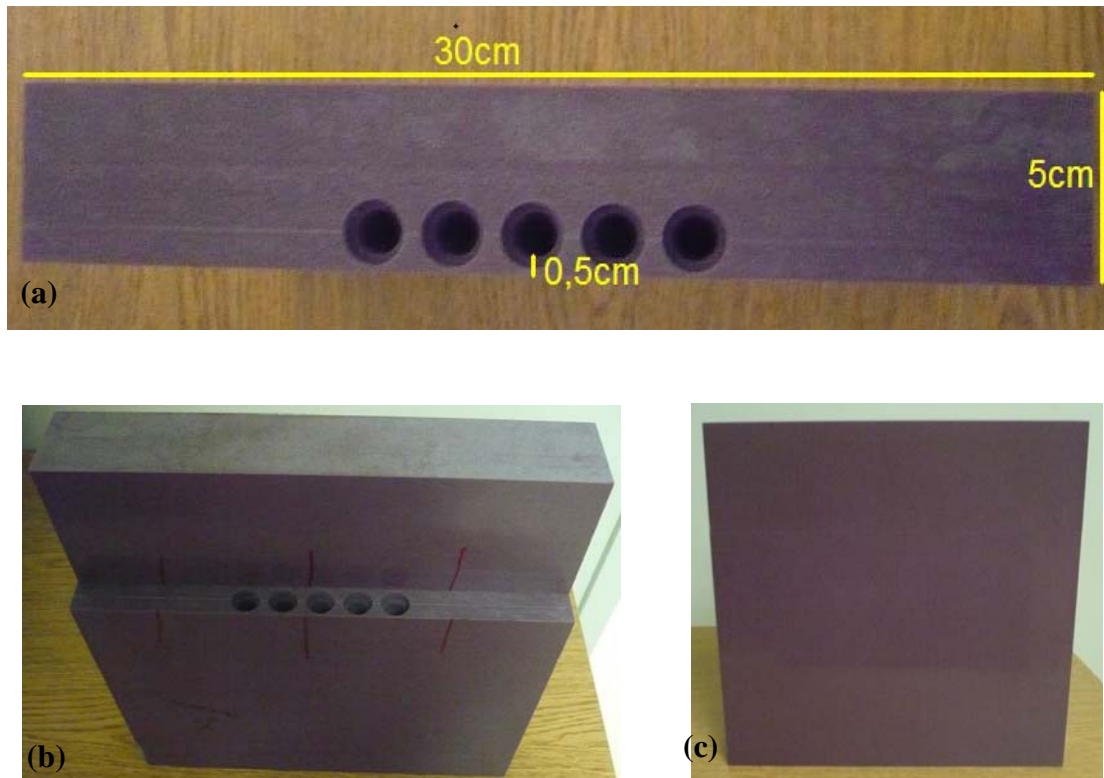


Figura 4.7 – Suporte usado para garantir o build-up nos tubos de calibração. (a) Dimensões do suporte. (b) Visão do suporte e do encaixe superior. (c) Visão frontal do suporte com 30x30cm².

4.4 – Aquisição das IRMN dos dosímetros

As IRMN foram adquiridas no tomógrafo Siemens, Magnetom Vision de 1.5T do HCRP-USP, sempre usando a bobina de quadratura de cabeça que, embora apresente um campo magnético uniforme apenas em sua região central, apresenta uma maior relação sinal-ruído na aquisição das imagens (De Deene, 2004b). Na parte experimental realizada na Universidade de Wisconsin, usamos um tomógrafo GE Signa HDx de 3T e um tomógrafo GE Signa HDx de 1,5T.

As imagens dos dosímetros foram adquiridas pelo menos 24 horas após a irradiação e neste período de espera os géis ficaram armazenados na sala do tomógrafo de RMN. Este tempo permite o equilíbrio térmico entre a sala e os géis, evitando assim distorções nas IRMN e erros na avaliação da dose depositada (De Deene *et al*, 2006a). Além disso, esta espera antes da aquisição das imagens permite que as reações de polimerização se completem (De Deene *et al*, 2000a).

Para evitarmos artefatos devido à diferença de susceptibilidade entre os géis e o ar ao seu redor, a aquisição das IRMN dos tubos BD Vacuntainer® foi feita com eles fixos em um suporte (figura 4.8-a) dentro de um recipiente contendo uma solução de preenchimento com 99,5% em massa de água destilada, 0,2% em massa de Cloreto de Sódio e 0,3% em massa de Cloreto de Manganês tetra-hidratado (figura 4.8-b). Nos experimentos realizados na Universidade de Wisconsin, um suporte e um recipiente semelhante foram usados (figura 4.8 - c e d).

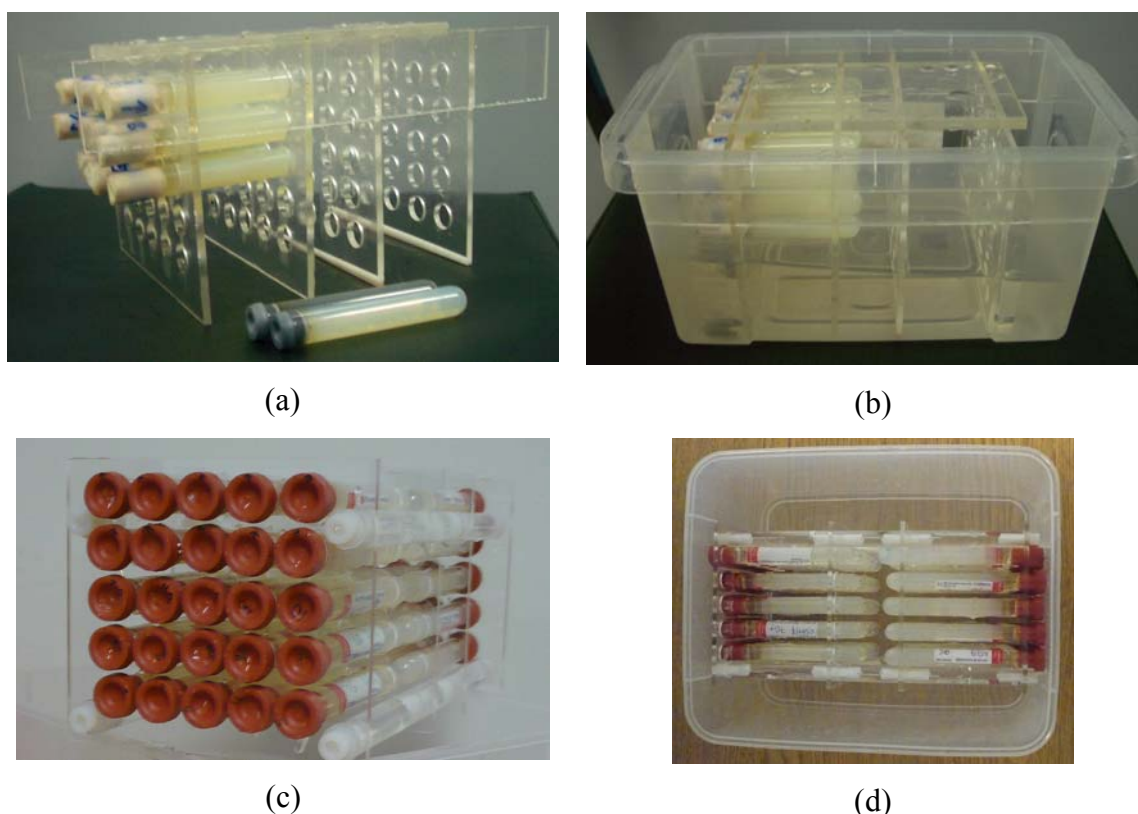


Figura 4.8 – (a) Suporte de acrílico para acomodação dos tubos BD Vacuntainer® com 25 encaixes de cada lado. (b) Imagem do recipiente ($27,5 \times 13,5 \times 17,0\text{cm}^3$) usado para acomodação do suporte de acrílico com o espaço vazio preenchido pela solução 99,5% w/w de água destilada, 0,2%w/w NaCl e 0,3%w/w $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. (c) e (d) Suporte usado para aquisição das imagens e recipiente usado para posicionamento do suporte na solução para os experimentos realizados nos EUA.

Foram usadas seqüências spin-eco para a aquisição das imagens do gel. No início deste estudo usamos seqüências *single* spin-eco com três TEs de 22, 60 e 120ms ou 2 TEs de 40 e 100ms, mas na evolução do trabalho passamos a usar seqüências *multi* spin-eco com 16 ecos e TEs múltiplos de 22,5ms. Nos experimentos realizados

na Universidade de Wisconsin, por limitações nos tomógrafos, foi usada uma seqüência *multi spin-eco* com apenas 2 ecos, de 20 e 100ms.

As seqüências *multi spin-eco* são preferidas no estudo dos géis dosimétricos porque diferentes imagens ponderadas em T2 são adquiridas ao mesmo tempo, aumentando a razão sinal-ruído (De Deene e Baldock, 2002b). Pelo fato dos parâmetros da seqüência, como o FOV, número de aquisições, espessura das imagens, entre outros, variarem entre os diversos estudos realizados, os detalhes de cada aquisição serão fornecidos em cada experimento.

4.5 – Análises das IRMN

Para a análise das IRMN e criação dos mapas de R2 foi feita uma adaptação com as principais necessidades da dosimetria gel em um programa anteriormente desenvolvido em nosso laboratório para análise da relaxometria (Fernandes *et al*, 2003).

A primeira etapa para a análise das IMRN é o carregamento de todas as IRMN adquiridas que são exportadas pelo tomógrafo de RMN no formato DICOM (*Digital Imaging Communication in Medicine*). Isto é feito pela seleção do diretório em que as IRMN estão armazenadas e dos TEs adquiridos a serem carregados. O programa apresenta todas as IRMN em uma tela interativa com barras de rolagem que permitem a mudança das IRMN visualizadas e também dos TEs de cada uma das IRMN visualizadas. Além disso, o programa identifica automaticamente os parâmetros da aquisição como o nome dado, registro do exame, data, seqüência utilizada, os TEs e o TR carregados (figura 4.9).

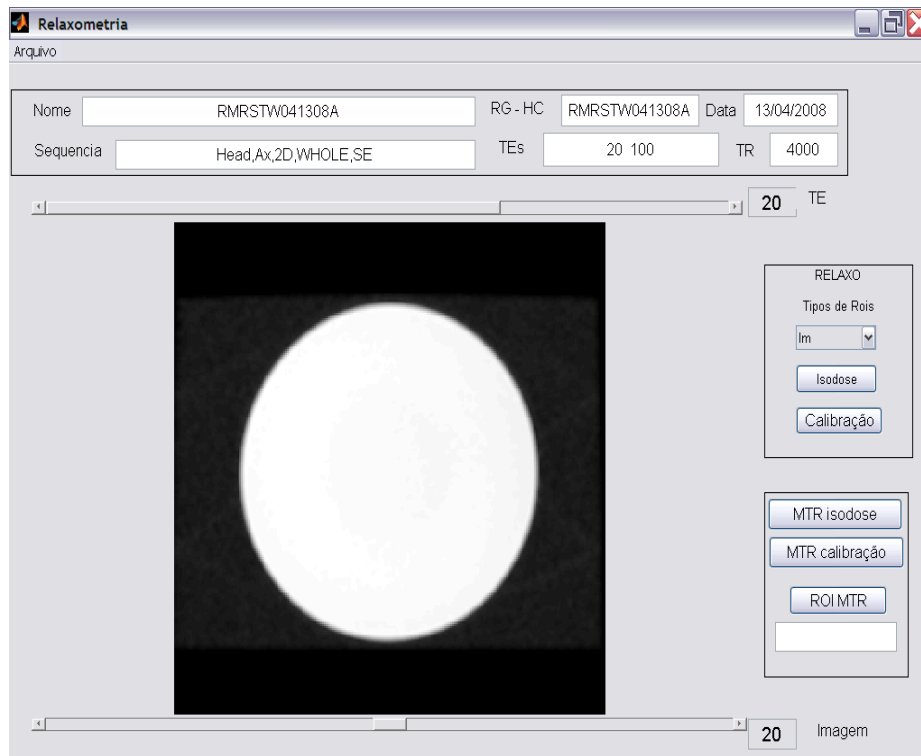


Figura 4.9 – Programa desenvolvido com a apresentação de uma IRMN.

A segunda etapa é a avaliação da IRMN e temos duas opções para isso a análise dos objetos simuladores usados para calibração e a análise dos objetos simuladores para a obtenção das curvas de isodose.

Nesta etapa, o programa tem que calcular os valores de R2 de todos os pixels, para isso ele resolve utiliza a equação 2.25 que descreve como o sinal do eco (SE) pode ser representado em IRMN adquiridas com as seqüências *spin-eco* ponderadas em T2. Assim, o programa realiza um ajuste linear da curva com o logaritmo natural do SE , ou seja, da intensidade da IRMN, em função do TE, e encontra como coeficiente angular o valor de R2.

Quando se realiza a calibração, o programa permite a seleção manual da região de interesse (ROI) para análise em uma das IRMN, automaticamente o programa seleciona a mesma região nas outras IRMN adquiridas com os outros TEs para o cálculo de R2. O gráfico com o logaritmo natural do SE em função do TE usado para a determinação do R2 médio em toda a ROI, assim como o valor obtido para R2 são apresentados (figura 4.10-a). Quando foram adquiridas IRMN com mais do que dois TEs, temos a opção de eliminar algum TE da análise no caso de uma oscilação indesejável no sinal devido às variações do tomógrafo de RMN. Em seguida, um

histograma com a distribuição dos valores de R2 nos voxels pertencentes à ROI analisada é apresentado (figura 4.10 – b).

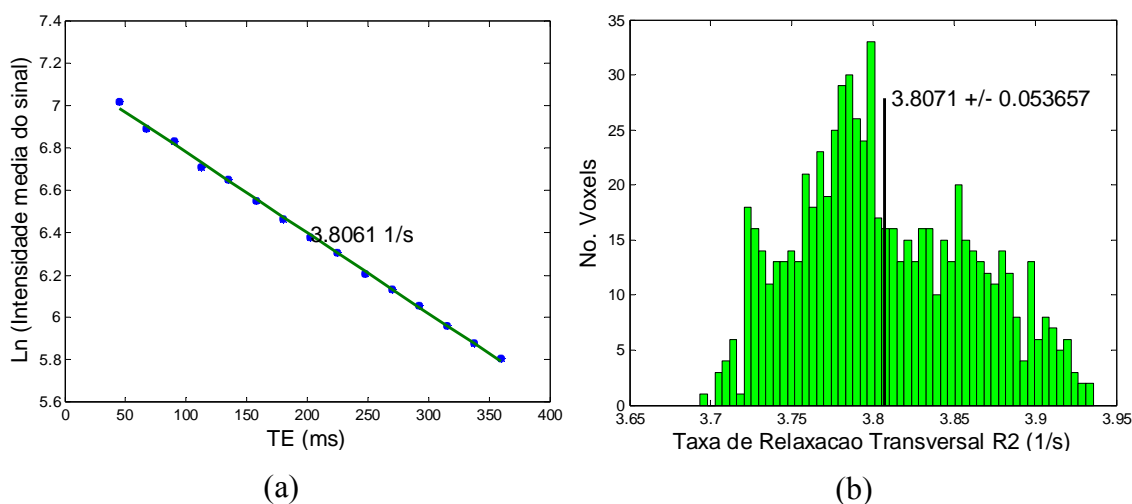


Figura 4.10 – (a) Ajuste linear do logaritmo natural das médias das intensidades para cada TE, usando a equação 4.1. (b) Distribuição dos valores de R2, com a apresentação do seu valor médio e respectivo desvio padrão.

Quando se deseja visualizar as isodoses resultantes da medida do gel, o programa realiza a detecção automática da região ocupada pelo objeto simulador e permite que se realize ajustes ao contorno detectado, como a inclusão ou exclusão de determinadas regiões e se após estes ajustes, a região selecionada não corresponder à região ideal, pode-se delimitar a ROI manualmente. Para esta região determinada os valores de R2 são calculados voxel a voxel. Em seguida, um gráfico com o logaritmo natural das médias das intensidades para cada TE analisado é apresentado, para uma averiguação da qualidade do sinal das IRMN em todos os TEs analisados e novamente temos a opção de excluir algum TE da análise caso ele apresente algum problema. Um histograma semelhante ao da figura 4.10-b com a distribuição dos valores de R2 nos voxels analisados também é apresentado. Finalmente são apresentadas as imagens com a distribuição dos valores de R2 (figura 4.11-a e figura 4.11-c) e com a distribuição de dose normalizada pela dose máxima, que é obtida pela normalização dos valores de R2 de todos os voxels pelo R2 máximo (figura 4.11-b e figura 4.11-d). Em seguida, o programa permite que se realize a calibração dos resultados, para isso basta fornecer os valores de dose de calibração com seus respectivos valores de R2 e desvios (figura 4.12-a), assim, uma imagem com a distribuição de dose, semelhante à

figura 4.11-a é apresentada, mas em escala de dose. Pode-se também escolher um valor de dose para normalização dos resultados (figura 4.12-b) e com isso, uma imagem semelhante à figura 4.11-b normalizada pela dose escolhida é apresentada.

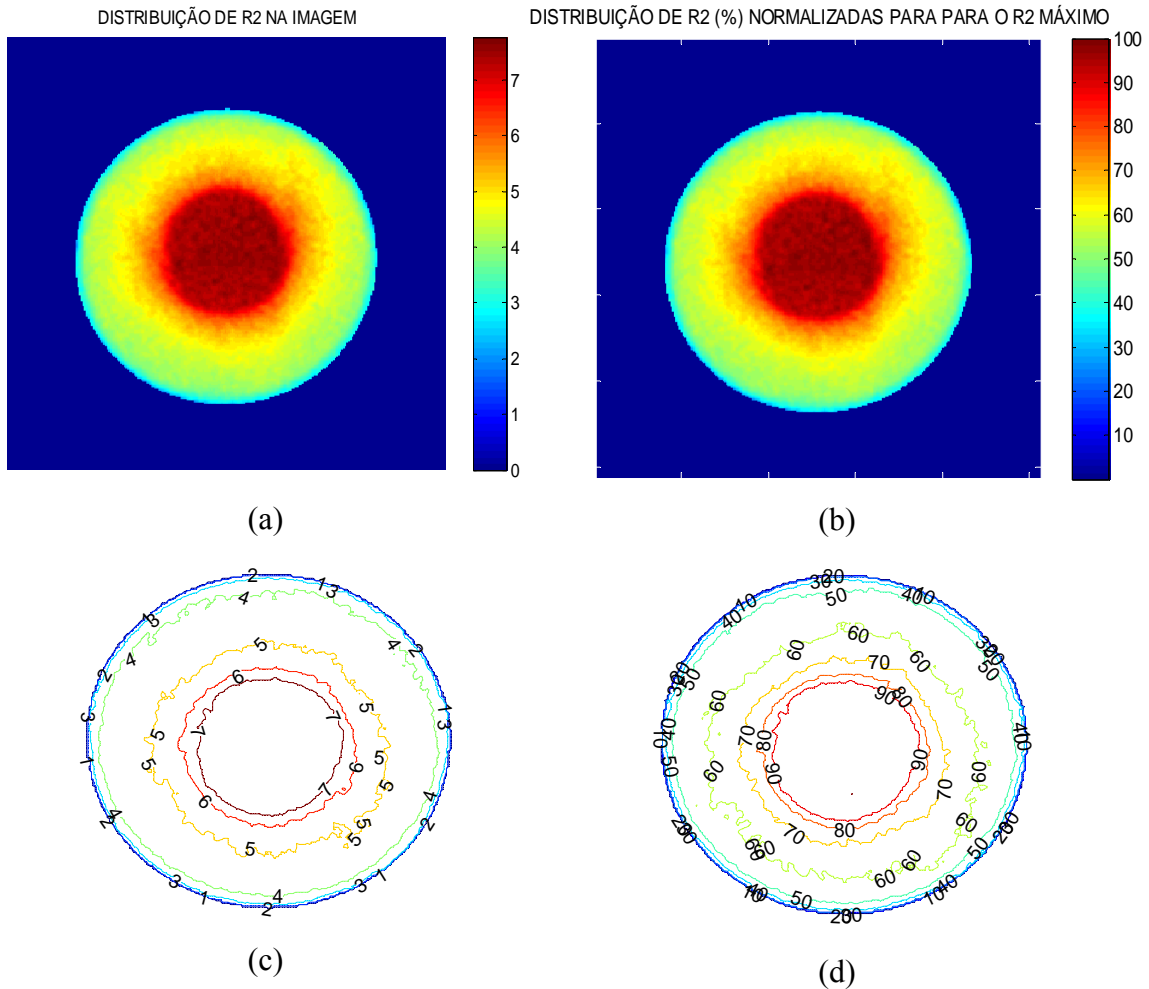
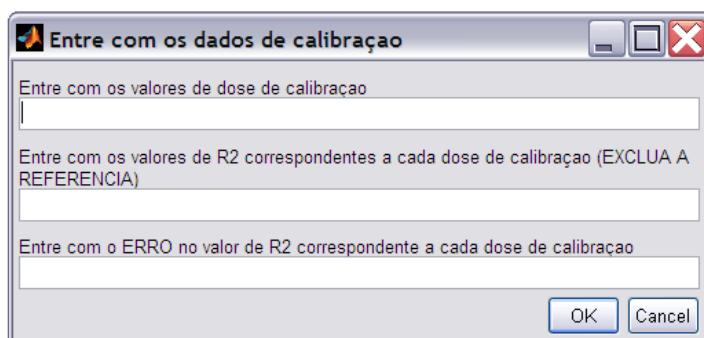
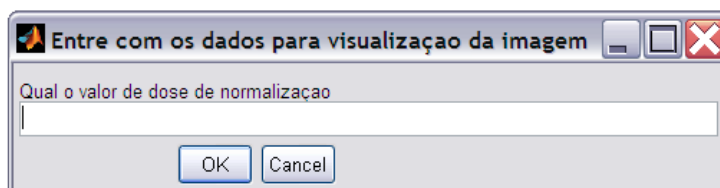


Figura 4.11 – (a) Distribuição dos valores de R2 calculados na IRMN (b) Distribuição dos valores de R2 calculados na IRMN normalizados pelo R2 máximo. (c) Representação das curvas de R2 para a IRMN apresentada em (a). Representação das curvas de isodose normalizadas para a dose máxima apresentada na IRMN (b).



(a)



(b)

Figura 4.12 – (a) Calibração da distribuição de dose medida com o gel a partir de uma medida prévia de dose-resposta. (b) Normalização dos resultados por uma determinada dose.

Este programa ainda permite a análise de IRMN dos dosímetros gel, adquiridas com seqüências de transferência de magnetização, mas que não terá seu funcionamento discutido aqui por não ter sido utilizada neste trabalho.

CAPÍTULO 5 – MATERIAIS E MÉTODOS

PARTE 2:

Caracterização Dosimétrica do Gel MAGIC com Formaldeído

5.1 – Medida da porcentagem de dose profunda (PDP)

Para medirmos a distribuição de dose com a profundidade foi usado um tubo de ensaio (2,2cm de diâmetro e 20,0cm de comprimento) preenchido com gel e vedado com uma rolha de borracha e parafilme (figura 4.5-c). A irradiação foi feita no AL de 6MV com o tubo posicionado no eixo central do feixe de irradiação dentro de uma cuba de acrílico preenchida com água, a distância entre a fonte e a superfície do tubo de ensaio foi de 100cm, o tamanho de campo definido na superfície do material irradiado foi de 10x10cm² e a dose depositada foi de 10Gy (figura 5.1).

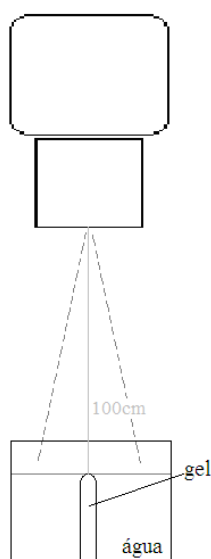


Figura 5.1 – Configuração experimental usada na irradiação do tubo de ensaio para a medida da PDP.

A aquisição das imagens foi feita com o tubo de ensaio posicionado paralelamente ao campo magnético B_0 no tomógrafo e dentro de um recipiente cheio da solução de NaCl e $MnCl_2$ usada para preenchimento. Uma atenção especial foi tomada no posicionamento do tubo de ensaio na bobina de cabeça para que o tubo de ensaio ficasse centralizado na bobina, dentro da região com maior homogeneidade de

campo magnético. Foi usada a seqüência *multi* spin-eco com 16 ecos e TEs múltiplos de 22,5ms, TR=3000ms, FOV=250mm, matriz de 256x256 pixels, foram adquiridas 5 imagens com espessura de 5mm resultantes da média entre 2 aquisições.

5.2 – Avaliação da sensibilidade e linearidade de resposta do dosímetro gel

A sensibilidade do dosímetro é uma informação importante que faz parte das medidas de caracterização do dosímetro. Além disso, o conhecimento sobre a região de linearidade de resposta, ou seja, a região de dose em que a sensibilidade se mantém constante também é uma informação desejável.

Para avaliar a sensibilidade do dosímetro e a linearidade desta resposta, preparamos uma amostra de 250ml de gel MAGIC com formaldeído (segundo item 4.1) que foi acondicionada em tubos de calibração. A irradiação dos dosímetros foi feita com a unidade de Co-60 do HCRP-USP, seguindo o procedimento para a calibração do dosímetro (item 4.3.1) com doses de 0,3; 0,6; 0,9; 1,2; 1,5; 1,8; 2; 4; 6; 8; 10; 15; 20; 25; 30; 35 e 40 Gy.

A aquisição das imagens foi feita seguindo os procedimentos descritos no item 4.4. Foi usada a seqüência *multi* spin-eco com 16 ecos e TEs múltiplos de 22,5ms, TR=2000ms, FOV=240mm, matriz de 168x256 pixels, foram adquiridas 5 imagens com espessura de 5mm em apenas 1 aquisição.

5.3 – Estabilidade temporal do dosímetro

Na dosimetria gel polimérica dois tipos de instabilidades temporais foram observadas (De Deene *et al*, 2000a, De Deene *et al*, 2002c). A primeira delas está relacionada com a polimerização que continua acontecendo após a irradiação e afeta a inclinação da curva de calibração. A segunda instabilidade afeta o coeficiente linear da curva de calibração e está relacionada ao processo de gelificação da gelatina.

Para termos uma idéia da estabilidade temporal do dosímetro MAGIC com formaldeído, uma amostra de gel com 100 ml foi preparada, seguindo os procedimentos descritos no item 4.1, o gel foi acondicionado em tubos de calibração e

em seguida, todos os recipientes foram armazenados em uma geladeira na temperatura de 10°C por aproximadamente 24 horas antes da irradiação.

Os géis foram irradiados na unidade de Co-60 do HCRP-USP com doses de 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12 e 14Gy seguindo os procedimentos descritos no item 4.3.1. Logo após a irradiação as amostras foram levadas para a sala do tomógrafo de RMN e a primeira aquisição de imagens dos géis foi realizada. Foi usada a seqüência *multi* spin-eco com 16 ecos e TEs múltiplos de 22,5ms, TR=3000ms, FOV=150mm, matriz de 128x128 pixels, foram adquiridas 5 imagens com espessura de 5mm em apenas 1 aquisição. Nas três semanas seguintes, com um intervalo de 7 dias, foram feitas mais 3 aquisições de imagens do mesmo conjunto de géis e usando os mesmos parâmetros na programação da seqüência de aquisição no tomógrafo de RMN. Durante todo o decorrer deste teste, os géis foram mantidos na sala do tomógrafo de RMN e dentro do recipiente para aquisição de imagens, envolto na solução de preenchimento.

5.4 – Dependência Energética

Para a avaliação da dependência energética do gel MAGIC com formaldeído dois experimentos foram realizados, o primeiro deles avaliou a resposta do gel para feixes de alta energia e o segundo avaliou a dependência de reposta para feixes de baixa energia.

5.4.1 – Dependência Energética para feixes de alta energia

Para a dependência energética com feixes de alta energia, uma amostra de 200ml de gel MAGIC com formaldeído foi preparada seguindo os procedimentos descritos no item 4.1, o gel foi acondicionado em tubos de calibração e em seguida, todos os recipientes foram armazenados em uma geladeira na temperatura de 10°C por aproximadamente 24 horas antes da irradiação.

Os dosímetros foram irradiados com feixes de Co-60, 6MV e 10MV. A irradiação com feixes de Co-60 e 10MV foi feita no HCRP-USP, já a irradiação com feixe de 6MV foi feita no CRSC, por isso dois tubos não foram irradiados e cada um deles foi mantido junto com os géis irradiados nos dois locais diferentes, servindo

como referência. Foram usadas doses de 2, 4, 6, 8 e 10Gy e os géis foram irradiados seguindo os procedimentos descritos no item 4.3.1. Logo após a irradiação os géis foram levados para a sala do tomógrafo de RMN e após 24 horas foram adquiridas as imagens.

A leitura de todos estes dosímetros foi feita simultaneamente com todos os conjuntos de géis para evitar variações entre diferentes aquisições de imagens, seguindo os procedimentos do item 4.4 e usando o tomógrafo de 1,5T do HCRP-USP. Foi usada a seqüência *multi* spin-eco com 16 ecos e TEs múltiplos de 22,5ms, TR=2000ms, FOV=240mm, matriz de 168x256 pixels, foram adquiridas 5 imagens com espessura de 5mm em apenas 1 aquisição.

5.4.2 – Dependência Energética para feixes de baixa energia

Este experimento foi realizado na Universidade de Wisconsin, no UWMRRC usando um equipamento de raios-X calibrado com uma CI acreditada pelo NIST (*National Institute of Standards and Technology*). Além disso, fizemos medidas em uma unidade de Co-60 para podermos comparar os resultados com o teste de alta energia.

Foram preparados 200ml de gel MAGIC com formaldeído seguindo as instruções do item 4.1. O gel foi acondicionado nos tubos de calibração a vácuo da figura 4.4-b.

Os dosímetros foram irradiados com doses de 1, 2, 4, 6 e 8Gy para cada energia avaliada. Sempre antes da irradiação foi feita uma dosimetria do equipamento para medida da taxa de kerma no ar (padrão usado pelo laboratório) e este valor foi usado para calcular o tempo de exposição para que as doses desejadas fossem depositadas nos dosímetros.

A configuração experimental da irradiação no aparelho de Co-60 pode ser vista na figura 5.2, usamos um SSD de 100cm (posicionado com a ajuda de lasers de localização na sala) e irradiamos lateralmente os tubos de gel no suporte para equilíbrio eletrônico. Os furos para fixação dos tubos no suporte que não foram usados foram preenchidos com água para garantir o retro espalhamento.



Figura 5.2 – Configuração experimental para irradiação dos tubos de gel com feixe de Cobalto-60.

Para irradiação com raios-X de baixa energia, foram usadas 3 energias diferentes: 80, 120 e 200kVp. A configuração experimental usada para a irradiação dos dosímetros pode ser visualizada na figura 5.3. Novamente usamos um SSD de 100 cm, posicionado com a ajuda dos lasers de localização na sala. Neste experimento não é necessário o uso de suporte para garantir o equilíbrio eletrônico, uma vez que a dose máxima é depositada na superfície do dosímetro.

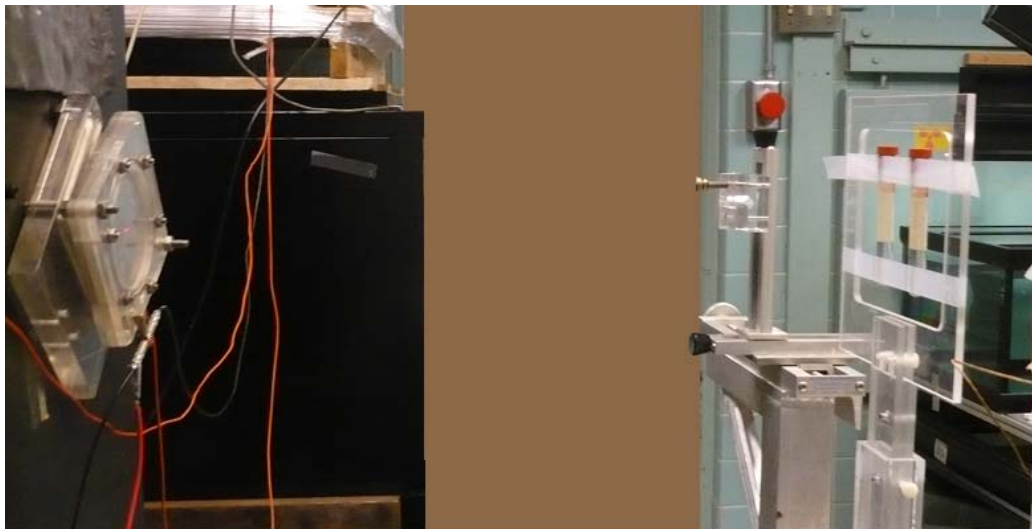


Figura 5.3 – Arranjo experimental usado para irradiação dos tubos de gel com R-X de baixa energia.

As IRMN foram adquiridas em um tomógrafo de 3T da marca GE no Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin, seguindo os procedimentos do item 4.4. Usamos uma seqüência *multi spin-eco* com TEs de 20 e 100ms e TR de 4000ms, FOV=240mm e matriz de 256x256. Foram adquiridas 36 imagens com espessura de 3mm em uma média de 8 aquisições.

5.5 – Dependência com a taxa de dose

Os dosímetros gel se destacam entre os diversos dosímetros convencionais pela possibilidade da leitura tridimensional da dose. Geralmente, certo volume de gel é irradiado e a distribuição de dose é avaliada em todo o objeto simulador. Para o sucesso da medida, a resposta do dosímetro deve ser independente da taxa de dose, uma vez que ela pode variar, dependendo da distância da fonte de radiação e dentro do objeto simulador preenchido com gel.

De Deene (De Deene *et al*, 2006) recentemente publicou um trabalho comparando os géis poliméricos à base de ácido metacrílico (nMAG) e de acrilamida (PAG e nPAG) em que uma significativa dependência com a taxa de dose é apresentada para o gel nMAG, o que pode comprometer a performance do dosímetro em medidas tridimensionais.

Para verificar a dependência com a taxa de dose do dosímetro gel MAGIC com formaldeído, foram realizadas medidas da resposta em R2 do gel para uma ampla faixa de taxa de dose de 100 a 1500cGy/min em um AL de 6MV.

Foram preparados 300 ml de gel MAGIC com formaldeído seguindo as instruções do item 4.1. O gel foi acondicionado nos tubos de calibração a vácuo apresentado na figura 4.4-a. Os géis foram irradiados com uma dose de 2Gy nas diversas taxas de dose estudadas.

No AL de 6MV (CLINAC 600C/D), primeiramente investigamos a sua constância de resposta para a variação da taxa de dose, fizemos medidas com uma CI posicionada a 10 cm de profundidade em um objeto simulador preenchido com água, com um SSD de 100 cm usando 100 unidades monitoras (UM) e variando a taxa de dose no aparelho de 100 a 600cGy/min. Segundo o TEC DOC 1151, a variação na resposta deve ser menor que 1%. Em seguida, foi feita a irradiação dos dosímetros seguindo o procedimento para a calibração (item 4.3.1) usando o SSD de 100 cm para

as taxas de dose de 100 a 600cGy/min. Para obtermos as taxas de dose mais altas de até 1500cGy/min, a taxa de dose de 600cGy/min foi selecionada no AL e o SSD foi diminuído (por exemplo: para a taxa de dose de 700cGy/min o SSD usado foi de 92,6cm e para a taxa de dose de 1000cGy/min o SSD usado foi de 77,5cm). Tomamos o cuidado de manter o mesmo tamanho de campo em todas as irradiações (30x30cm²) para evitarmos variações no espalhamento pelo colimador nesta série de medidas.

As IRMN foram adquiridas no tomógrafo de 1,5T do HCRP-USP, seguindo os procedimentos do item 4.4. Foi usada a seqüência *multi* spin-eco com 16 ecos e TES múltiplos de 22,5ms, TR=4000ms, FOV=150mm, matriz de 256x256 pixels, foram adquiridas 10 imagens com espessura de 3mm em uma média de 2 aquisição.

5.6 – Avaliação da integração de dose usando feixes seqüenciais

Para verificar os tratamentos complexos de radioterapia com vários feixes segmentados, o dosímetro deve ser integrador de dose independentemente do esquema de fracionamento. Os géis poliméricos sempre foram considerados integradores de dose e por isso foram usados em medidas complexas em 3D (De Deene *et al*, 1998a; Gustavsson *et al*, 2003; Oldham *et al*, 2004b). No entanto, em 2007, Karlsson publicou um trabalho mostrando que a resposta dos dosímetros gel é dependente do esquema de fracionamento, sendo que a sensibilidade do dosímetro aumenta quando a dose por fração aumenta (Karlsson *et al*, 2007).

Para checarmos o comportamento integrador de dose do nosso gel MAGIC com formaldeído, reproduzimos o trabalho de Karlsson e comparamos nossos resultados com os géis estudados por ela.

Foram preparados 400ml de gel MAGIC com formaldeído seguindo as instruções do item 4.1. O gel foi acondicionado nos tubos de calibração a vácuo apresentado na figura 4.4-b.

O feixe de Co-60 do UWMRRC foi usado para este estudo e os géis foram irradiados com as seguintes doses por fração: 0,25Gy/fração, 0,5Gy/fração, 1 Gy/fração, 2 Gy/fração e com toda a dose de uma só vez. Usamos doses de 1 até 10Gy, em incrementos de 1Gy, exceto para o teste com 2Gy/fração em que tivemos doses de 2, 4, 6, 8 e 10Gy. Entre cada fração esperamos 70s. Antes da irradiação foi feita uma dosimetria do equipamento para medida da taxa de kerma no ar e este valor

foi usado para calcular o tempo de exposição para que as doses desejadas fossem depositadas nos dosímetros. A configuração experimental usada na irradiação no aparelho de Co-60 foi semelhante à apresentada na figura 5.2, com um SSD de 100cm e irradiação lateral dos tubos de gel no suporte que garante o equilíbrio eletrônico. Novamente, os furos para fixação dos tubos no suporte que não foram usados foram preenchidos com água para garantir o retroespalhamento.

As IRMN foram adquiridas em um tomógrafo de 1,5T da marca GE no Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin, seguindo os procedimentos do item 4.4. Usamos uma seqüência *multi spin-eco* com TEs de 20 e 100ms e TR de 4000ms, FOV=240mm e matriz de 256x256. Foram adquiridas 62 imagens com espessura de 3mm em uma média de 4 aquisições.

5.7 – Influência da temperatura de aquisição das IRMN

A dependência da resposta dos géis com a temperatura de aquisição das IRMN é um problema conhecido na dosimetria gel. A temperatura influencia no valor medido de R2, sendo que o aumento na temperatura aumenta o movimento das moléculas de água, dos monômeros e também dos polímeros na solução, assim, as interações dipolo-dipolo se tornam menos eficientes e conseqüentemente, a resposta R2 do dosímetro diminui.

Erros da ordem de 5% a 7% relativos à dose máxima por °C de variação são muito comuns (De Deene *et al*, 2006a), por isso diversas recomendações são tomadas para minimizar as mudanças de temperatura no dosímetro gel, dentre elas podemos destacar: o equilíbrio térmico entre o gel e a sala do tomógrafo de RMN, que é alcançado pela colocação dos recipientes com o dosímetro gel na sala do tomógrafo um tempo suficientemente longo antes da aquisição da imagem, e a aquisição conjunta da imagem dos tubos de calibração e o objeto simulador com gel, que diminui diferenças de temperatura entre as duas aquisições.

Em nosso estudo, a presença do formaldeído aumentou a estabilidade térmica do gel em temperatura ambiente, o que nos despertou o interesse em analisar a sua influência na resposta do gel em função da temperatura de aquisição da IRMN. Para isso, fizemos amostras com 100ml de gel contendo 3, 4, 5 e 7ml de formaldeído, o que corresponde à concentrações mássicas de 3,3%; 4,4%; 5,5% e 7,7%,

respectivamente; além de uma amostra de gel MAGIC convencional. Iniciamos nosso estudo com a concentração padrão de formaldeído de 3,3% para não perdermos o alto ponto de fusão alcançado. Novamente, todo o volume de formaldeído adicionado ao gel foi retirado do volume de água da composição original do gel MAGIC.

Cada amostra de gel foi preparada seguindo as instruções do item 4.1, o gel foi acondicionado em tubos de calibração devidamente identificados com a concentração de formaldeído e em seguida, todos os recipientes foram armazenados em uma geladeira na temperatura de 10°C por aproximadamente 24 horas antes da irradiação.

Os géis foram irradiados em um aparelho de Co-60 do HCRP-USP com doses de 2, 4, 6, 8, 10, 15 e 25Gy. Um detalhe importante foi que todas as amostras de gel com as diferentes concentrações de formaldeído que receberam a mesma dose foram irradiadas ao mesmo tempo, o que evita variações na resposta do gel devido a diferentes condições de irradiação. Após a irradiação as amostras foram levadas para a sala do tomógrafo de RMN e ficaram armazenadas dentro do recipiente contendo água que já estava ligado ao banho termostaticado (modelo MA-184 da Marconi – equipamentos para laboratório) para a variação de temperatura.

A aquisição de imagens foi feita um dia após a irradiação de maneira a garantir o equilíbrio térmico entre o gel e a água ao seu redor, além de garantir que as reações de polimerização se completassem. Foram adquiridas imagens dos géis em temperaturas de 10, 15, 20, 25, 30, 35 e 40°C. Para cada variação de temperatura nos géis, um descanso de 15 minutos foi reservado para o equilíbrio térmico do gel e da água antes do início da aquisição das IRMN. Foi usada a seqüência *multi spin-eco* com 16 ecos e TEs múltiplos de 22,5ms, TR=2000ms, FOV=240mm, matriz de 168x256 pixels, foram adquiridas 5 imagens com espessura de 5mm em apenas 1 aquisição.

5.8 – Integridade da distribuição de dose

Outra característica importante para um dosímetro tridimensional é a estabilidade espacial da distribuição de dose medida. Sabe-se que o dosímetro gel Fricke tem aplicações limitadas na dosimetria tridimensional por apresentar problemas de difusão dos íons de ferro e assim não armazenar adequadamente a distribuição de dose depositada (Baldock *et al*, 2001). Os dosímetros géis poliméricos

não apresentam este problema e assim, ganharam muito espaço nestas medidas tridimensionais.

Neste teste, visamos analisar a integridade espacial da distribuição de dose medida com o gel MAGIC com formaldeído. Para isso, preparamos 1200ml de gel seguindo as instruções do item 4.1. O gel foi acondicionado no recipiente apresentado na figura 4.5-b.

O objeto simulador foi irradiado com um feixe meio campo blindado no AL de 6MV. O eixo central do feixe foi posicionado no centro do objeto simulador com um SSD de 100cm, uma dose de 6Gy foi depositada na profundidade de dose máxima.

As IRMN foram adquiridas em um tomógrafo de 1,5T do HCRP-USP, seguindo os procedimentos do item 4.4. Usamos uma seqüência *single spin-eco* com TEs de 40 e 100ms e TR de 3000ms, FOV=300mm e matriz de 256x256. Foram adquiridas 12 imagens com espessura de 5mm em apenas 1 aquisição. A primeira aquisição de imagens foi feita 24 horas após a irradiação do dosímetro e a segunda foi feita 90 dias após a irradiação.

CAPÍTULO 6 – MATERIAIS E MÉTODOS

PARTE 3:

Medidas de distribuições tridimensionais de dose

6.1 – Medidas de distribuição de dose em tratamentos de IMRT realizado com um AL e com Tomoterapia

Esta etapa do trabalho foi realizada no Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin.

6.1.1 – Preparo do gel para preencher os objetos simuladores

Para a medida da distribuição de dose dos tratamentos de IMRT, o tamanho dos objetos simuladores preenchidos com gel deveria ser muito grande para que todo o volume tratado fosse simulado no gel. Assim, nossos recipientes eram cilíndricos com um diâmetro e um volume aproximados de 16.8cm e 2,7l respectivamente (figura 4.5–a). Fizemos três receitas separadas de gel seguindo os procedimentos do item 4.1, cada uma com 3l e preenchemos três objetos simuladores idênticos, um para irradiação no AL, outro para irradiação na tomoterapia e outro que não foi irradiado e serviu para mapeamento do campo magnético do tomógrafo de RMN para correção dos valores medidos de R2.

6.1.2 – Planejamento dos tratamentos de IMRT

O planejamento foi realizado com base em uma série de imagens de TC, que por conveniência e disponibilidade de máquina foi adquirida com feixe de megavoltagem na máquina de tomoterapia.

Utilizamos um objeto simulador semelhante aos que foram utilizados neste experimento, mas que foi preenchido com água para facilitar o procedimento. Utilizamos um suporte para posicionamento do objeto simulador de modo a mantermos o tupperware “deitado” sobre a mesa (figura 6.1). Durante o posicionamento do objeto simulador para a aquisição das imagens, fizemos marcas de

referências seguindo os lasers da sala para o posterior reposicionamento dos objetos simuladores durante a irradiação e colocamos sobre o isocentro do tratamento marcadores fiduciais para posterior localização deste plano no sistema de planejamento. Foram adquiridas 58 imagens que cobriam todo o objeto simulador com 512 x 512 pixels e uma espessura de 4mm (figura 6.2).

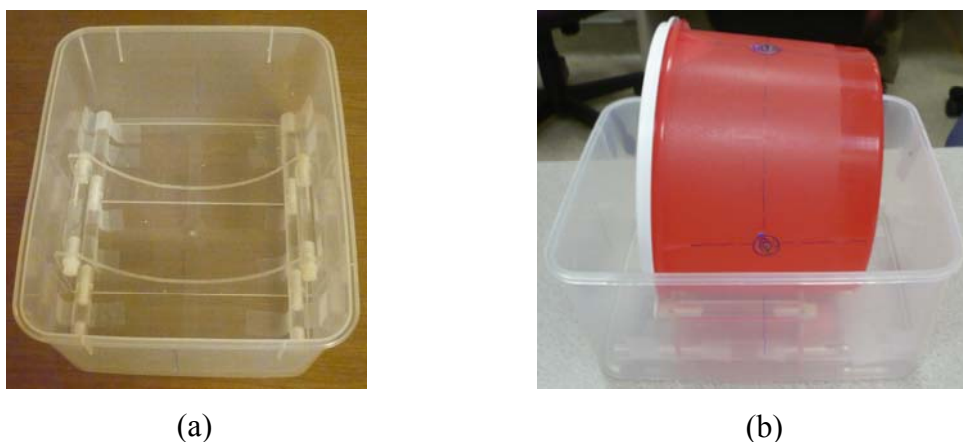


Figura 6.1 – (a) Suporte usado para posicionamento do gel (b) ilustração do posicionamento do gel para a aquisição do CT e do tratamento.

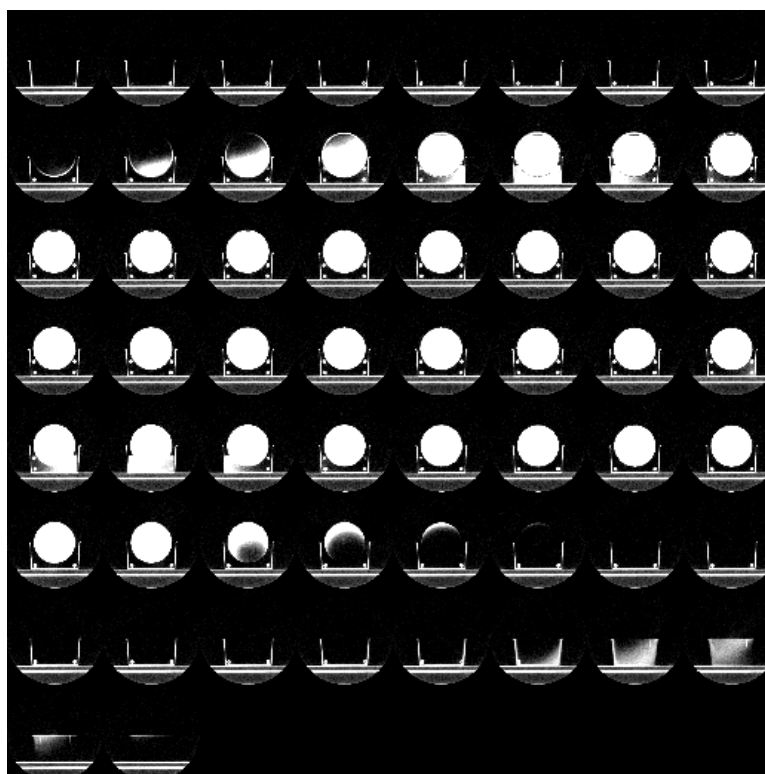


Figura 6.2 – Série de imagens de TC adquiridas com feixe de megavoltagem usadas para planejamento dos tratamentos com IMRT.

6.1.2.1 – IMRT no AL

O planejamento foi realizado no sistema de planejamento (TPS) Pinnacle v8.0d p1. Primeiramente importamos as imagens de TC do objeto simulador e em seguida, delineamos as estruturas de interesse para o planejamento. Nosso objetivo era simular um tratamento de próstata, que é um caso comum e muito estudado, para isso simulamos no delineamento as principais estruturas envolvidas nestes planejamentos: o PTV, o contorno do objeto simulador, as cabeças de fêmur, a bexiga e o reto, além da mesa da tomoterapia, que deve ser delineada em todos os planejamentos para a tomoterapia. O PTV foi delineado no centro do objeto simulador com um diâmetro de aproximadamente 5cm, as cabeças de fêmur foram delineadas nas laterais do objeto simulador a certa distância do PTV e a bexiga e o reto foram desenhados muito próximos ao PTV, a primeira anteriormente e o segundo posteriormente (figura 6.3). Todas as estruturas foram copiadas para as 10 imagens de CT da região central do objeto simulador para criarem o volume tridimensional a ser planejado.

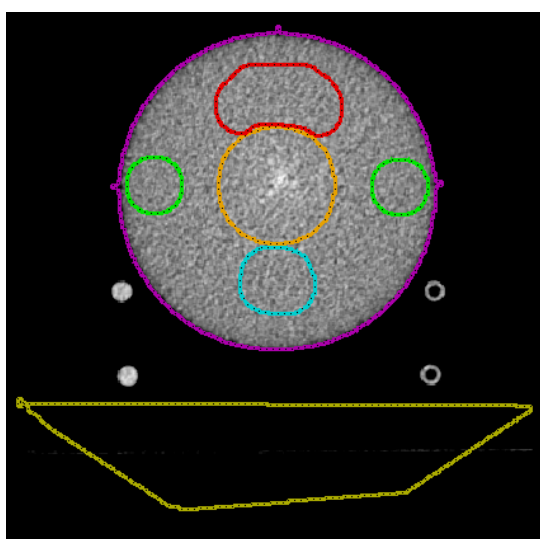


Figura 6.3 – Imagem de TC no isocentro do planejamento com todas as estruturas delineadas: o PTV (alaranjado), as cabeças de fêmur (verde), a bexiga (vermelho), o reto (azul), o contorno do objeto simulador (rosa) e a mesa da tomoterapia (amarelo).

A próxima etapa foi a escolha dos campos a serem planejados. Inicialmente pensamos em utilizar o protocolo padrão do hospital para o tratamento de próstata, com a utilização de 7 campos, sendo um deles anterior, mas a nossa TC de

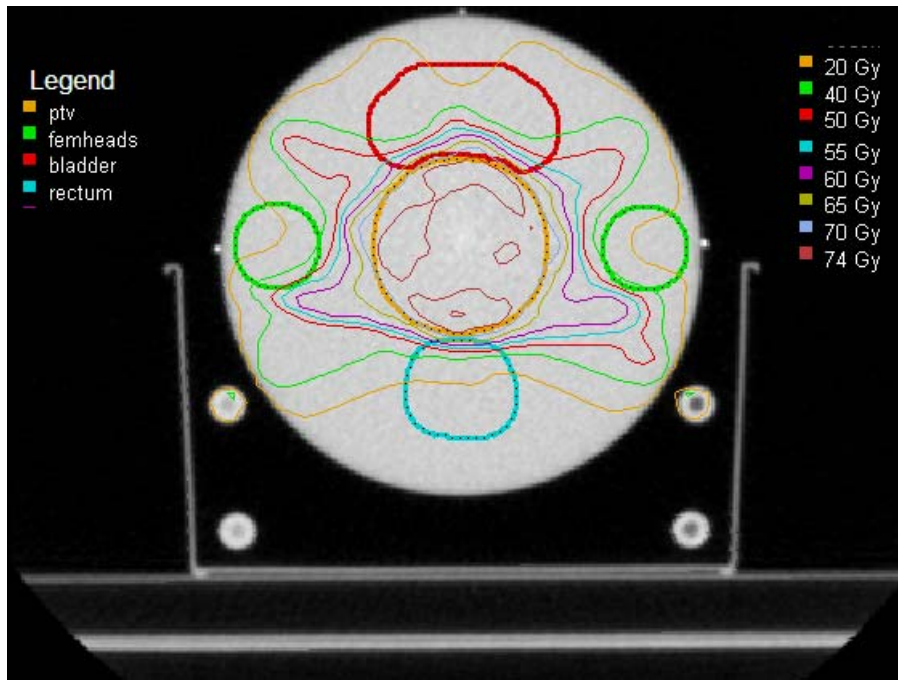
planejamento tinha uma bolha de ar nesta direção, por isso, evitamos a entrada de campo pela direção anterior e utilizamos apenas 6 campos angulados com o *gantry* em 300°, 260°, 220°, 140°, 100° e 60°.

O planejamento foi otimizado até que todas as estruturas recebessem doses dentro de sua tolerância. Inicialmente também estávamos preocupados com a homogeneidade da distribuição de dose no volume de interesse, mas achamos interessante ter um planejamento com várias regiões com grandes gradientes de dose, justamente para testarmos a eficiência do dosímetro gel nestas situações.

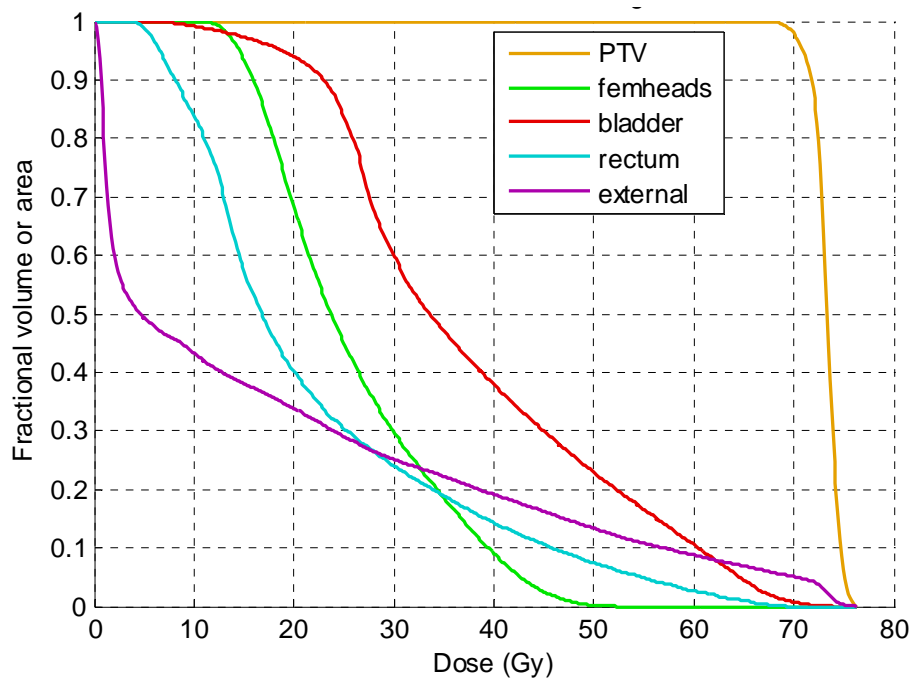
O tratamento foi simulado para entregar uma dose de 70Gy na isodose de 95,5% em 7 frações de 10Gy, a tabela 6.1 mostra os principais parâmetros do planejamento e na figura 6.4 temos a distribuição de dose obtida para o plano do isocentro e o histograma dose-volume (DVH) obtido. Escolhemos um fracionamento com 10Gy por considerarmos uma dose satisfatória para acoplar a faixa de dose depositada no gel com a sua região de maior sensibilidade na leitura do dosímetro.

Tabela 6.1 – Principais parâmetros do planejamento para o IMRT no AL – Varian CLINAC 600C/D de 6MV do Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin.

Campo	300	260	220	140	100	60
Peso do campo (%)	14,36	19,05	19,39	15,11	17,19	14,90
Ângulo do <i>gantry</i>	300°	260°	220°	140°	100°	60°
Ângulo do colimador	180°	180°	180°	180°	180°	180°
Ângulo da mesa	180°	180°	180°	180°	180°	180°
SSD (cm)	91,5	91,7	91,9	91,9	91,8	91,6
Colimador X1	3,5	3,5	4,0	4,0	4,0	3,4
Colimador X2	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Colimador Y1	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Colimador Y2	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
# Segmentos com MLC	MLC(7)	MLC(11)	MLC(9)	MLC(6)	MLC(10)	MLC(8)
UM/fração	356	472	480	374	426	369



(a)



(b)

Figura 6.4 – (a) Distribuição de dose no plano do isocentro do tratamento. (b) Histograma dose-volume obtido com o planejamento de IMRT.

6.1.2.2 – IMRT na Tomoterapia

O planejamento foi realizado no software *TomoTherapy Planning Station* versão 2.2.4.1. As imagens de TC usadas para o planejamento na tomoterapia foram

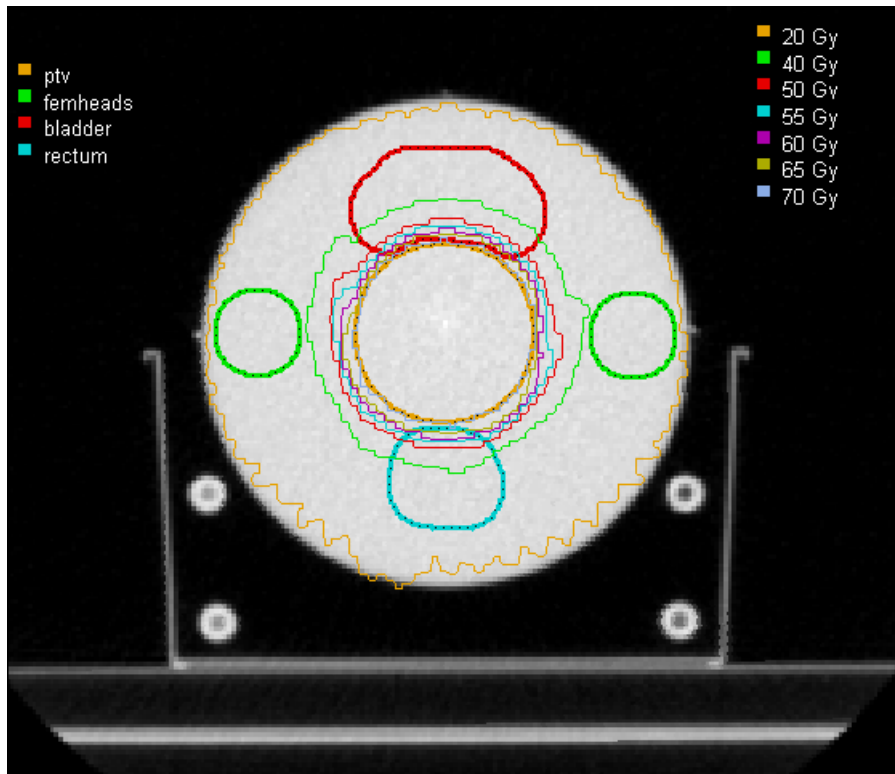
as mesmas que as usadas no planejamento no AL (figura 6.2). Além disso, as estruturas delineadas no planejamento do AL foram importadas para o planejamento na tomoterapia (figura 6.3).

Este planejamento também foi otimizado até que todas as estruturas recebessem doses dentro de sua tolerância. Pela geometria das estruturas e do objeto simulador e pelo mecanismo de funcionamento da tomoterapia, nossos objetivos foram alcançados muito rapidamente.

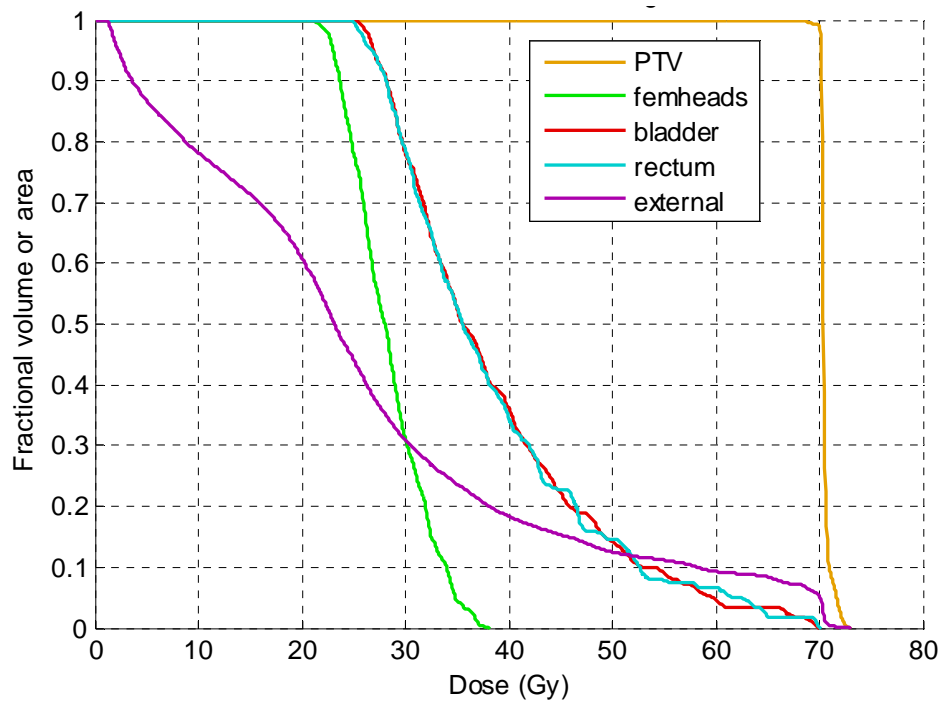
O tratamento também foi simulado para que pelo menos 98% do PTV recebesse a dose prescrita de 70Gy. O esquema de fracionamento foi semelhante ao planejado para o AL: 7 frações de 10Gy e a dose de 10Gy foi novamente usada pelos mesmos motivos já expostos. A tabela 6.2 mostra os principais parâmetros do planejamento e na figura 6.5 temos a distribuição de dose obtida para o plano do isocentro e o DVH obtido.

Tabela 6.2 – Principais parâmetros do planejamento para o IMRT na Tomoterapia do Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin.

Número de Frações	7
Dose(Gy)/fração	10
Duração (s)	631,5
Número de rotações do <i>gantry</i>	20,4
Período do <i>gantry</i> (s)	31,0
UM	9125,9
Movimentação da Mesa (cm)	8.8
Velocidade da mesa (cm/s)	0,014



(a)



(b)

Figura 6.5 – (a) Distribuição de dose no plano do isocentro do tratamento. **(b)** Histograma dose-volume obtido com o planejamento de IMRT.

6.1.3 – Irradiação dos objetos simuladores

Antes da irradiação, as marcas de referência com o isocentro e dos lasers de posicionamento do objeto simulador do qual a TC foi obtida foram transferidas para os objetos simuladores preenchidos com gel. Além disso, utilizamos o mesmo suporte para posicionamento do objeto simulador (figura 6.1), garantindo a reprodutibilidade no posicionamento do objeto simulador na irradiação do dosímetro.

Os objetos simuladores foram irradiados no AL (figura 6.6-a) e na tomoterapia (figura 6.6-b) no mesmo dia, com os planos de tratamentos exportados diretamente dos TPSs para as máquinas que fizeram a irradiação. Após a irradiação, os dosímetros foram levados para a sala do tomógrafo de RMN, onde permaneceram até a aquisição das imagens.





(b)

Figura 6.6 – Irradiação do objeto simulador preenchido com gel no AL (a) e na tomoterapia (b).

6.1.4 – Aquisição das IRMN

As IRMN foram adquiridas dois dias após a irradiação e neste período os géis permaneceram na sala do tomógrafo de RMN. Foi usado o tomógrafo de 1.5T do Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin (figura 6.7). As imagens foram adquiridas com o objeto simulador posicionado no mesmo suporte usado para aquisição das imagens e irradiação (figura 6.1) e alinhado seguindo os lasers de posicionamento do tomógrafo. Além disso, o plano do isocentro de tratamento foi demarcado com 3 cápsulas de vitamina E para que pudesse ser visualizado nas IRMN e auxiliar no co-registro dessas imagens com as imagens exportadas do TPS para análise do desempenho do dosímetro gel.

O primeiro objeto simulador posicionado foi o que recebeu o plano de IMRT no AL, o segundo foi o gel sem irradiar usado para mapeamento do campo magnético e o terceiro foi o que recebeu o plano de IMRT da tomoterapia. Após a aquisição das IRMN do primeiro objeto simulador, ele foi retirado do tomógrafo, mas o suporte para o seu posicionamento foi mantido sobre a mesa da máquina e o segundo objeto

simulador foi posicionado, alinhado ao laser e a mesma seqüência de IRMN com o mesmo posicionamento no objeto simulador foi adquirida. Em seguida, o terceiro objeto simulador foi posicionado e os mesmos procedimentos e cuidados foram tomados. Dessa forma, podemos subtrair diretamente das IRMN dos dois planos de IMRT as inhomogeneidades de campo magnético do tomógrafo, pela normalização direta das intensidades das IRMN pelas intensidades das IRMN do gel sem irradiar em todas as IRMN adquiridas.

Para todos os objetos simuladores foram adquiridas IRMN usando a bobina de quadratura de cabeça e seqüências *single spin-eco* com TEs de 20 e 100ms e TR de 4000ms, FOV=240mm, matriz de 256x256 e foram adquiridas 39 imagens com espessura de 4mm, as IRMN obtidas foram o resultado médio entre 4 aquisições. Estes parâmetros da aquisição das IRMN foram selecionados para podermos comparar corte a corte os resultados medidos com o gel com o que foi calculado pelo TPS.



Figura 6.7 – Tomógrafo de RMN da GE de 1.5T do Hospital das Clínicas da Universidade de Wisconsin usado para aquisição das IRMN dos objetos simuladores preenchidos com gel.

6.2 – Análise das IRMN

A análise dos resultados obtidos neste trabalho foi feita pela comparação entre os resultados obtidos com o dosímetro gel e o que era esperado pelo TPS. Os resultados medidos com o gel foram todos obtidos com base nas IRMN exportadas em DICOM pelo tomógrafo de RMN, importados pela rotina desenvolvida e processados por rotinas desenvolvidas em MatLab[®] (item 4.5). Já os dados esperados obtidos com o TPS foram exportados em RTOG pelo software *Pinnacle* e foram exportados em DICOM-RT, um protocolo DICOM para as imagens de radioterapia, pelo software *TomoTherapy Planning Station*. Para manipulação destes resultados em MatLab[®], o programa computacional CERR - *A Computational Environment for Radiotherapy Research* versão 3.1 – beta 2 (Deasy *et al*, 2003) foi usado para importar os dois planos para o MatLab[®], criando as variáveis com os dados necessários para análise.

6.2.1 – Normalização das IRMN com distribuição de dose pelas IRMN do gel não irradiado

Como já foi discutida, a inhomogeneidade de campo magnético do tomógrafo de RMN pode alterar os valores medidos de R2, provocando alterações nos mapas de R2 que não são resultantes da irradiação e que podem comprometer os resultados das medidas. Para evitar que este problema atrapalhe os resultados medidos neste trabalho, utilizamos um objeto simulador não irradiado para mapear o campo magnético do tomógrafo e retiramos a influência da inhomogeneidade de campo magnético dos nossos resultados. Chamaremos de imagem de referência as IRMN com o mapeamento do campo magnético

A metodologia usada para a subtração das imagens de referência das imagens com a distribuição de dose é simples, uma vez que adquirimos todas as IRMN nas mesmas posições para todos os objetos simuladores. Implementamos uma função que carrega toda a seqüência de IRMN com os dados medidos e toda a seqüência com os dados de referência, em seguida, o programa realiza a razão entre todos os pixels de todas as IRMN entre as duas seqüências de IRMN e este resultado é usado para o cálculo dos valores de R2.

Como o valor de R2 é obtido pelo coeficiente angular da reta com o logaritmo natural dos valores de intensidade em função do TE, embora alteramos a escala dos valores de intensidade na normalização, obtemos com esta metodologia um mapa de R2 resultante apenas das modificações induzidas pela irradiação do dosímetro.

6.2.2 – Normalização dos valores de dose pelo valor do isocentro

As distribuições de R2 nas IRMN dos objetos simuladores foram obtidas com o programa desenvolvido e discutido no item 4.5. Para este teste, não foi realizada a calibração dos dosímetros, então optamos por utilizar sempre a distribuição de R2 normalizada pelo valor de R2 do isocentro de tratamento.

Embora o programa desenvolvido apresente diretamente as distribuições de dose normalizadas pela dose máxima, preferimos não usar estas distribuições, pois o ponto de dose máxima pode ser resultado de uma flutuação do tomógrafo de RMN e não necessariamente da dose depositada. E na comparação com as imagens de distribuição de dose de referência, a escolha do isocentro de tratamento para a normalização garante que as duas distribuições sejam normalizadas no mesmo ponto, além de permitir que uma média dos pontos ao redor do isocentro seja usada para normalização, o que diminui a possibilidade de erros.

Assim, para a análise das distribuições de dose deste trabalho utilizamos as distribuições de dose medidas com o dosímetro gel normalizadas pelo valor de R2 do isocentro e as distribuições de dose exportadas pelo TPS também normalizadas pelo valor de dose do isocentro. E consideramos como o valor do isocentro para a normalização o valor médio dos 9 pixels centrais ao redor do isocentro.

6.2.3 - Registro das IRMN

A comparação entre as distribuições de dose neste trabalho foi realizada pela sobreposição direta entre as isodoses e perfis de dose medidos com o gel e esperados pelo TPS e também pela análise gama. Para isso as duas imagens comparadas deveriam ter o mesmo tamanho em pixels e a mesma resolução em pixel/mm.

Uma nota importante aqui é que as imagens registradas variavam muito em tamanho e resolução, o que adicionou incertezas ao processo de registro. Para termos uma idéia, as IRMN com a distribuição de dose medida pelo dosímetro gel têm uma resolução muito maior que as imagens exportadas pelos TPSs, elas possuem 256x256 pixels e uma resolução de 1 pixel/mm. Enquanto que as imagens com distribuição de dose do teste de IMRT no AL exportadas pelo software *Pinnacle* têm 128x128 pixels e uma resolução de 0,3 pixel/mm e as imagens de distribuição de dose do teste de IMRT na tomoterapia exportadas pelo software *TomoTherapy Planning Station* têm 256x256 pixels com uma resolução de 0,65 pixel/mm.

O registro das imagens foi feito inicialmente pela correção de diferenças na rotação das imagens, para isso os marcadores fiduciais foram utilizados. Em seguida, utilizando as funções para registro de imagens do MatLab[®] através da seleção de pontos de referência nas duas imagens a serem registradas e pela posterior aplicação de uma transformada espacial para correção de diferenças na escala e novamente rotação as imagens finais registradas foram obtidas.

6.2.4 - Análise Gama

A análise Gama (Low *et al*, 1998) nos fornece uma avaliação quantitativa entre duas distribuições de dose e neste experimento ela foi calculada através do software DoseLab versão 4.0 (software criado por Nathan Childress e Isaac Rosen na Universidade do Texas - M. D. Anderson Cancer Center).

6.2.5 – Histogramas Dose Volume

Os histogramas dose volume (DVH – *Dose Volume Histogram*) sintetizam toda a informação 3D de um planejamento de radioterapia e por isso foram calculados.

Os histogramas apresentados como referentes ao TPS foram exportados diretamente pelo programa CERR com os dados de dose em valores absolutos e, para comparação com os dados medidos pelo gel foram apenas transformados em valores percentuais com a normalização pelo valor de dose do isocentro.

Já os histogramas apresentados como resultantes das medidas com o gel foram calculados pela obtenção voxel a voxel dos valores de R2 normalizados para o isocentro nas regiões delimitadas por cada estrutura. Em seguida, estes pontos são

agrupados de acordo com o valor de dose e o número de voxels com cada dose também é armazenado, dando a idéia do volume da estrutura que recebe a determinada dose, assim, obtemos um histograma diferencial. O DVH acumulativo apresentado foi calculado associando a cada valor de dose um volume igual à soma dos volumes que recebem a determinada dose e doses maiores que ela.

6.3 – Análise das Incertezas

Na dosimetria gel diversas fontes de incerteza devem ser consideradas, dentre elas podemos destacar: variações na saída do AL durante a irradiação, alterações na taxa de dose e na energia do feixe ao atravessar o objeto simulador, alterações na temperatura do objeto simulador durante a medida, variações no sinal da RMN em diferentes posições no objeto simulador preenchido com gel pela não uniformidade do campo magnético do tomógrafo. Além disso, quando a distribuição de dose medida com o gel é comparada com outros métodos, no nosso caso, com a distribuição de dose exportada pelo TPS, outras incertezas são introduzidas pelo processamento das imagens, como por exemplo, na subtração das imagens de referência com o mapeamento das inhomogeneidades de campo magnético, na normalização dos dados e no registro das imagens.

Em nossas medidas, a determinação da incerteza será feita seguindo o NIST Technical Note 1297 (Taylor e Kuyatt, 1994), que é baseado no Guia para expressão de incertezas em medidas da ISO (International Organization for Standardization), pelo cálculo da incerteza padrão combinada (u_C) entre as incertezas padrão dos tipos A (u_A) e B (u_B):

$$u_C = \sqrt{u_A^2 + u_B^2} \quad (6.1)$$

Sendo a incerteza padrão do tipo A aquela que pode ser determinada por análises estatísticas em uma série de observações e a incerteza padrão do B aquela determinada por outros meios que não por análises estatísticas em uma série de observações.

É sempre conveniente considerarmos a incerteza expandida (U_{exp}) em que a incerteza é expressa em termos de um fator de cobertura (k), para k igual a 2 ou 3 temos respectivamente limites de confiança de 95% e 99% respectivamente:

$$U_{\text{exp}} = k \cdot u_C \quad (6.2)$$

6.3.1 – Avaliação da incerteza padrão do tipo A

A incerteza padrão do tipo A foi considerada como sendo o desvio padrão do valor médio na região irradiada homogeneamente com a dose do alvo do tratamento. Para isso, obtivemos o desvio padrão do valor médio de R2 para os voxels que compõem o PTV.

6.3.2 – Avaliação da incerteza padrão do tipo B

Em nossos experimentos, por falta de dados concretos e validados estatisticamente, iremos simplificar a análise usando a aproximação de que a incerteza do tipo B pode ser descrita por uma densidade de probabilidade retangular, ou seja, existe a mesma probabilidade de se encontrar u_B dentro do limite M_+ e M_- e assim, seu valor é dado por:

$$u_B = \frac{M}{\sqrt{3}} \quad (6.3)$$

A avaliação da incerteza padrão do tipo B não segue regras rígidas e depende muito da experiência do avaliador. Uma preocupação que tivemos aqui foi a de superestimar as incertezas do tipo B para avaliarmos a pior situação.

CAPÍTULO 7 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

PARTE 1

Caracterização Dosimétrica do Gel MAGIC com Formaldeído

7.1 – Medida da PDP

As IRMN (figura 7.1-a) adquiridas foram usadas para a confecção dos mapas de R2 (figura 7.1-b). Os valores de PDP foram calculados através de uma média entre os 10 pixels centrais no mapa de R2 do tubo de calibração, normalizados pelo valor médio máximo. A curva de PDP foi montada em função da profundidade e comparada com os valores tabelados para a PDP do campo 10x10cm² (figura 7.1-c). Os valores tabelados são os valores usados nos cálculos físicos de todos os procedimentos realizados no AL utilizado, que são resultados das medidas da dosimetria clínica do AL com uma CI.

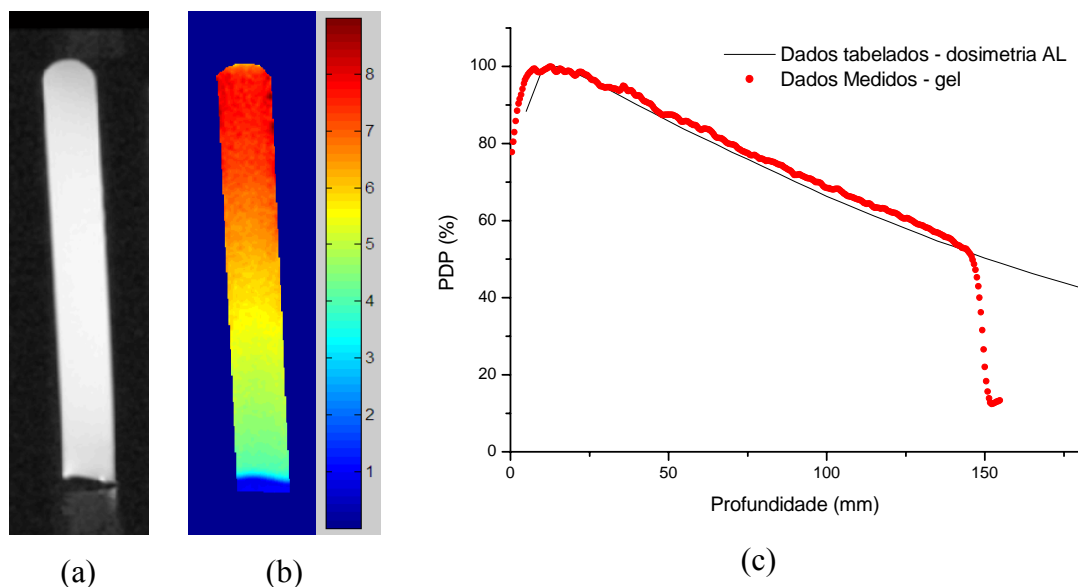


Figura 7.1 – Resultados obtidos com a medida de PDP em tubo de ensaio com feixe de 6MV. (a) IRMN adquirida. (b) Distribuição de R2 calculada com a escala de cores correspondendo aos valores de R2 calculados. (c) Curva de PDP medida com o gel e comparada com os valores tabelados de dosimetrias realizadas no AL usado na irradiação para o mesmo tamanho de campo, a curva montada com os dados do gel alcança até a profundidade de 150mm por limitação no tamanho do tubo de ensaio e da rolha que o vedou.

A curva de PDP (figura 7.1-c) apresenta um pequeno ruído nos dados medidos com o gel, o que é uma característica desta técnica dosimétrica. Além disso, um patamar de alta dose é verificado no início da curva (aproximadamente entre as profundidades de 5 a 20mm), o que dificulta a determinação do ponto de dose máxima, fazendo com que os dados pudessem ser normalizados em uma série de profundidades no início da curva, isto justifica as pequenas diferenças presentes entre os dados medidos e os tabelados nesta região. Embora estes pequenos problemas estejam presentes nesta medida, verificamos que uma boa semelhança entre os dados medidos e os dados esperados foi encontrada.

Uma simulação de Monte Carlo (Venning *et al*, 2005a) mostrou que a resposta do gel MAGIC é semelhante à resposta da água, mas à medida que a profundidade em água aumenta, podem ocorrer divergências de até 3,5%, isto pode justificar a pequena diferença encontrada na figura 7.1 entre os dados medidos para o gel MAGIC com formaldeído e os dados tabelados com o aumento da profundidade.

Já para o gel BANG, uma boa semelhança foi encontrada na literatura entre a medida do gel e a medida de outros dosímetros, como um diodo em um tanque de água (Maryanski *et al*, 1994), como uma CI (Low *et al*, 2000) e como uma CI e um detector de diamante (De Deene *et al*, 1998a).

7.2 – Avaliação da sensibilidade e linearidade de resposta do dosímetro gel

Os resultados para os valores de R2 medidos em função da dose são apresentados na figura 7.2, podemos perceber um aumento no valor de R2 proporcional à dose para valores de dose baixos e uma tendência à saturação para valores altos de dose. Foram feitos 3 ajustes para as curvas correspondentes aos pontos experimentais. O primeiro deles foi um ajuste linear (curva verde) apenas feito para mostrar a tendência de saturação da resposta do dosímetro. O segundo e o terceiro são ajustes polinomiais de ordem 2 (curva vermelha) e 3 (curva preta) respectivamente, ambos ajustam muito bem os dados experimentais, mas o coeficiente de correlação para a curva polinomial de ordem 3 é melhor.

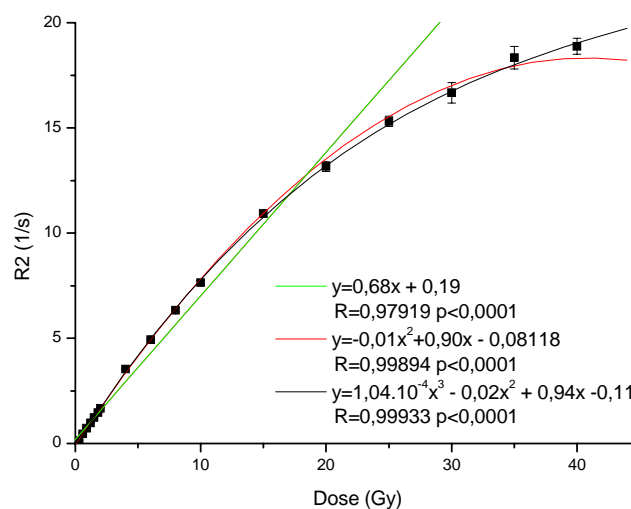


Figura 7.2 – R2 versus dose para o gel MAGIC com formaldeído. Nesta figura são apresentados 3 ajustes para os pontos, um ajuste linear (curva verde), um ajuste polinomial de ordem 2 (curva vermelha) e um ajuste polinomial de ordem 3 (curva preta), os coeficientes de correlação para cada ajuste também são apresentados na figura.

A não linearidade de resposta até altas doses é uma propriedade comum aos géis poliméricos desenvolvidos até hoje (Maryanski *et al*, 1994; De Deene *et al*, 2006a, De Deene *et al*, 2007, Papadakis *et al*, 2007) e está relacionada à mudança na reatividade dos agregados poliméricos durante a irradiação. Quando os géis recebem maior dose, a concentração de polímeros ou de polímeros radicais é maior e a propagação da reação de polimerização diminui devido ao encapsulamento dos sítios reativos que dificulta a penetração dos monômeros nestas moléculas.

Esta característica não limita a utilização do dosímetro apenas exige que um adequado ajuste de curva seja aplicado aos dados experimentais para que a determinação de altas doses desconhecidas seja feita corretamente. Para facilitar a utilização do dosímetro, podemos determinar uma faixa de dose com resposta linear. No caso do gel MAGIC com formaldeído, podemos considerar uma resposta linear até a dose de 15Gy (figura 7.3-a), que implica em um desvio menor que 10% para o valor de R2 em 15Gy.

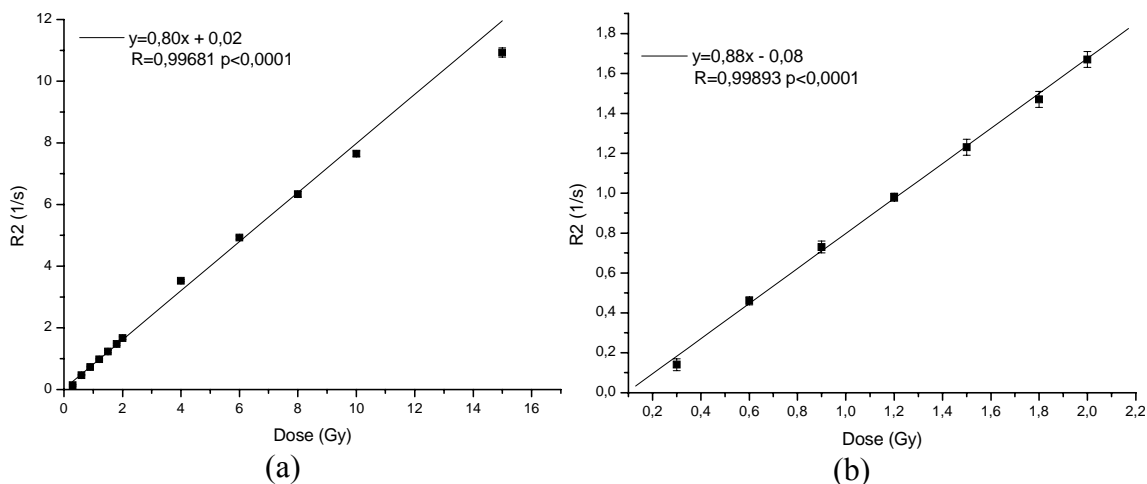


Figura 7.3 – (a) R2 versus dose na faixa de resposta linear (0 - 15Gy) do dosímetro MAGIC com formaldeído. (b) Ajuste linear dos valores de R2 para doses entre 0 e 2Gy.

As figuras 7.2 e 7.3-a apresentam vários pontos de R2 para doses entre 0 e 2Gy para avaliarmos o comportamento da resposta R2 do dosímetro nesta faixa de dose, uma vez que De Deene afirmou que o comportamento da curva não é linear nesta região (De Deene *et al*, 2000a; De Deene *et al*, 2006a). Ele mostrou que as curvas de calibração devem ser ajustadas por uma função bi-exponencial ao invés de uma reta devido à presença de inibidores químicos da polimerização, como, por exemplo, o oxigênio, que influenciam a resposta do dosímetro especialmente para baixas doses. No caso do gel MAGIC com formaldeído isto não acontece, temos um comportamento linear para resposta do dosímetro nesta faixa de dose (figura 7.3 – b) e podemos ajustar os dados por uma reta, o que comprova que o formaldeído não prejudicou o mecanismo de captura do oxigênio pelo gel MAGIC.

7.3 – Estabilidade temporal do dosímetro

A figura 7.4 apresenta as curvas de dose resposta para as 4 semanas em que a resposta do dosímetro MAGIC com formaldeído foi analisado. Podemos perceber que a curva correspondente a semana 1 é a que possui a menor inclinação, mas se lembrarmos que estes dados correspondem às imagens adquiridas logo após a irradiação do dosímetro, podemos associar esta menor sensibilidade à reação de polimerização que não havia se completado até a aquisição destas imagens. Já as

curvas para as semanas 2, 3 e 4, praticamente se sobrepõem, o que indica uma boa conservação da resposta do dosímetro com o passar do tempo após o término das reações de polimerização.

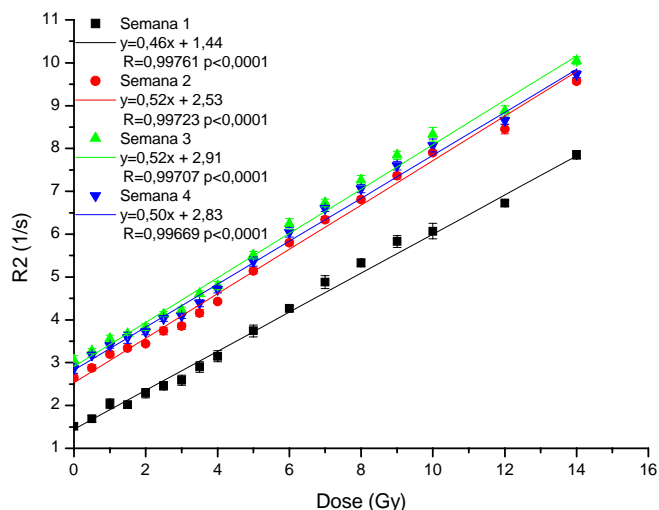


Figura 7.4 – Dose versus R2 para o mesmo conjunto de géis com imagens adquiridas em 4 semanas consecutivas.

A figura 7.5 apresenta a variação dos coeficientes angulares e lineares em função do tempo após a irradiação. Analisando a figura 7.5–a, verificamos claramente o aumento da sensibilidade da primeira para as próximas semanas e notamos uma tendência a estabilidade do coeficiente angular após a segunda semana. No entanto, esta tendência é contrária ao que De Deene (De Deene *et al*, 2002c) mostrou para o gel MAGIC, que apresentou uma diminuição na sensibilidade em função do tempo após a irradiação. Isso pode nos indicar que a adição de formaldeído alterou de alguma forma o mecanismo de polimerização do gel MAGIC.

Analisando a figura 7.5 - b, podemos verificar que o coeficiente linear das curvas de dose-resposta apresenta um comportamento crescente com o tempo após a irradiação e notamos também uma tendência a estabilidade, mas que acontece a partir da terceira semana, isto está de acordo com o que foi encontrado por De Deene em seus estudos não só para o gel MAGIC, mas também para géis do tipo PAG (De Deene *et al*, 2000a, De Deene *et al*, 2002c). O coeficiente linear tem seu valor alterado com o passar do tempo pelo processo transformação sol - gel da gelatina que demora semanas para se completar (De Deene *et al*, 2000a).

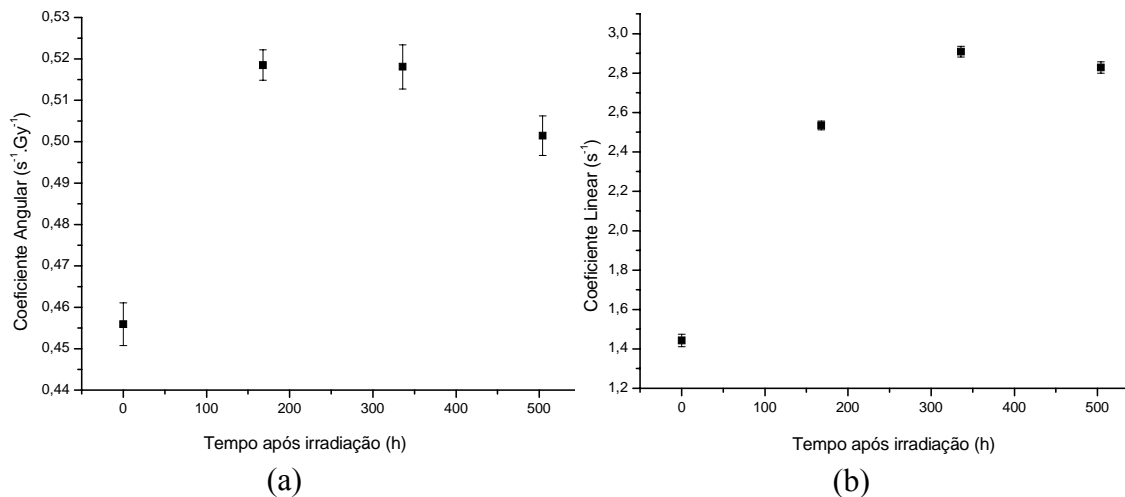


Figura 7.5 – Coeficiente angular (a) e coeficiente linear (b) da curva de dose resposta em função do tempo após a irradiação.

É importante ressaltar que os resultados deste estudo não significam que devemos esperar duas ou três semanas para a aquisição das imagens, para isso, um estudo mais detalhado com aquisições de imagens em intervalos menores de tempo seria necessário. O resultado importante para nós com este teste é que, assim como nos outros géis poliméricos apresentados na literatura, não podemos adquirir as IRMN logo após a irradiação dos dosímetros, pois a resposta ainda está sujeita a alterações pela reação de polimerização e pela transformação sol-gel da gelatina que ainda acontecem. Com base em nossos resultados e nos trabalhos que apresentam aquisições de imagens em intervalos menores de tempo, padronizamos em nosso estudo o tempo mínimo de 24 horas após a irradiação para a aquisição de imagens em todas nossas medidas.

7.4 – Dependência Energética

7.4.1- Dependência Energética para feixes de alta energia

Neste experimento verificamos que o gel MAGIC com formaldeído apresenta dependência com a energia do feixe de irradiação (figura 7.6). Se tivermos como base a resposta para a energia do feixe de Co-60 (1,25MeV), verificamos uma pequena queda na sensibilidade em 6MV (6,3%) e uma queda mais acentuada quando usamos

feixes de 10MV (20,2%), ou seja, a sensibilidade do dosímetro diminui com o aumento da energia.

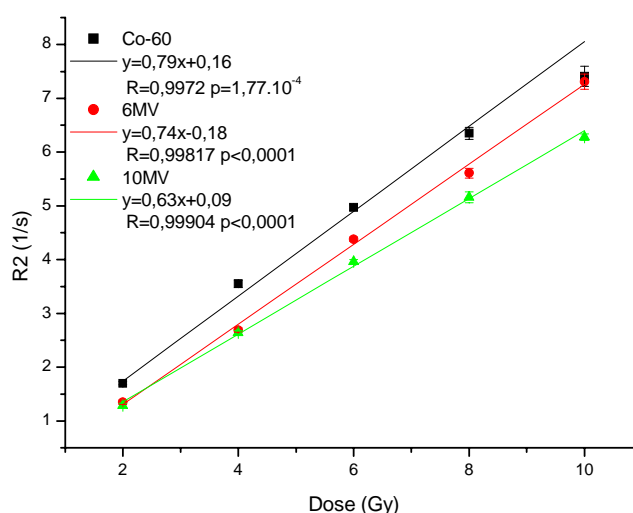


Figura 7.6 – Dependência energética para o gel MAGIC com formaldeído para feixes de Co-60 (1,25MeV), 6MV (energia efetiva de 2,0MeV) e 10MV (energia efetiva de 3,3MeV).

Para os géis do tipo PAG, De Deene (De Deene *et al*, 2001) não encontrou variação na resposta do dosímetro gel entre feixes de ^{192}Ir com alta taxa de dose e um feixe de 6MV. Já para géis do tipo BANG-2 uma tendência semelhante de diminuição da sensibilidade com o aumento da energia foi encontrada para feixes de 4, 6 e 18MV (Novotny *et al*, 2001). Para géis do tipo nMAG com os quais é importante uma comparação direta dos nossos resultados, De Deene (De Deene *et al*, 2006a) encontrou um pequeno aumento na sensibilidade do dosímetro variando a energia de 6 a 25MV, o que é contrário aos nossos resultados, indicando mais uma vez que a presença de formaldeído pode ter alterado o mecanismo de resposta do dosímetro.

7.4.2- Dependência Energética para feixes de baixa energia

Neste experimento a análise dos resultados teve que ser feita de maneira diferente, pois para os feixes de baixa energia a dose decai bastante na espessura do tubo de calibração e a análise do valor médio de R2 no interior do tubo de calibração e o seu desvio padrão não fornecem a curva de dose resposta adequada. Sendo assim, para obtermos nossas curvas de dose resposta, analisamos o valor máximo de R2

dentro do tubo de calibração e apresentamos com resultado de R2 a média entre os valores máximos de R2 nas diversas imagens adquiridas para o mesmo tubo de calibração com seu respectivo desvio padrão.

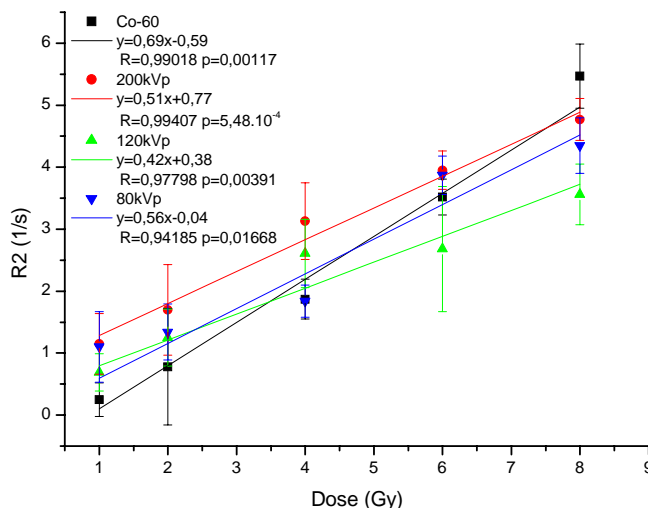


Figura 7.7 – Dependência energética do gel MAGIC com formaldeído para o feixe de Co-60 (1,25MeV) e raios-X de 80, 120 e 200kVp.

Neste experimento, verificamos novamente uma variação na resposta do dosímetro para os diferentes feixes de baixa energia usados (figura 7.7). Novamente tomando como base o feixe de Co-60, verificamos que todas as outras energias estudadas apresentam uma redução na sensibilidade que equivalem a 26,1% para 200kVp; 39,1% para 120kVp e 18,8% para 80kVp. Diferentemente do que acontece para altas energias, não temos um comportamento crescente ou decrescente de sensibilidade para o aumento na energia.

Pantelis estudou a variação de resposta de diversos géis poliméricos, inclusive do gel MAGIC, em baixas energias e comprovou que os géis são equivalentes à água para feixes com energia de 60kVp a até 10MV (Pantelis *et al*, 2004), resultado contrário ao que obtivemos aqui.

A tabela 7.1 sintetiza os resultados de dependência energética para o gel MAGIC com formaldeído e possibilita a comparação da sensibilidade das curvas de dose resposta do dosímetro nas diferentes energias, tanto altas como baixas, pela comparação da sensibilidade relativa para a energia do Co-60. Na figura 7.8-a podemos avaliar a variação da sensibilidade em função de todas as energias de feixe avaliadas neste estudo. Verificamos uma grande alteração na sensibilidade do

dosímetro para uma pequena faixa de energia (80kVp a 1,25MeV) quando estamos analisando feixes de energia mais baixa, já para os feixes de alta energia, a diferença na sensibilidade existe, mas a sua variação é bem menos acentuada em função da grande variação de energia do feixe (1,25MeV a 10MV).

Tabela 7.1 – Resultados da sensibilidade do gel MAGIC com formaldeído em função da energia para o experimento em altas energias e para baixas energias. Os erros apresentados correspondem aos erros da determinação do coeficiente linear no ajuste das curvas de calibração. São apresentadas também as sensibilidade relativa ao feixe de Cobalto-60 para todas as energias estudadas.

Energia	Alta Energia		Baixa Energia		Sensibilidade relativa ao Co-60 (%)
	Sensibilidade (s ⁻¹ .Gy ⁻¹)	Erro (s ⁻¹ .Gy ⁻¹)	Sensibilidade (s ⁻¹ .Gy ⁻¹)	Erro (s ⁻¹ .Gy ⁻¹)	
80kVp	-	-	0,56	0,08	81,2
120kVp	-	-	0,42	0,08	60,9
200kVp	-	-	0,51	0,08	73,9
1,25MeV	0,79	0,01	0,69	0,06	100,0
6MV	0,74	0,01	-	-	93,7
10MV	0,63	0,01	-	-	91,3

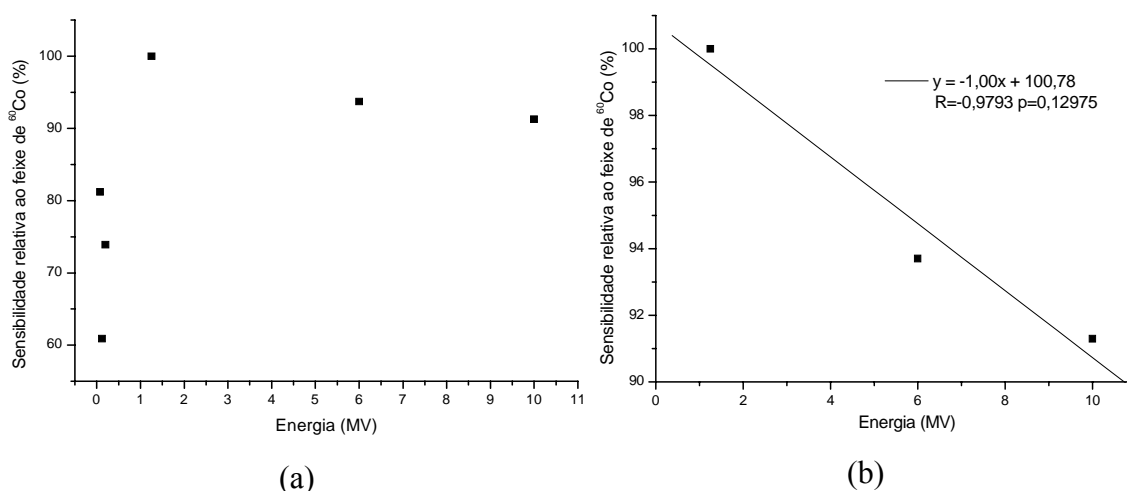


Figura 7.8 – (a) Variação da sensibilidade do gel MAGIC com formaldeído em função de todas as energias de feixe avaliadas neste estudo (80, 120 e 200kVp; 1,25MeV; 6 e 10MV). Este gráfico só pode ser feito pela normalização das sensibilidades para a sensibilidade do dosímetro no feixe de Cobalto-60, única energia

comum nos dois testes para alta e baixa energia. (b) Ênfase na variação da sensibilidade do gel MAGIC para alta energia, com um ajuste linear dos dados.

A dependência energética encontrada para o gel MAGIC com formaldeído é um problema para a dosimetria quando um objeto simulador é irradiado com um feixe e calibrado por um gel irradiado em outro feixe de energia diferente, isto já foi feito na literatura em experimentos principalmente de braquiterapia e podem levar a erros (De Deene *et al*, 2001, Gifford *et al*, 2005). A calibração direta da amostra de gel usada em qualquer medida com o mesmo feixe em que o objeto simulador é irradiado é uma saída para evitar problemas devido à dependência energética.

Outro problema relacionado à dependência energética poderia ser o endurecimento do feixe ao penetrar no material irradiado ou ao atravessar um filtro em cunha, em que o dosímetro responderia diferentemente do esperado na calibração pela mudança da composição espectral do feixe. Este efeito é mais pronunciado para feixes de menor energia e devem ser levados em conta nas medidas, principalmente pela grande variação na sensibilidade do dosímetro nesta faixa de energia (figura 7.8-a).

Para termos uma idéia da influência da dependência energética do nosso gel em feixes de alta energia, podemos analisar o caso da utilização de um filtro em cunha de 45°, que provoca um aumento de 30% na energia média no eixo central de um feixe de 6MV (Shih *et al*, 2001), se analisarmos os nossos dados na figura 7.8-b, teremos uma alteração menor que 1% na sensibilidade do nosso dosímetro, o que indica o que a dependência energética para feixes de alta energia do gel MAGIC com formaldeído é da mesma ordem dos outros erros experimentais.

7.5 – Dependência com a taxa de dose

Para eliminarmos erros nas medidas com o gel pela variação na taxa de dose fornecida pelo AL, inicialmente checamos a constância do feixe do AL com a variação na taxa de dose. Na tabela 7.2, temos os resultados das medidas com a CI para as taxas de dose que o AL fornece (de 100 a 600cGy/min). O valor médio de leitura com a CI para as medidas em todas as taxas de dose é de 12,214nC e assim, a maior variação na resposta ocorreu para a taxa de dose de 100cGy/min (12,295nC) e

corresponde a 0,66%, valor inferior ao limite de 1% estabelecido pelas normas internacionais (TEC DOC 1151), assim, qualquer variação na resposta do dosímetro gel será devida apenas ao dosímetro e não ao AL.

Tabela 7.2 – Resultado médio em nC de 3 medidas com a CI para 100UM variando a taxa de dose no AL (CLINAC 600C/D).

Taxa de Dose (cGy/min)	Média das Leituras com a CI (nC)
100	12,295
200	12,220
300	12,210
400	12,200
500	12,180
600	12,180

Nas medidas realizadas com o dosímetro MAGIC gel com formaldeído, foi verificado uma dependência da resposta em R2 do dosímetro com a taxa de dose utilizada na irradiação (figura 7.9-a). Como a faixa de taxas de doses estudada aqui foi muito ampla, convém enfatizarmos a região de interesse clínico entre 100 e 600cGy/min (figura 7.9-b) que apresenta uma menor dependência no valor de R2 com as taxas de dose utilizadas, o que pode ser comprovado pela menor inclinação da reta ajustada para os dados da figuras 7.9-b.

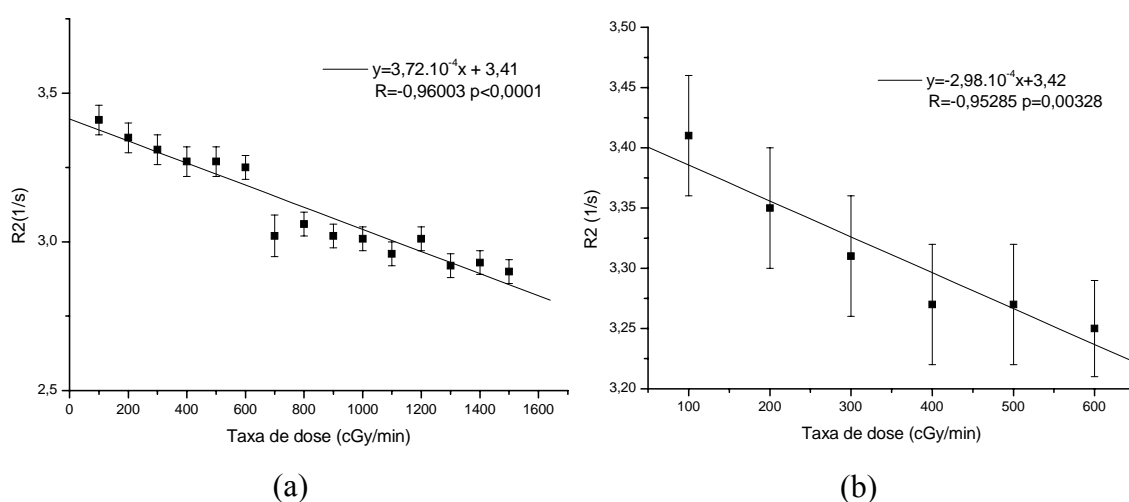


Figura 7.9 – Valores de R2 para os tubos de calibração preenchidos com gel MAGIC com formaldeído e irradiados com 2Gy em diferentes taxas de dose, de 100 a 1500cGy/min (a) e de 100 a 600cGy/min (b).

Para termos uma idéia da influência desta dependência com a taxa de dose em experimentos com o dosímetro gel, podemos analisar duas situações clínicas comuns em que a taxa de dose utilizada é de 400cGy/min no isocentro (a 100cm da fonte) e que um tamanho extremo de objeto simulador com 20cm de diâmetro será irradiado, este tamanho de objeto simulador está no limite para a leitura da dose usando IRMN adquirida com a bobina de cabeça, por ser maior que a região de homogeneidade de campo magnético em seu interior. Na primeira delas, se posicionarmos o objeto simulador com um SSD de 100cm na face anterior, teremos na parede oposta, a 20cm de distância, uma taxa de dose de 278cGy/min, o que corresponde a uma variação de 1% na resposta em R2 do dosímetro. Já na segunda, se posicionarmos o objeto simulador com o isocentro na metade do seu diâmetro, a 10cm de profundidade, teremos na superfície anterior do objeto simulador uma taxa de dose de 494cGy/min, enquanto que na superfície posterior teremos 331cGy/min, o que corresponde respectivamente a 0,8 e 0,6% de desvio na resposta em R2 do dosímetro.

Como pudemos ver nos exemplos acima, a variação na resposta do dosímetro devido à variação na taxa de dose é muito pequena na faixa de taxa de dose de interesse clínico e não compromete a utilização do dosímetro MAGIC gel com formaldeído em medidas tridimensionais de distribuição de dose.

De Deene (De Deene *et al*, 2006a) em seu estudo comparativo entre os dosímetros gel PAG, nMAG e nPAG, mostrou que o dosímetro nMAG é o que apresenta a maior dependência com a taxa de dose. Seus resultados foram obtidos para uma faixa de taxas de doses pequena, sendo o valor máximo estudado de 400cGy/min e embora nenhuma curva com o ajuste dos resultados tenha sido feita, o que impossibilita uma análise quantitativa dos resultados, podemos observar uma grande variação na resposta do dosímetro nas taxas de dose pequenas, entre 25 e 200cGy/min, e acima disso, entre 200 e 400cGy/min, uma tendência a estabilização da resposta é observada, o que indica que o dosímetro pode ser utilizado para medidas de distribuição de dose nesta faixa de taxas de dose.

Outro estudo realizado com os géis BANG-2, não encontrou uma influência significativa da taxa de dose na resposta do dosímetro (Novotny *et al*, 2001), mas, por se tratar de um tipo diferente de dosímetro gel, não podemos fazer uma comparação direta com os nossos resultados.

A influência da taxa de dose na resposta dos dosímetros gel pode ser justificada pelo mecanismo de polimerização de cada dosímetro, como os processos

de inicialização e propagação da polimerização são semelhantes nos dosímetros, o processo de terminação predominante em cada sistema é o fator que determina a dependência com a taxa de dose. No gel MAGIC, o mecanismo principal de terminação é a combinação, enquanto que no gel PAG a transferência do radical para gelatina é o principal mecanismo de terminação (Karlsson *et al*, 2007).

A taxa de dose está diretamente relacionada à taxa de criação de radicais, quanto maior a taxa de dose, maior a concentração de radicais criados, o que influencia diretamente a taxa de polimerização. As reações de propagação da polimerização e a terminação pela transferência do radical à outra molécula envolvem apenas um radical polimérico e por isso são proporcionais à concentração de radicais. Já as reações de terminação por combinação ou desproporcionamento envolvem dois radicais e, portanto, são proporcionais ao quadrado da concentração de radicais. Quando a concentração de radicais presentes no gel é dobrada, as taxas de propagação e terminação por transferência do radical a outras moléculas são aumentadas por um fator 2, enquanto que as taxas de terminação por combinação ou desproporcionamento são aumentadas por um fator 4. O gel MAGIC apresenta uma maior variação na sua resposta pela variação da taxa de dose por ter o mecanismo de combinação como processo de terminação dominante.

7.6 – Avaliação da integração de dose usando feixes seqüenciais

A resposta do gel MAGIC com formaldeído também é dependente do esquema de fracionamento utilizado (figura 7.10). Esta tendência é semelhante a que foi encontrada por Karlsson para o gel nMAG (Karlsson *et al*, 2007).

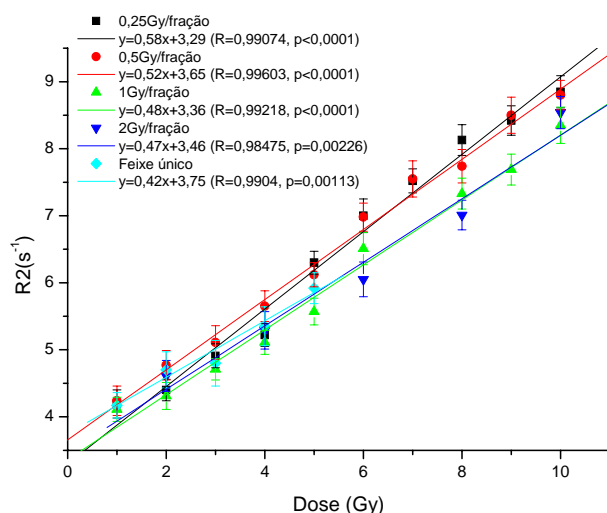


Figura 7.10 – Curvas de dose-resposta para o gel MAGIC com formaldeído irradiado com doses de até 10Gy com diferentes esquemas de fracionamento (0,25; 0,5; 1 e 2 Gy/fração) e com todas as doses entregues por um feixe único.

Podemos observar que a sensibilidade das curvas de dose resposta diminui com o aumento da dose por fração e na figura 7.11, verificamos que esta tendência tem um decaimento exponencial. O trabalho de Karlsson apresenta este mesmo resultado para o gel MAGIC, no entanto se observarmos a variação nos valores de inclinação entre o esquema com 0,25Gy/fração e o esquema com 2Gy/fração para os dois géis, aproximadamente 21% para o gel MAGIC com formaldeído e 46% para o gel MAGIC, verificamos que a nossa nova formulação apresenta uma variação bem menor em sua resposta com a variação no esquema de fracionamento.

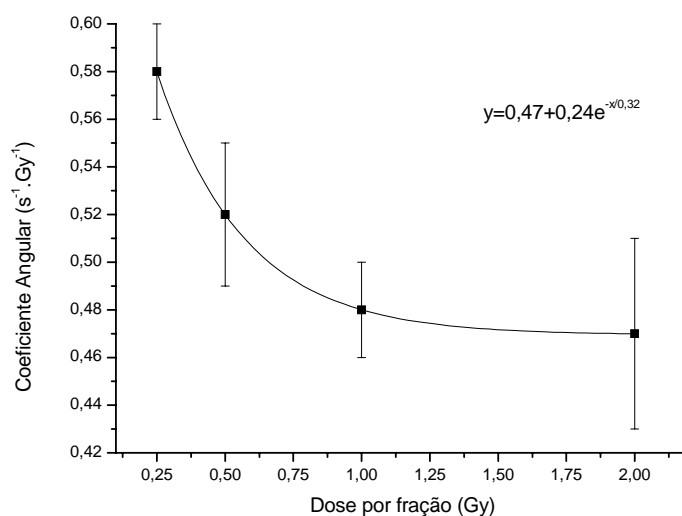


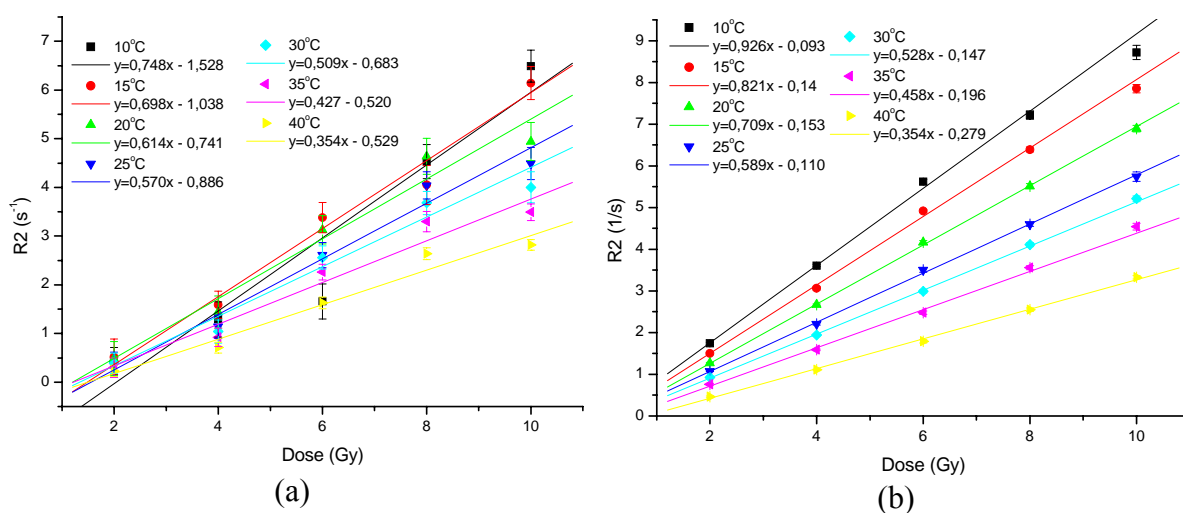
Figura 7.11 – Dependência da sensibilidade (coeficiente angular da curva de calibração) em função da dose por fração para o gel MAGIC com formaldeído.

A dependência com o esquema de fracionamento apresentada pelo gel MAGIC com formaldeído deve ter origem semelhante à dependência com a taxa de dose também apresentada por este tipo de dosímetro, embora aconteça em uma escala temporal diferente.

No gel MAGIC, quando os radicais são produzidos por uma fração de dose pequena seguido por um período sem irradiação, temos um período inicial de alta concentração de radicais no gel e rápida taxa de terminação por combinação ou desproporcionamento. Conforme a concentração de radicais diminui entre os pulsos de radiação a taxa de terminação diminui. Isso indica que se a mesma dose total for entregue usando pequenas frações de dose, o mesmo número de radicais é produzido pela radiólise da água, mas a taxa de terminação por combinação ou desproporcionamento é menor do que quando a dose é entregue de uma só vez. Assim, menos polímeros são formados quando a dose é aplicada por um feixe único.

7.7 - Influência da temperatura de aquisição das IRMN na resposta do gel

A figura 7.12 apresenta as várias curvas de calibração adquiridas variando a temperatura de aquisição das IRMN para o gel MAGIC e para as formulações do gel MAGIC com formaldeído testadas. Podemos observar que tanto o gel MAGIC como o gel MAGIC com formaldeído apresentam dependência com a temperatura de aquisição de imagens no tomógrafo de RMN.



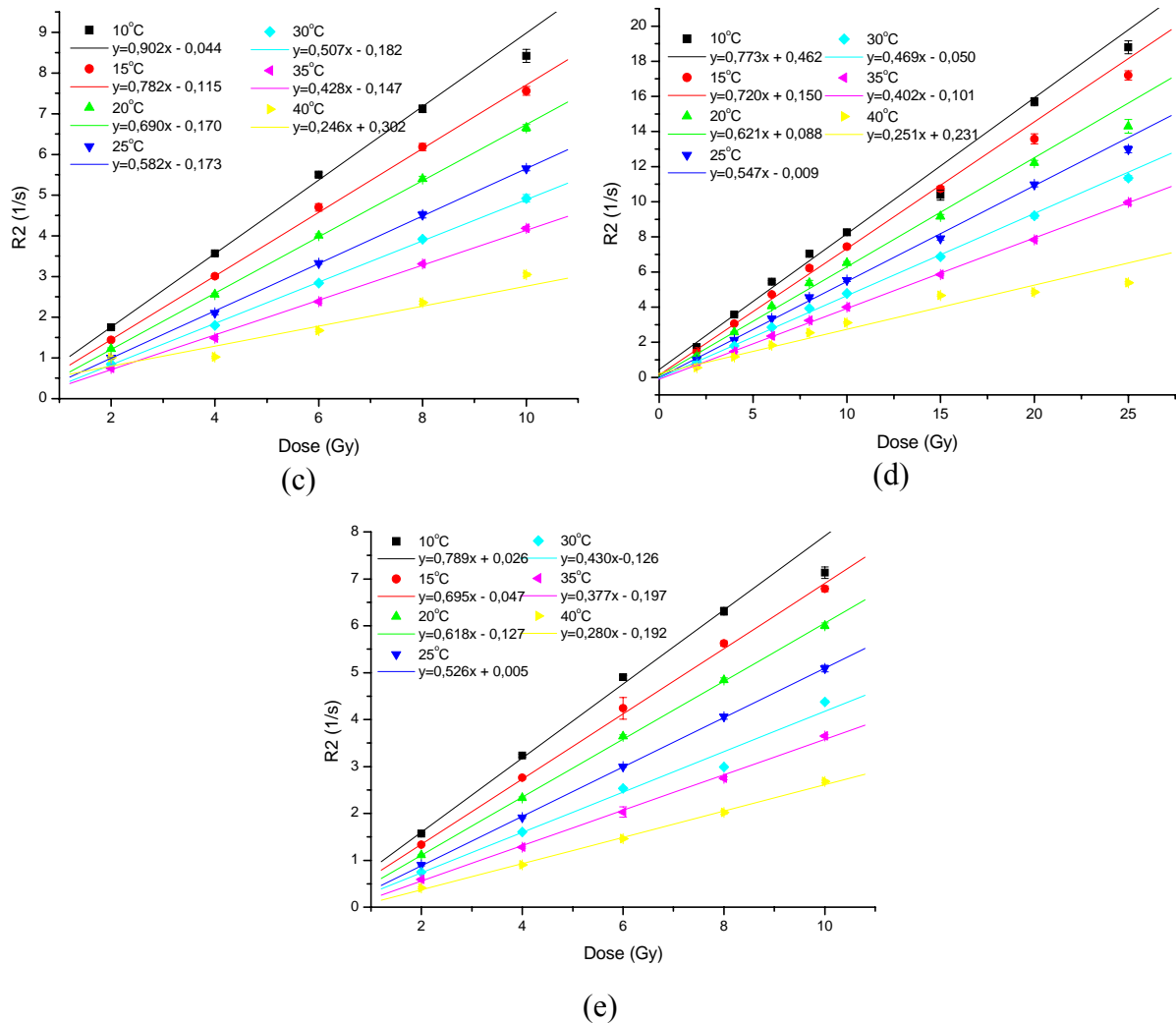


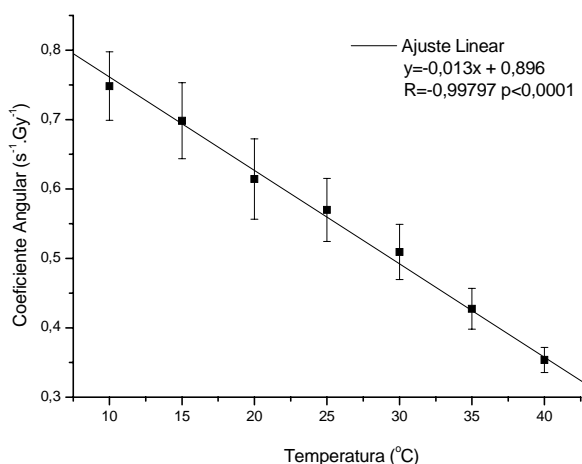
Figura 7.12- Curvas de calibração (R2 versus dose) adquiridas variando a temperatura de aquisição das IRMN para o gel MAGIC (a) e algumas variações do gel MAGIC com formaldeído contendo a seguintes porcentagens em massa de formaldeído: 3,3% (b), 4,4% (c), 5,5% (d) e 7,7% (e).

A dependência da resposta do gel com a temperatura de aquisição de imagem no tomógrafo de RMN foi relatada pela primeira vez em 1997, por Maryanski (Maryanski *et al*, 1997).

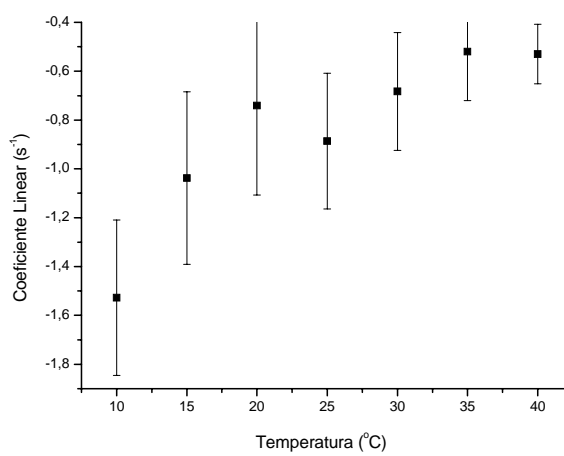
Em 1998, De Deene (De Deene *et al*, 1998a) mostrou que tanto o coeficiente angular como o coeficiente linear da curva de calibração do gel BANG apresentam uma dependência linear com temperatura em doses de até 10Gy. Já em 2006, ele apresentou um novo estudo comparativo entre o gel PAG, o gel normóxico a base de ácido metacrílico (nMAG) e o gel PAG normóxico (nPAG) confirmando a relação linear apresentada em seu estudo anterior para o gel PAG e nPAG, mas mostrando

que para o gel nMAG embora o coeficiente angular das suas curvas de calibração mantenha a relação linear com a temperatura, o coeficiente linear não apresenta a mesma linearidade com a temperatura (De Deene *et al*, 2006a).

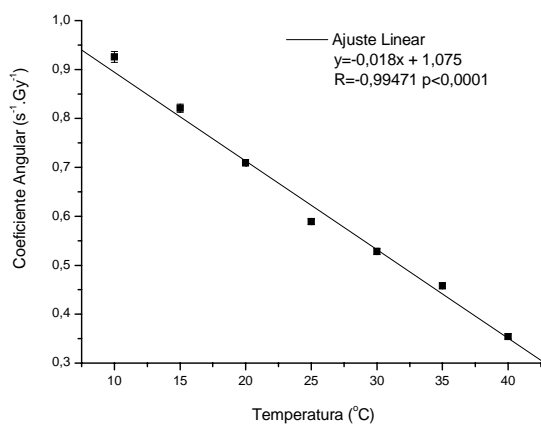
Para podermos comparar o resultado do nosso gel com formaldeído com o resultado apresentado na literatura, montamos as curvas com os coeficientes angulares e lineares das curvas de calibração em função da temperatura (figura 7.13) e verificamos uma dependência linear apenas nos coeficientes angulares, confirmando o esperado para os géis do tipo nMAG, independentemente da presença do formaldeído.



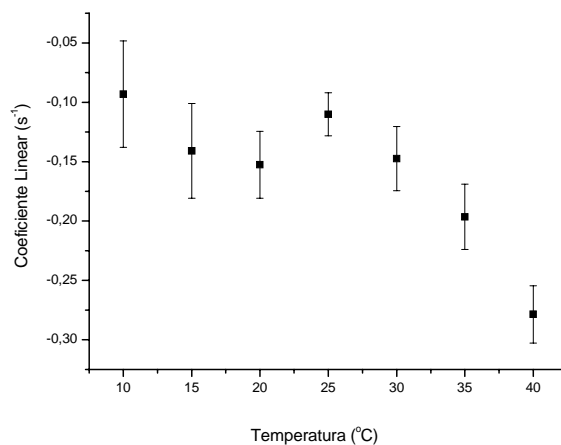
(a)



(b)



(c)



(d)

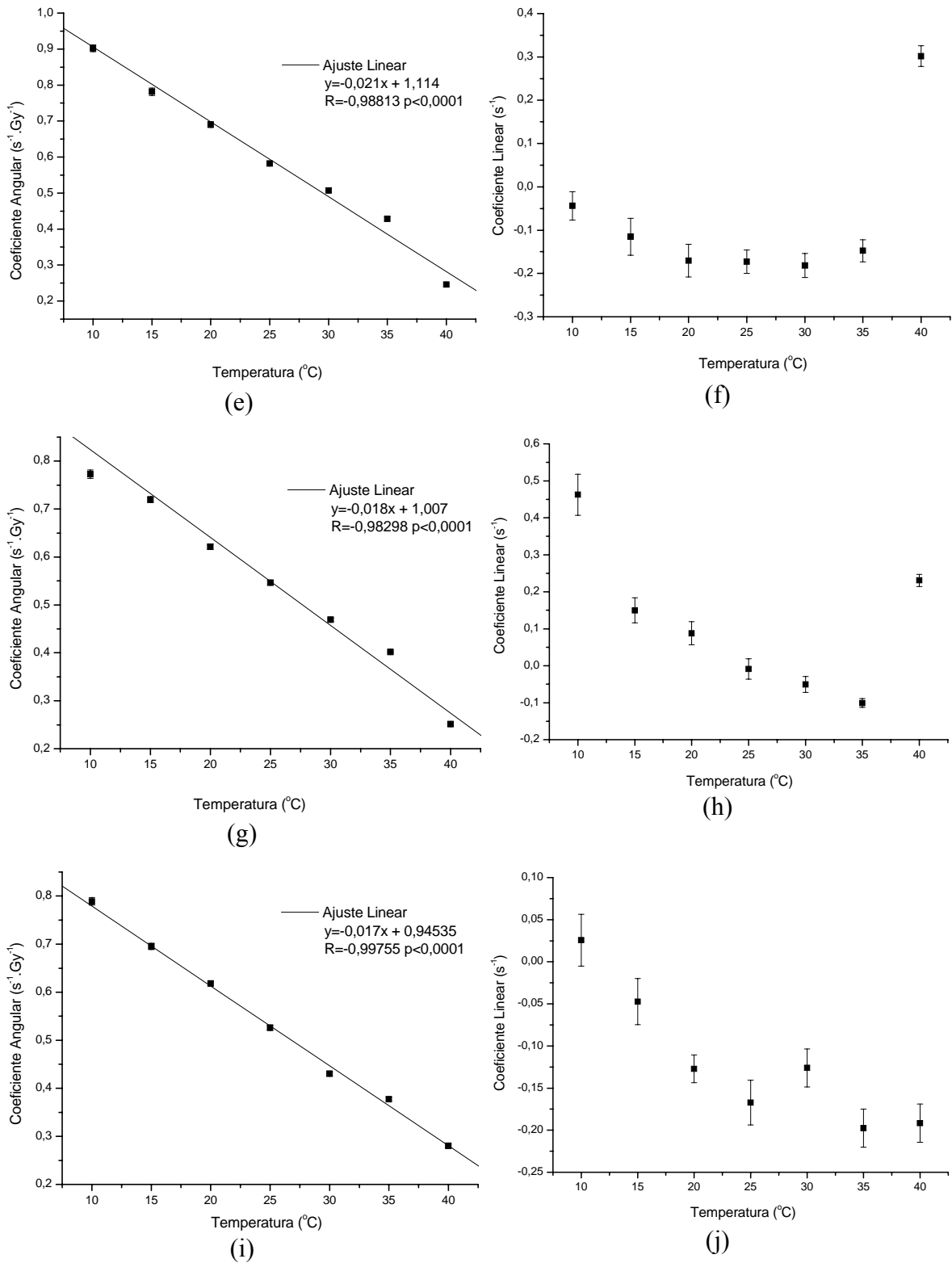


Figura 7.13 – Relação entre o coeficiente angular e linear das curvas de calibração da figura 7.10 e a temperatura para o gel MAGIC (curvas a, b) e as várias formulações de gel MAGIC com as seguintes concentrações em massa de formaldeído: 3,3% (curvas c, d); 4,4% (curvas e, f); 5,5% (curvas g, h) e 7,7% (curvas i, j).

Em 2001 Spevacek (Spevacek *et al*, 2001) criou um modelo físico-matemático capaz de corrigir a resposta do dosímetro para diferentes temperaturas. Seu modelo considera que a taxa de relaxação $R2$ resulta do sinal de três diferentes tipos de moléculas de água: (a) as moléculas ligadas a polímeros, (b) as moléculas ligadas à gelatina e (c) as moléculas livres:

$$R2 = R2_a + R2_b + R2_c \quad (7.1)$$

sendo que $R2_a$, $R2_b$ e $R2_c$ são as taxas de relaxação dos prótons ligados aos polímeros, dos prótons ligados à gelatina e dos prótons livres, respectivamente. No entanto, ele simplifica este cenário subtraindo a contribuição dos termos de $R2$ do dosímetro não irradiados que correspondem à contribuição dos prótons livres ($R2_c$) e dos prótons ligados à gelatina ($R2_b$), já que na faixa de dose usada em dosimetria gel a estrutura das moléculas de gelatina não se altera.

Após uma série de considerações e análises, o modelo apresenta que $R2_a$ pode ser expressa como sendo proporcional à uma função $f(T)$ de dependência com a temperatura (que é igual para todas as doses) e à uma função $g(D)$ de dependência com a dose (que é igual para todas as temperaturas):

$$R2_a(D, T) = Qf(T)g(D) \quad (7.2)$$

A função dependência com a temperatura apresenta um comportamento exponencial e pode ser expressa por:

$$f(T) \approx \exp(E_a / RT) \quad (7.3)$$

sendo E_a a energia de ativação do processo, R a constante universal dos gases ($8,31\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) e T a temperatura termodinâmica. Neste modelo, E_a foi usado como um coeficiente de temperatura ao invés de energia de ativação do processo de relaxação spin-spin.

Já a função dependência com a dose varia de acordo com a cinética e o mecanismo de polimerização de cada modificação dos dosímetros géis, mas para cada dosímetro gel é possível determinar uma região de dose de 0 a $D_{\text{máx}}$ onde:

$$g(D) \approx D \quad (7.4)$$

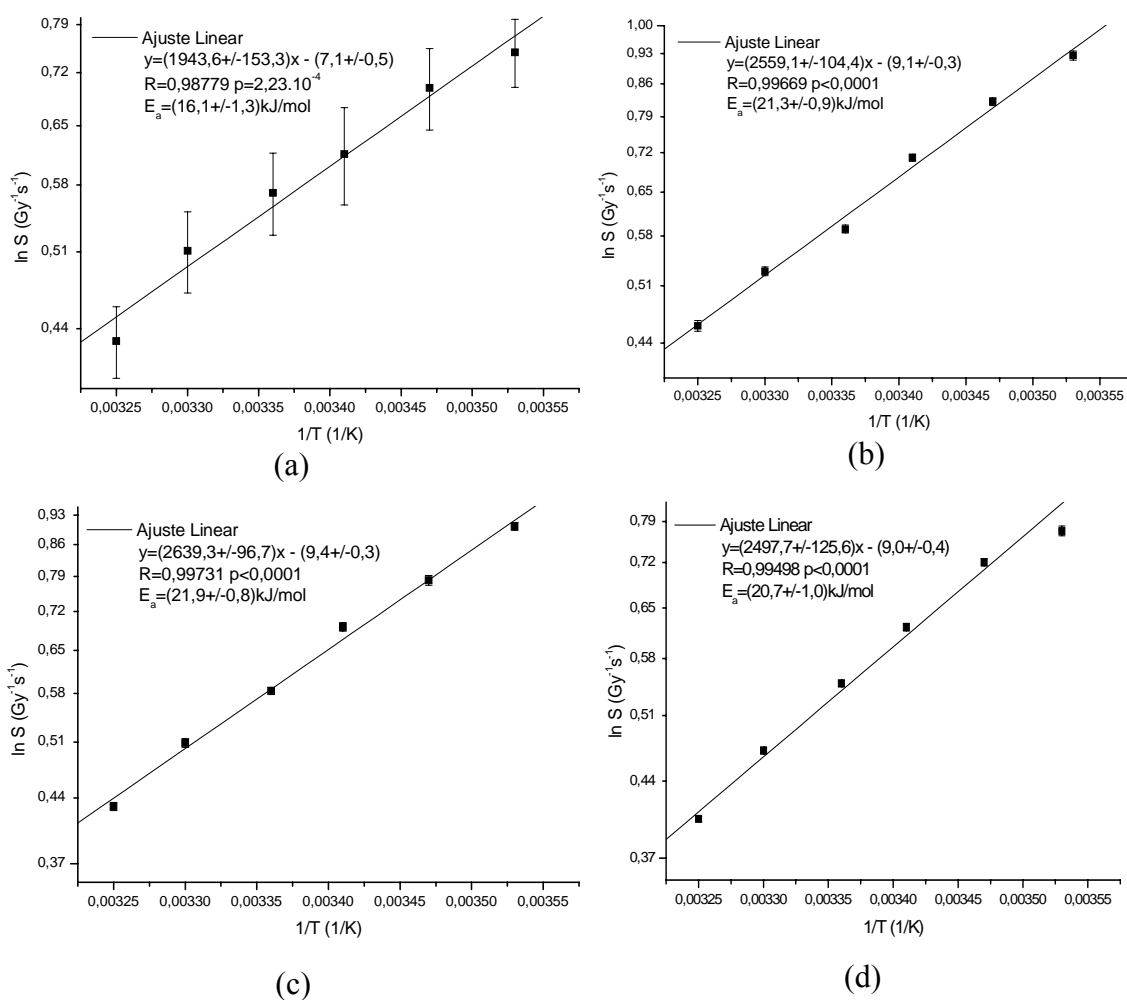
Assim, para valores de dose com dependência linear com $R2$ encontramos:

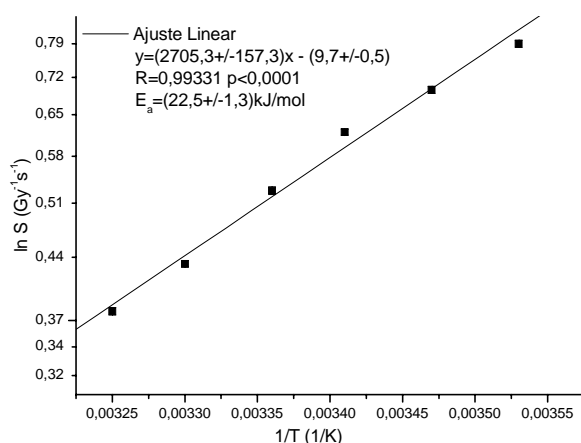
$$R2_a(D, T) = (Q \exp(E_a / RT))D = sD \quad (7.5)$$

E calculando o logaritmo natural do termo s na equação 7.5, obtemos a relação final do modelo de Spevacek:

$$\ln s = \ln Q + \left(\frac{E_a}{R} \right) \cdot \left(\frac{1}{T} \right) \quad (7.6)$$

Através da equação 7.6 podemos calcular o coeficiente de temperatura E_a e comparar o nosso dosímetro com os dosímetros já estudados. A figura 7.14 apresenta as curvas com o $\ln s$ versus $1/T$, com os respectivos valores de E_a calculados para cada formulação de gel. Na tabela 7.3 são apresentados os valores de E_a para os géis BANG publicados na literatura e também os valores calculados neste trabalho para o gel MAGIC e o gel MAGIC com formaldeído.





(e)

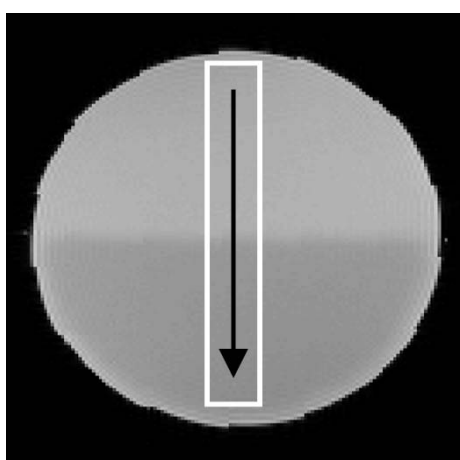
Figura 7.14 – Relação entre os logaritmos naturais do coeficiente s e o inverso da temperatura para o gel MAGIC (a) e para as várias formulações de gel MAGIC com as seguintes concentrações mássicas de formaldeído: 3,3%(b); 4,4% (c); 5,5% (d) e 7,7% (e).

Tabela 7.3 - Valores de E_a para os géis BANG publicados na literatura, com suas respectivas referências e também os valores calculados neste trabalho para o gel MAGIC e o gel MAGIC com formaldeído.

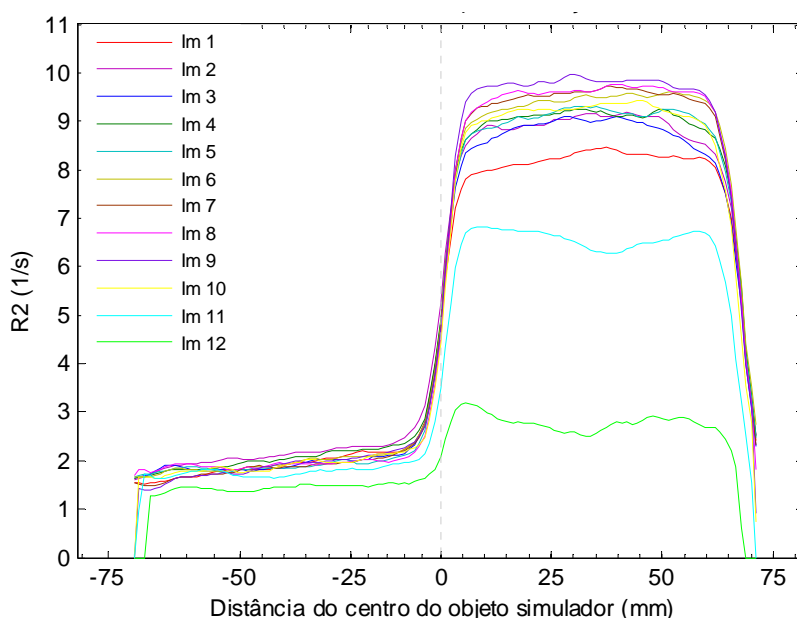
Gel	E_a (kJ/mol)
BANG: Modificação A (Spevacek <i>et al</i> , 2001)	$12,0 \pm 0,2$
BANG: Modificação B (Spevacek <i>et al</i> , 2001)	$16,5 \pm 0,1$
BANG: Modificação C (Spevacek <i>et al</i> , 2001)	$18,0 \pm 0,5$
BANG: Modificação D (Spevacek <i>et al</i> , 2001)	$15,2 \pm 0,4$
BANG: Maryanski -1 (Maryanski <i>et al</i> , 1997)	$33,7 \pm 1,1$
BANG: Maryanski -2 (Maryanski <i>et al</i> , 1997)	$30,9 \pm 0,5$
BANG: Maryanski -3 (Maryanski <i>et al</i> , 1997)	$24,9 \pm 0,7$
BANG: De Deene (De Deene <i>et al</i> , 1998a)	$49,7 \pm 1,6$
MAGIC	$16,1 \pm 1,3$
MAGIC com 3,3% de formaldeído	$21,3 \pm 0,9$
MAGIC com 4,4% de formaldeído	$21,9 \pm 0,8$
MAGIC com 5,5% de formaldeído	$20,7 \pm 1,0$
MAGIC com 7,7% de formaldeído	$22,5 \pm 1,3$

7.8 – Avaliação da integridade da distribuição de dose

Para avaliar a integridade da distribuição de dose, foram adquiridos os perfis de R2 na região de interface do campo blindado ao meio para as duas séries de IRMN adquiridas com um intervalo de 90 dias. Os valores de R2 usados para a montagem dos perfis correspondem a uma média entre os valores de R2 dos 9 pixels centrais da IRMN do objeto simulador da figura 7.16-a. Na figura 7.15-b podemos visualizar os perfis de R2 para todas as imagens adquiridas 24 horas após a irradiação e na figura 7.15-c visualizamos os perfis para as imagens adquiridas 90 dias após a irradiação.



(a)



(b)

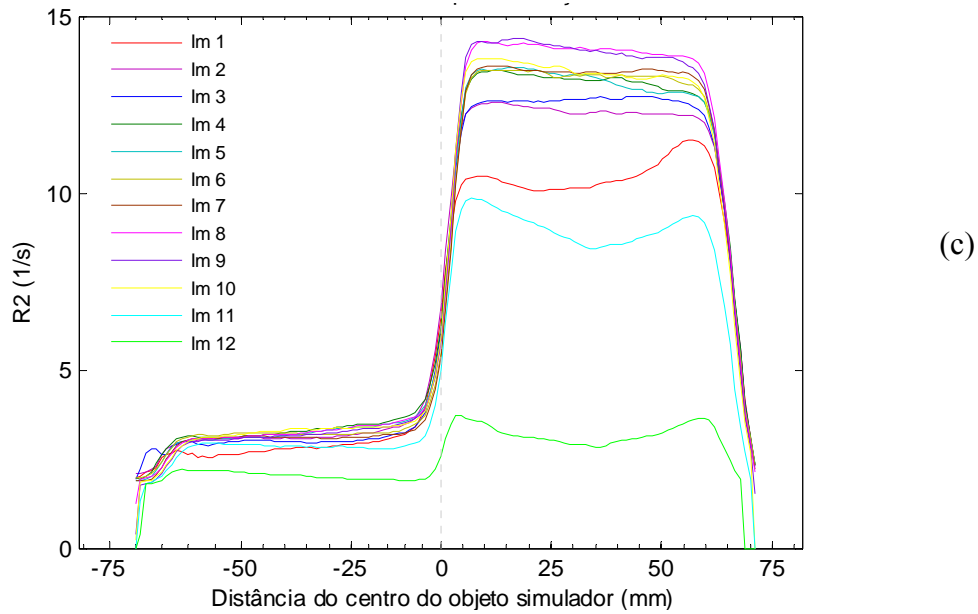


Figura 7.15 – (a) IRMN adquirida do objeto simulador irradiado com feixe meio campo blindado, o retângulo branco indica a região central onde o perfil de R2 foi obtido como valor médio entre os 9 pixels centrais (4 pixels antes e 4 depois do pixel central do objeto simulador - centro do campo de radiação) e a seta indica a direção do perfil (do lado blindado para irradiado do objeto simulador). (b) Perfil de R2 para todas as IRMN adquiridas 24 horas após a irradiação. (c) Perfil de R2 para todas as IRMN adquiridas 90 dias após a irradiação.

Para compararmos as duas medidas, foram tomados os perfis médios de R2 entre as imagens centrais, da imagem 3 até a imagem 10, por elas apresentarem um comportamento semelhante (figura 7.16).

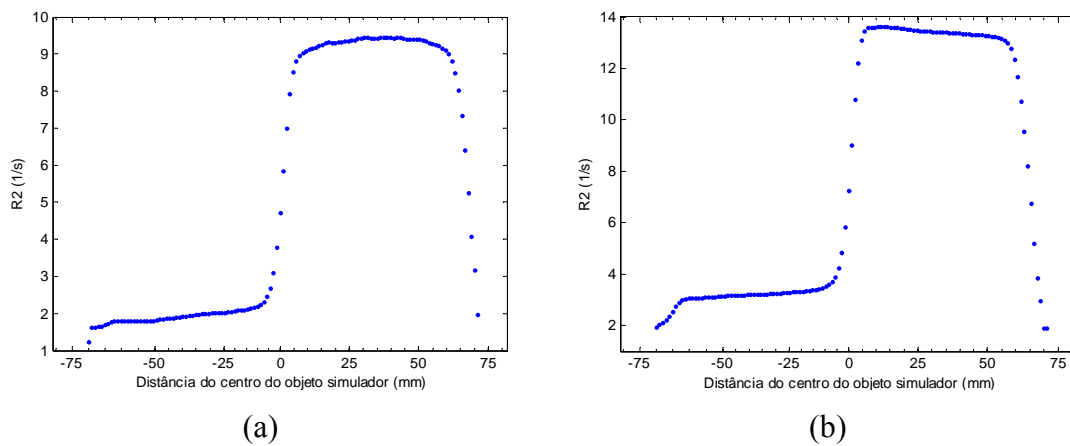


Figura 7.16 – Perfil médio de R2 entre as imagens de numero 3 até 10 para as IRMN adquiridas 24 horas após a irradiação (a) e 90 dias após a irradiação (b).

Nosso interesse neste teste é a região de alto gradiente de dose, então, retiramos do perfil médio de R2 apenas a região com estes dados, que corresponde aos 20 pixels centrais do objeto simulador (figura 7.17). Como a escala de R2 das duas medidas é diferente, a normalização dos dados pelo valor máximo de R2 após a subtração do valor de R2 para a dose de 0Gy nos permite a comparação direta de nossos resultados (figura 7.18-a e 7.18-b). Pela sobreposição das duas curvas (figura 7.19-c) podemos verificar um pequeno aumento na resposta do dosímetro na região irradiada para a curva adquirida 90 dias após a irradiação, mas que pode ser atribuído a um pequeno desvio no posicionamento do objeto simulador nas duas aquisições de IRMN. Pela pequena diferença entre os perfis de dose no período analisado, podemos afirmar que a distribuição de dose armazenada no dosímetro gel se manteve por 90 dias, o que comprova que não ocorre difusão neste tipo de dosímetro e mostra o grande potencial desta técnica dosimétrica para medidas tridimensionais.

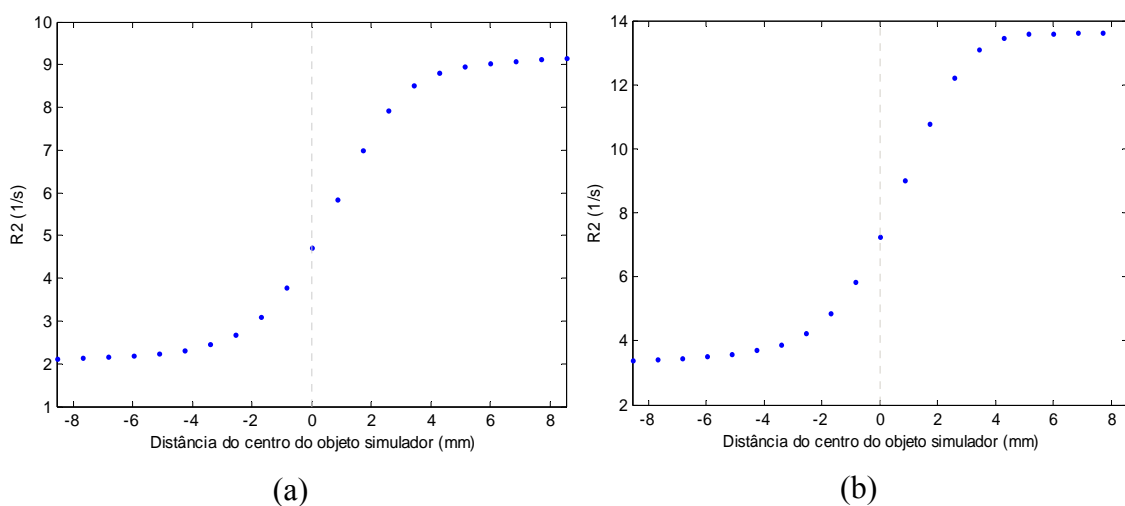


Figura 7.17 – Perfil médio de R2 apenas nos 20 pixels centrais do objeto simulador para as IRMN obtidas 24 horas após a irradiação (a) e 90 dias após a irradiação (b). Nesta figura podemos obter o valor de R2 para 0Gy e o valor máximo de R2 para o gel sendo respectivamente de $2,12\text{s}^{-1}$ e $9,16\text{ s}^{-1}$ na figura a e $3,38\text{ s}^{-1}$ e $13,61\text{ s}^{-1}$ na figura b.

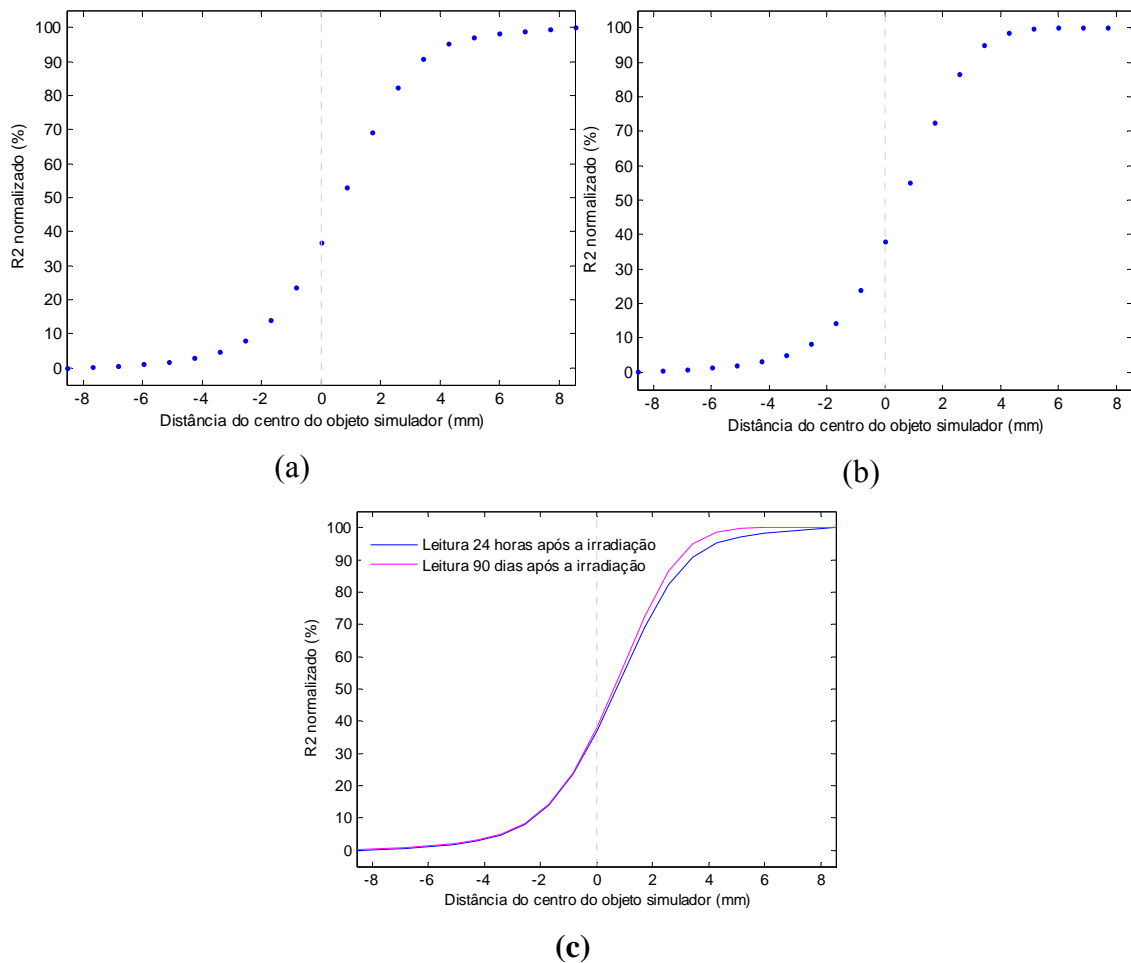


Figura 7.18 – Perfil normalizado para o valor máximo de R2 nos 20 pixels centrais do objeto simulador para as IRMN obtidas 24 horas após a irradiação (a) e 90 dias após a irradiação (b). (c) Sobreposição dos dois perfis normalizados para o valor máximo de R2.

Para analisarmos quantitativamente os resultados deste experimento, podemos comparar o valor da penumbra medida nos dados adquiridos 24 horas e 90 dias após a irradiação. Para isso, analisaremos o perfil médio das duas IRMN centrais (imagens 6 e 7), que correspondem à profundidade aproximada de 3,5cm no gel (figura 7.19). Considerando a penumbra como a distância em que a dose varia de 90% a 10% do valor máximo obtemos na figura 7.19 os valores aproximados de 5.7mm para as IRMN adquiridas 24 horas após a irradiação e de 5.3mm para as IRMN adquiridas 90 dias após a irradiação.

A diferença de 7,5% encontrada entre os dois valores medidos para a penumbra do feixe pode ser atribuída ao aumento na sensibilidade da curva de dose resposta para o mesmo dosímetro gel com IRMN adquiridas em diversos tempos após

a irradiação (item 7.3) ou a pequenos erros no posicionamento do objeto simulador para a aquisição das IRMN.

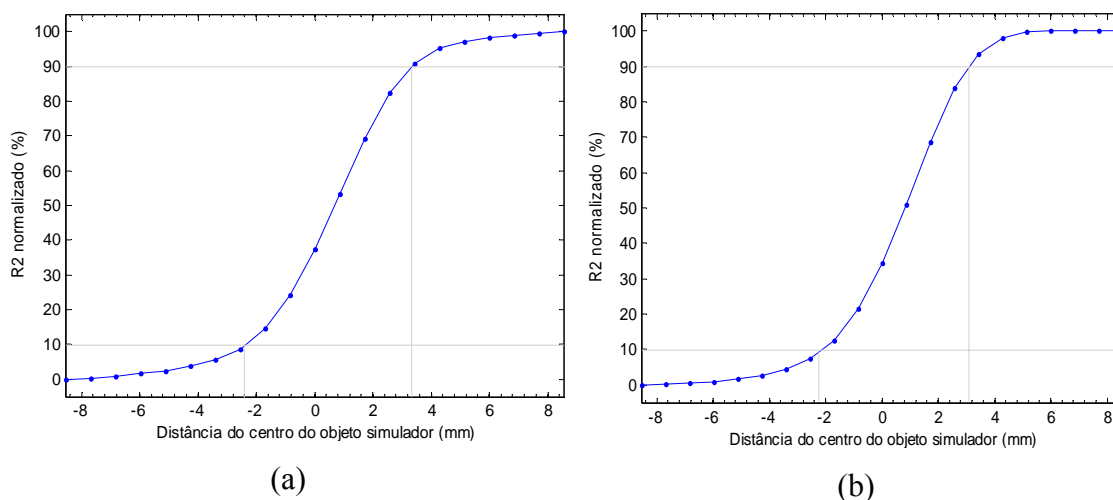


Figura 7.19 – Perfil médio entre as imagens 6 e 7, que correspondem a uma profundidade aproximada de 3.5mm, normalizado para o valor máximo de R2 nos 20 pixels centrais do objeto simulador para as IRMN obtidas 24 horas após a irradiação (a) e 90 dias após a irradiação (b).

Nossos resultados estão de acordo com o que foi encontrado na literatura, De Deene (De Deene *et al*, 2002c) mostrou que os perfis de R2 não se sobrepõem diretamente para IRMN adquiridas em diferentes tempos após a irradiação, enquanto seus perfis normalizados se sobrepõem. Além disso, ele também não verificou grandes variações no valor da penumbra medida para diferentes tempos após a irradiação.

CAPÍTULO 8 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

PARTE 2

Medidas de distribuições tridimensionais de dose

8.1 – Considerações iniciais

Nesta etapa dos experimentos, os géis analisados não foram calibrados, assim, usamos apenas valores relativos de dose, que foram sempre normalizados pelo isocentro do tratamento.

Optamos em não realizar a calibração das medidas com o gel dos grandes objetos simuladores para não acrescentar muitas incertezas na medida. A primeira incerteza relacionada à calibração ocorre pela diferença de resposta entre dois recipientes preenchidos com gel com volumes diferentes (Dumas *et al*, 2006), já que usaríamos os tubos de calibração (figura 4.4-b) com um volume muito menor que o do objeto simulador (figura 4.5-a). A segunda incerteza ocorre porque as IRMN dos tubos de calibração deveriam ser adquiridas ao mesmo tempo em que as IRMN do objeto simulador maior para evitar variações entre as diferentes aquisições, assim, o procedimento padrão seria colocar os tubos de calibração ao redor do grande objeto simulador, mas neste caso, os tubos de calibração ficariam fora da região homogênea de campo magnético e teriam seus valores de R2 alterados (De Deene *et al*, 2004b).

Para a validação do nosso resultado, usamos as distribuições de dose exportadas pelo sistema de planejamento com os resultados esperados. Isso foi feito, pois não existe nenhum dosímetro tridimensional padrão que pudéssemos usar como referência.

Outro procedimento que realizamos em toda nossa análise das IRMN foi a subtração das inhomogeneidades de campo magnético do tomógrafo de RMN usado que foi medida pelo gel sem irradiar, isso elimina variações na resposta de R2 do gel que não ocorrem devido à irradiação. Na figura 8.1 podemos observar a grande diferença que este procedimento faz aos resultados medidos com o gel quando comparados aos resultados esperados pelo sistema de planejamento, o que possibilita a realização de toda a análise apresentada neste capítulo.

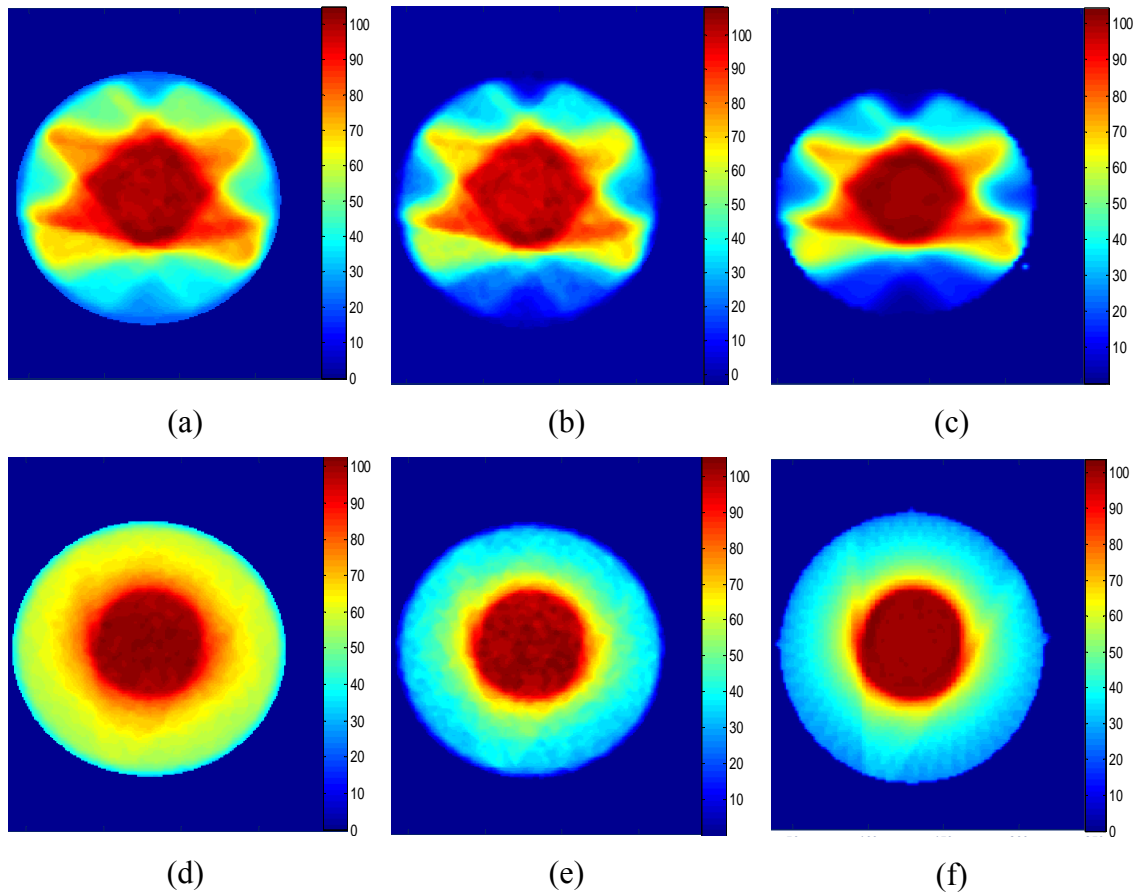


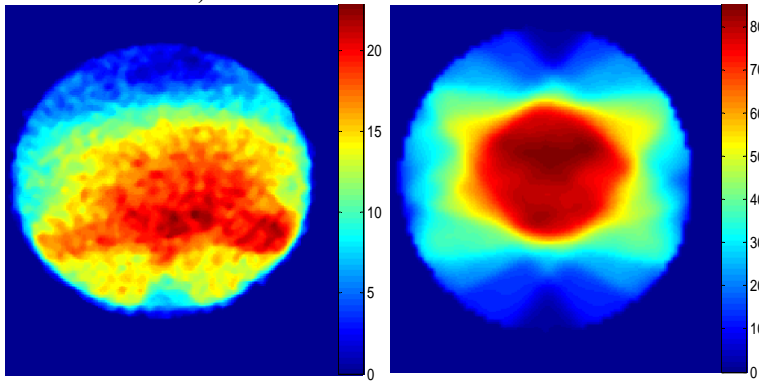
Figura 8.1 – Comparação entre os resultados das medidas de distribuição de dose no corte do isocentro para os planejamentos de IMRT no AL (a, b, c) e na Tomoterapia (d, e, f) com o gel sem subtrair a inhomogeneidade de campo magnético do tomógrafo de RMN (a, d) e subtraindo a inhomogeneidade (b, e) com a distribuição de dose esperada pelo sistema de planejamento (c e f).

8.2 – Medidas de distribuição de dose no tratamento com IMRT no AL

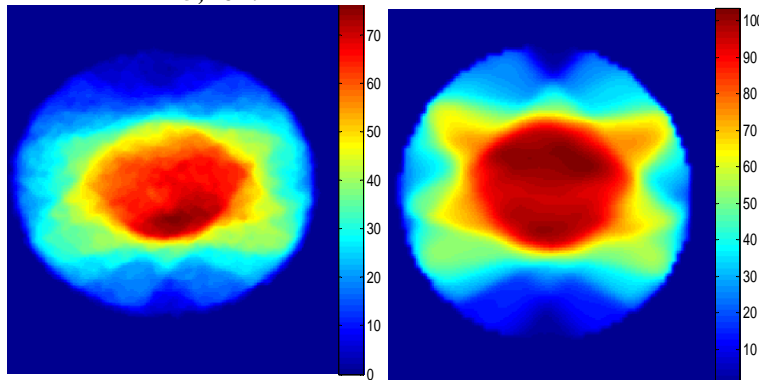
A figura 8.2 apresenta as distribuições de dose medidas com o dosímetro gel e as respectivas distribuições de dose esperadas, fornecidas pelo sistema de planejamento. Cada imagem está apresentada com a sua coordenada z , sendo o isocentro do tratamento representado pela coordenada $z=0$. As estruturas usadas para o planejamento foram desenhadas da imagem com $z=-2,4\text{cm}$ até a imagem $z=1,2\text{cm}$ e para elas apresentamos também a sobreposição das isodoses medidas com as esperadas. Podemos observar que a distribuição de dose medida com o dosímetro gel se assemelha ao que era esperado pelo sistema de planejamento, principalmente nos

cortes próximos ao isocentro do tratamento. Já nas imagens mais distantes do isocentro, nas quais as estruturas para planejamento não foram delineadas as diferenças entre os resultados medidos e calculados ficam maiores.

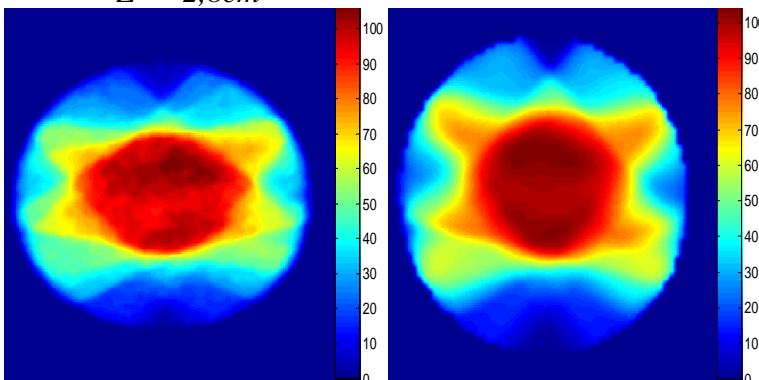
- $Z = -3,6cm$



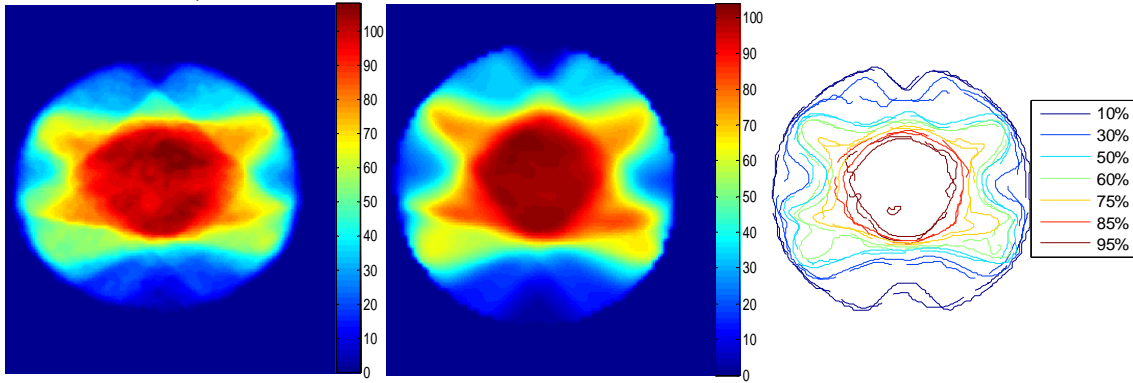
- $Z = -3,2cm$



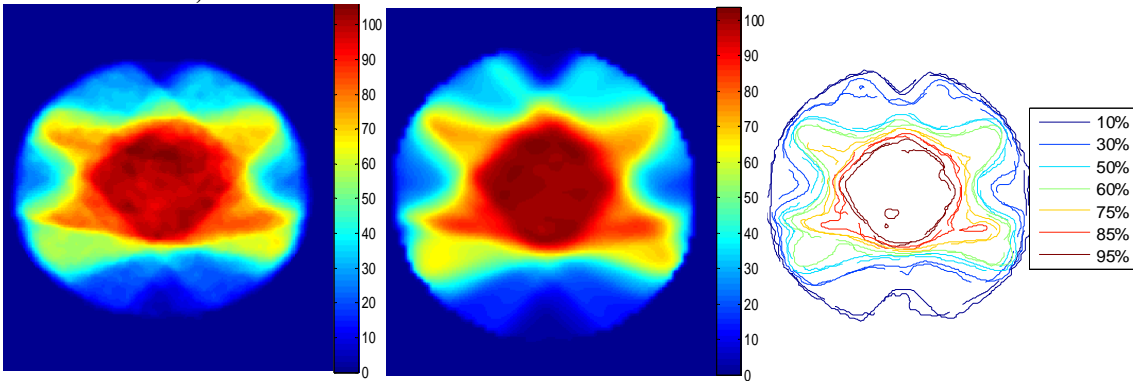
- $Z = -2,8cm$



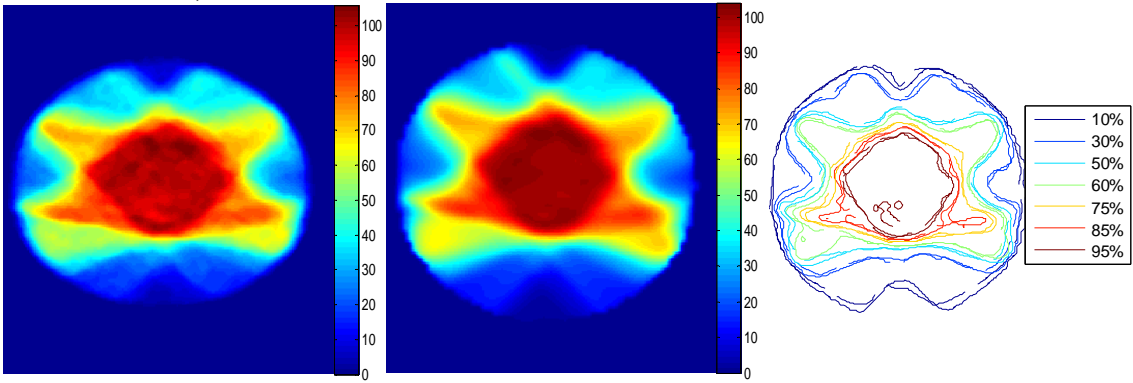
• $Z = -2,4cm$



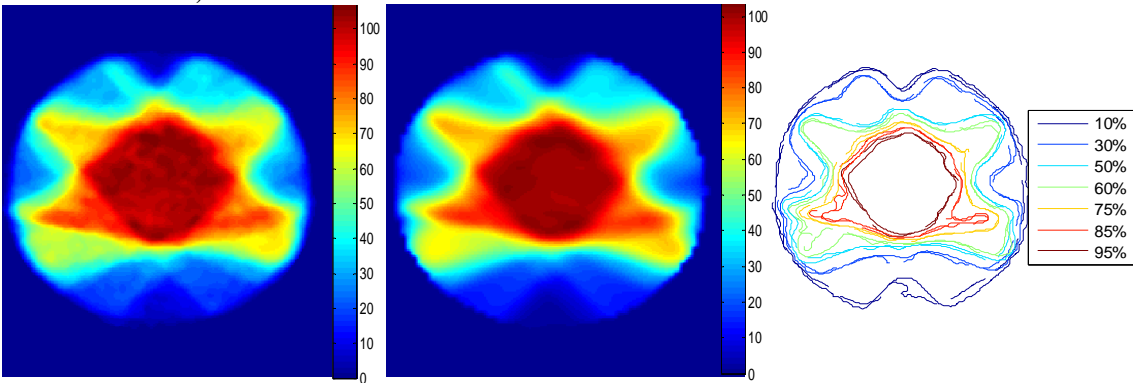
• $Z = -2,0cm$



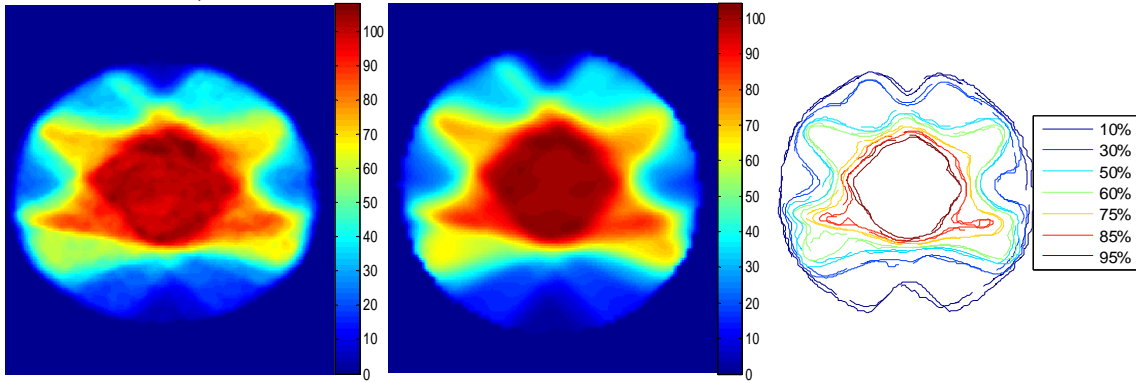
• $Z = -1,6cm$



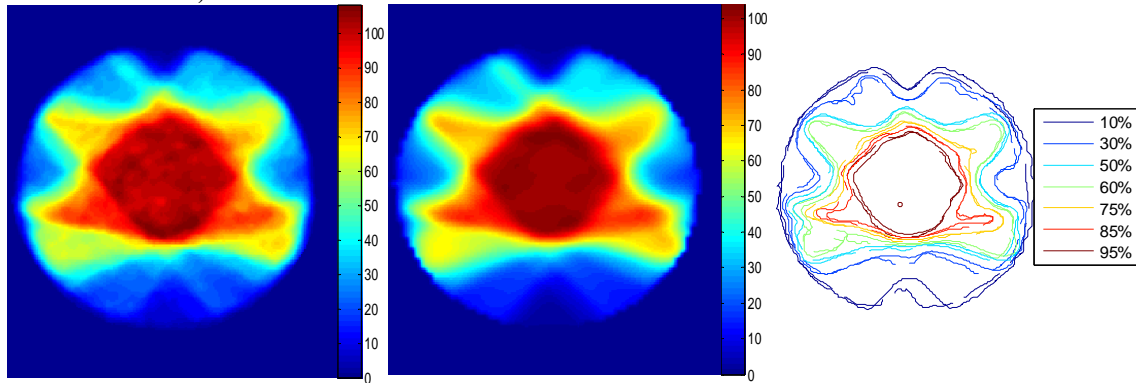
• $Z = -1,2cm$



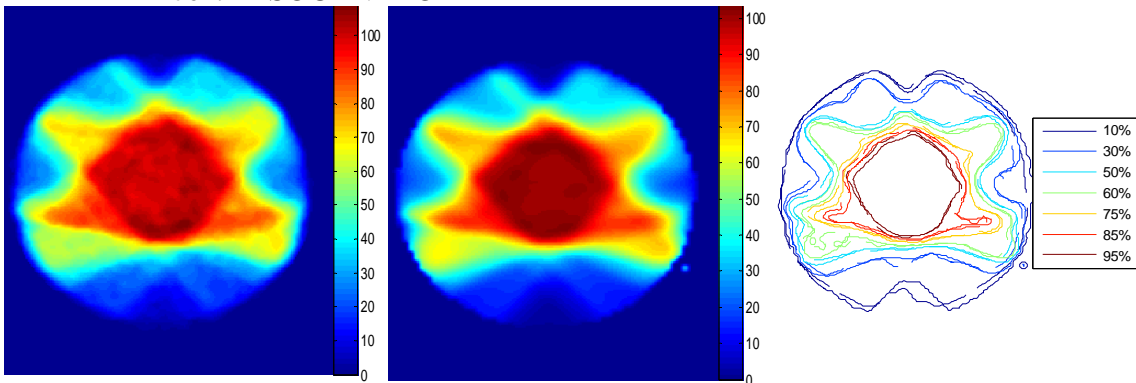
• $Z = -0,8cm$



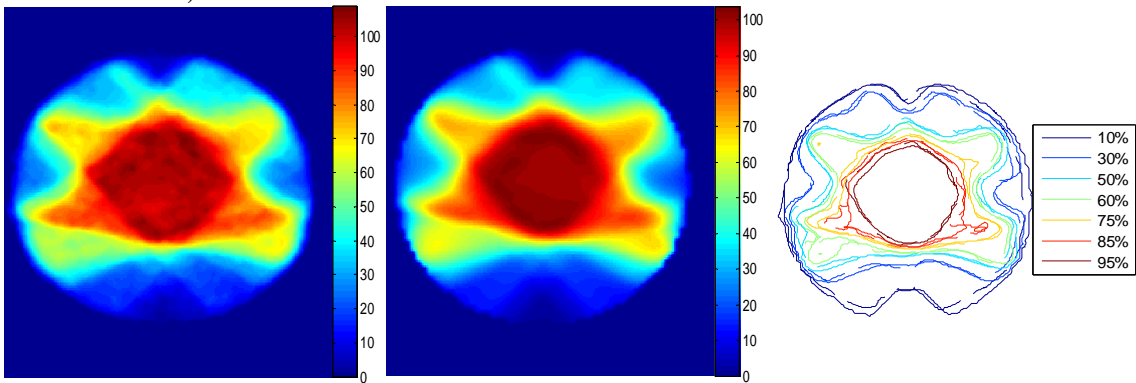
• $Z = -0,4cm$



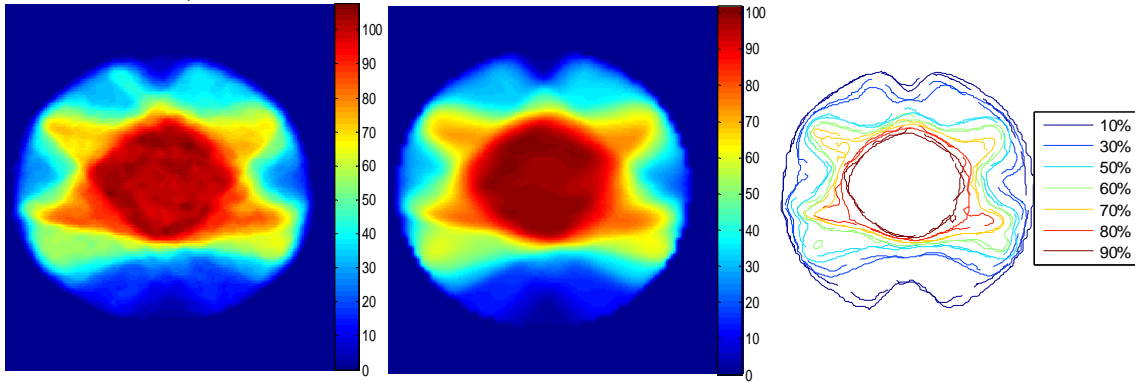
• $Z = 0cm$ – ISOCENTRO



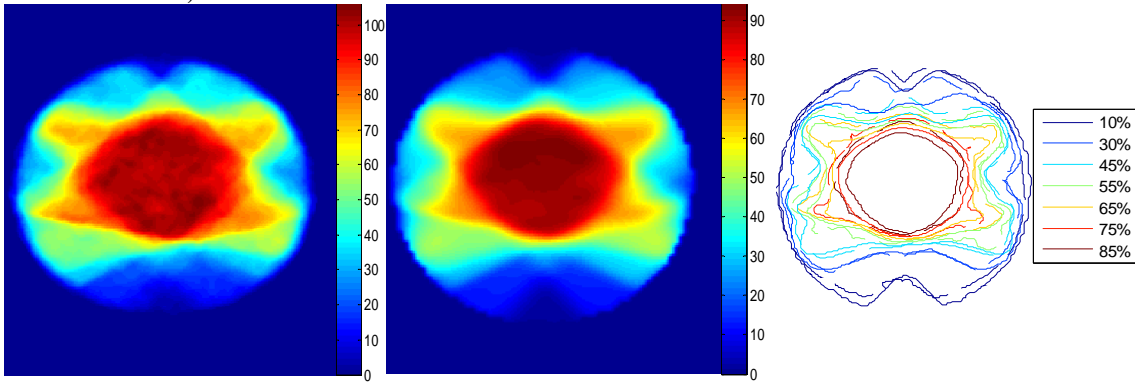
• $Z = 0,4cm$



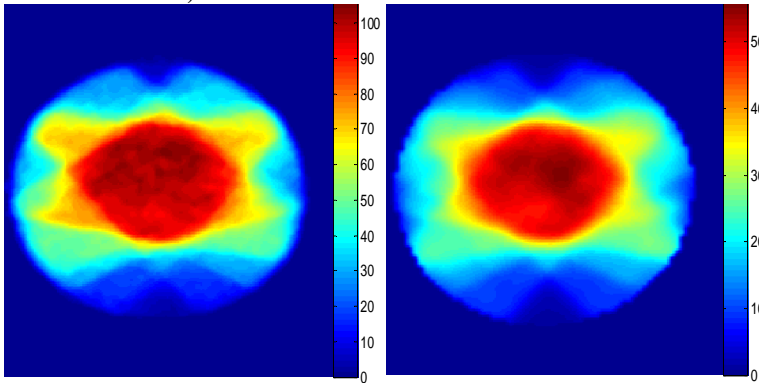
• $Z = 0,8cm$



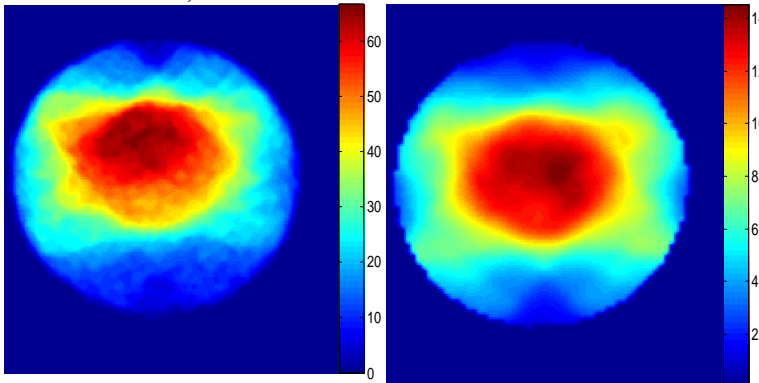
• $Z = 1,2cm$



• $Z = 1,6cm$



• $Z = 2,0cm$



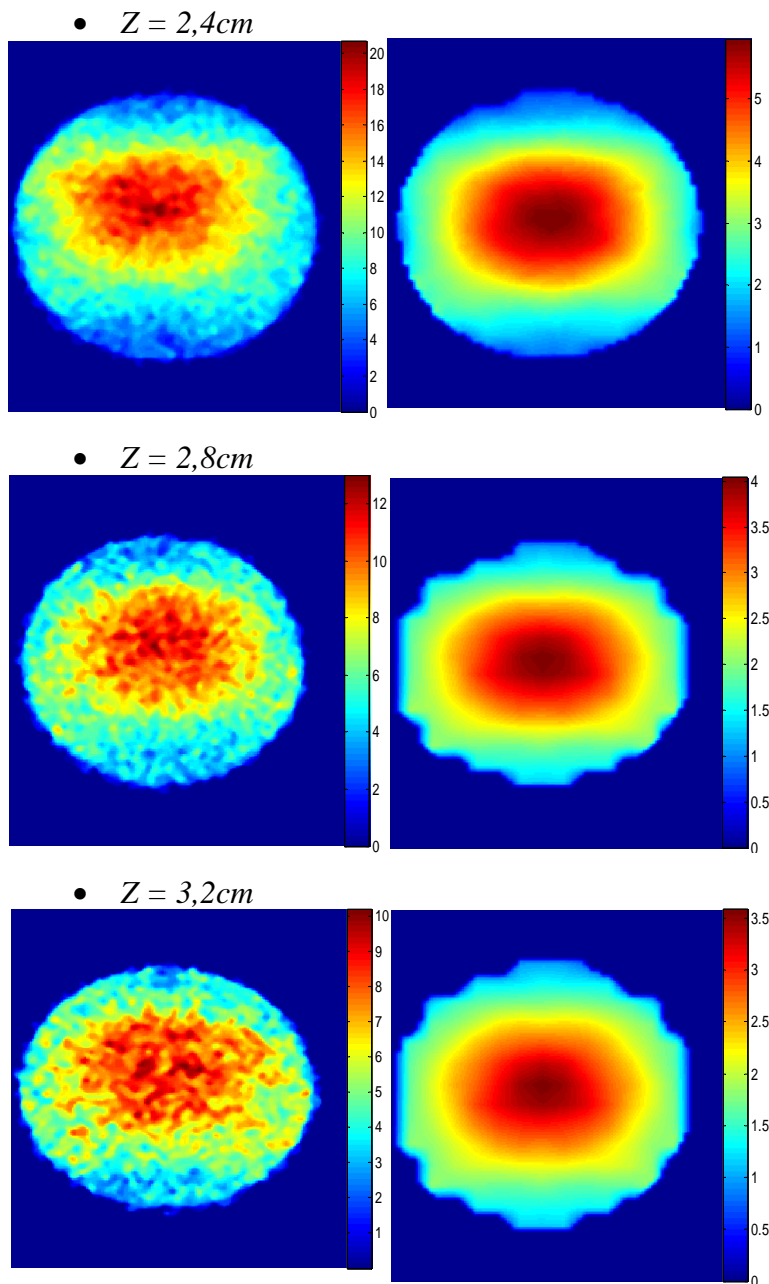
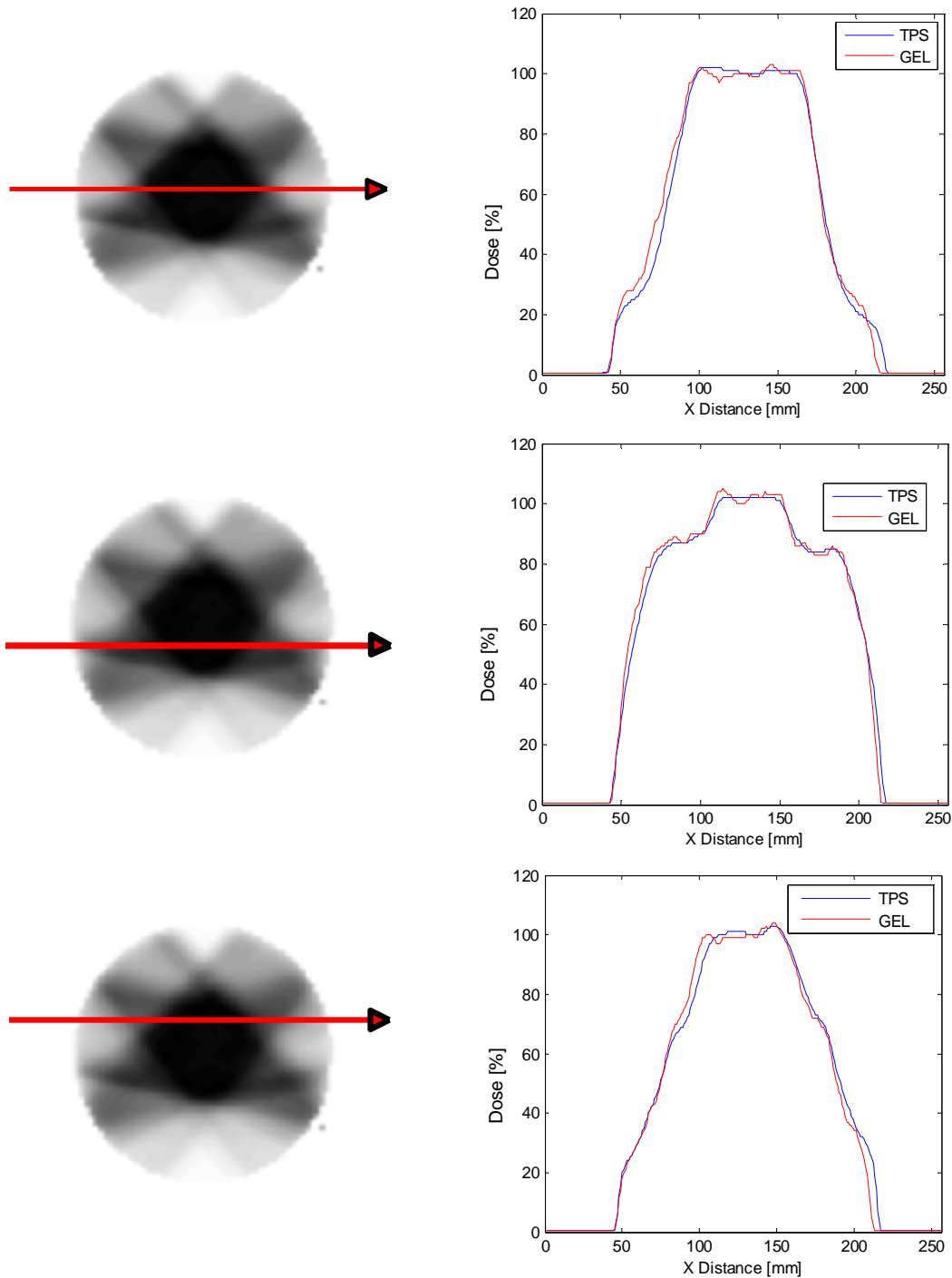


Figura 8.2 – Na coluna 1 são apresentadas as imagens com as distribuições de dose medidas com o gel MAGIC com formaldeído para o plano de IMRT do AL para as diversas IRMN adquiridas. Na coluna 2 são apresentadas as imagens equivalentes as IRMN com as distribuições de dose exportadas pelo TPS. Todas as distribuições de dose apresentadas foram normalizadas para o isocentro de tratamento. Na coluna 3, para as imagens de $z=-2,4cm$ até $z=1,2cm$, nas quais as estruturas para planejamento foram delineadas, temos a sobreposição das isodoses medidas com o dosímetro gel (linhas pontilhadas) e das isodoses exportadas pelo TPS (linhas contínuas).

Para ilustrar a semelhança entre as medidas com o gel e o esperado pelo TPS no plano do isocentro de tratamento, podemos analisar a sobreposição de diversos perfis de dose destas distribuições obtidos com o gel e com o TPS (figura 8.3) e verificamos uma grande semelhança entre eles, apenas com uma oscilação dos pontos medidos com o gel ao redor dos valores esperados pelo TPS, mas como já foi dito, o ruído é uma característica da dosimetria gel.



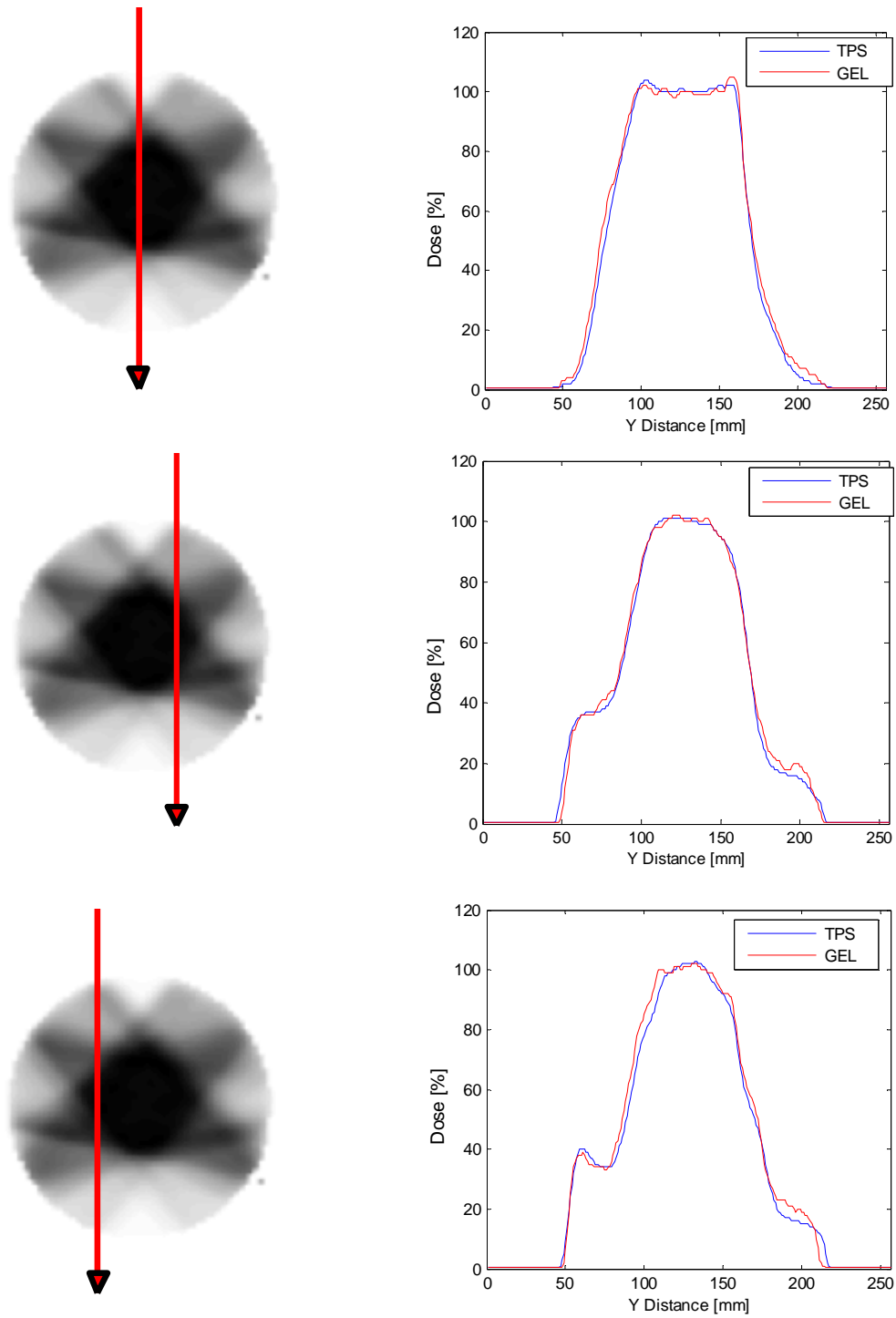
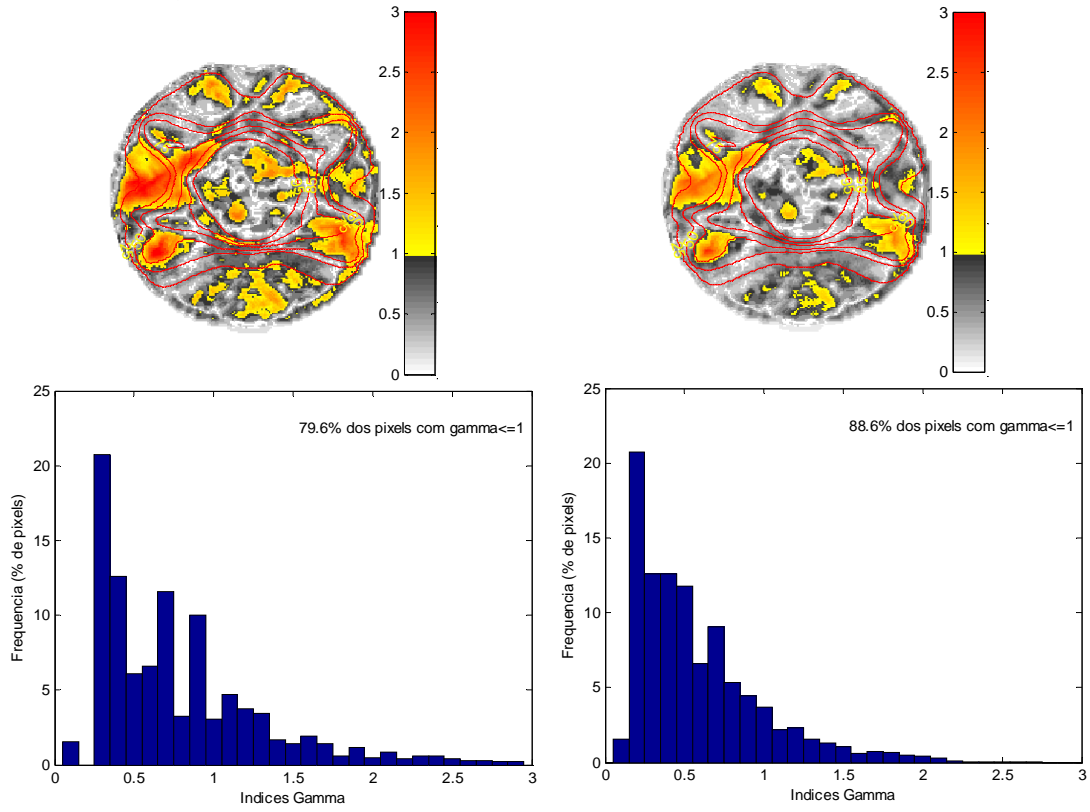


Figura 8.3 – A coluna 1 apresenta a imagem com distribuição de dose do isocentro do tratamento do teste de IMRT do AL medida pelo gel, com sua intensidade em escala de cinza, além de uma barra indicando a direção dos perfis da distribuição de dose apresentados na coluna 2 para a medida do gel e o esperado pelo TPS na mesma posição.

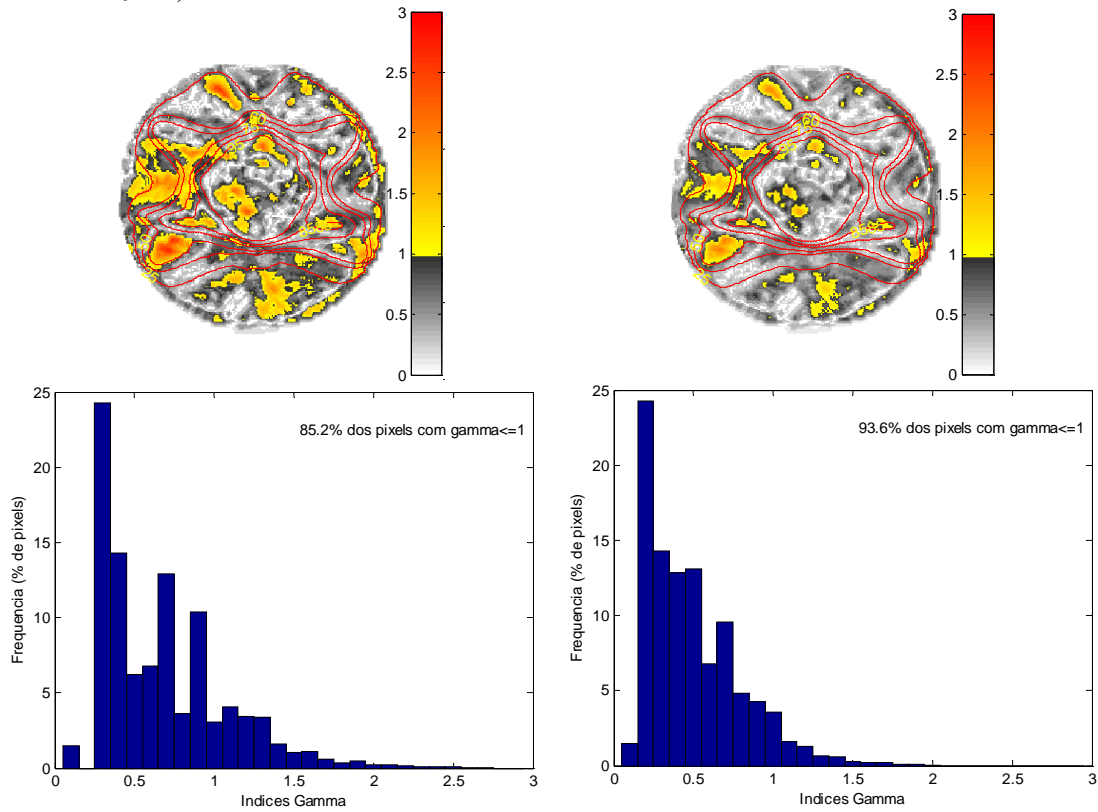
Para podermos analisar quantitativamente os resultados, foi realizada uma análise gama (Low *et al*, 1998) dos resultados nos cortes em que as estruturas para o planejamento foram delineadas e conseqüentemente onde a dose foi avaliada durante planejamento, nas IRMN de $z=-2,4cm$ até $z=1,2cm$ (figura 8.4). Foram apresentadas as análises gama com 2 restrições diferentes para dose e distância de respectivamente 3% com 3mm e 4% com 4mm. Além disso, um histograma com a distribuição dos valores de gama na imagem é apresentado com uma indicação do percentual de pontos que passaram no teste, ou seja, que apresentaram gama menor ou igual a 1.

Sabemos que os padrões de aceitação de um plano de acordo com o teste gama variam muito podendo ser mais ou menos restritivos, para este estudo consideraremos um padrão comum dos trabalhos que discutem a validação da função gama de 3% e 3mm, sendo que 90% dos pixels devem apresentar $\gamma < 1$ (Stock *et al*, 2005; Low *et al*, 1999). Dentro desta condição, apenas as imagens posicionadas em $z=-1,2cm$ e $z=-0,8cm$ passariam no teste gama e duas outras imagens ($z=-1,6cm$ e $z=0cm$) estariam bem próximas disto. No entanto, se adotarmos um critério um pouco mais flexível com as restrições de 4% de variação em dose e 4mm de variação em distância, podemos verificar que as imagens passariam no teste, exceto as duas imagens das extremidades do delineamento das estruturas ($z=-2,4cm$ e $z=1,2cm$).

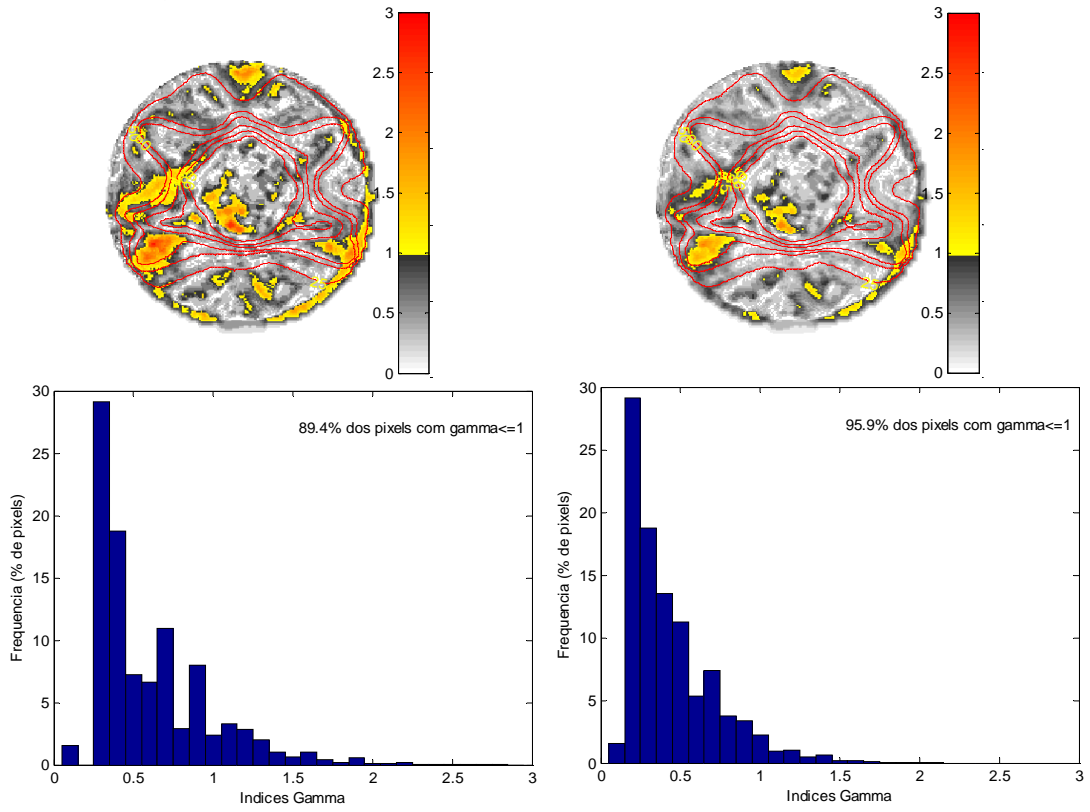
• $z = -2,4cm$



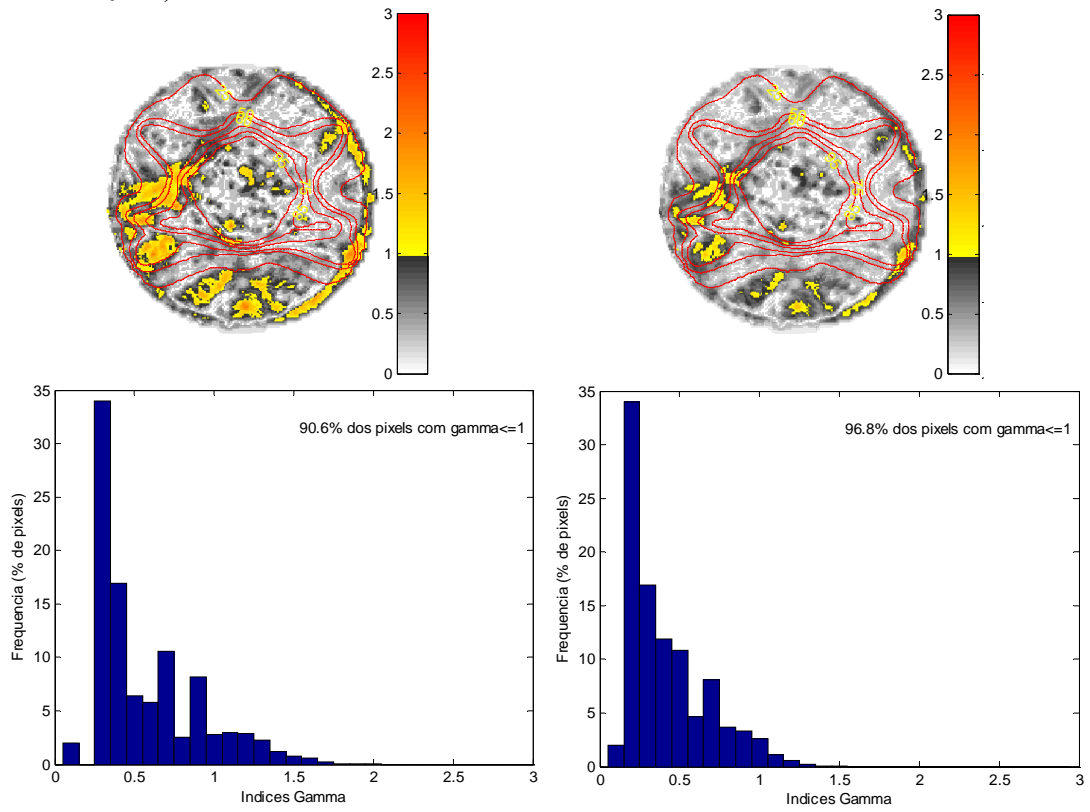
• $z = -2,0cm$



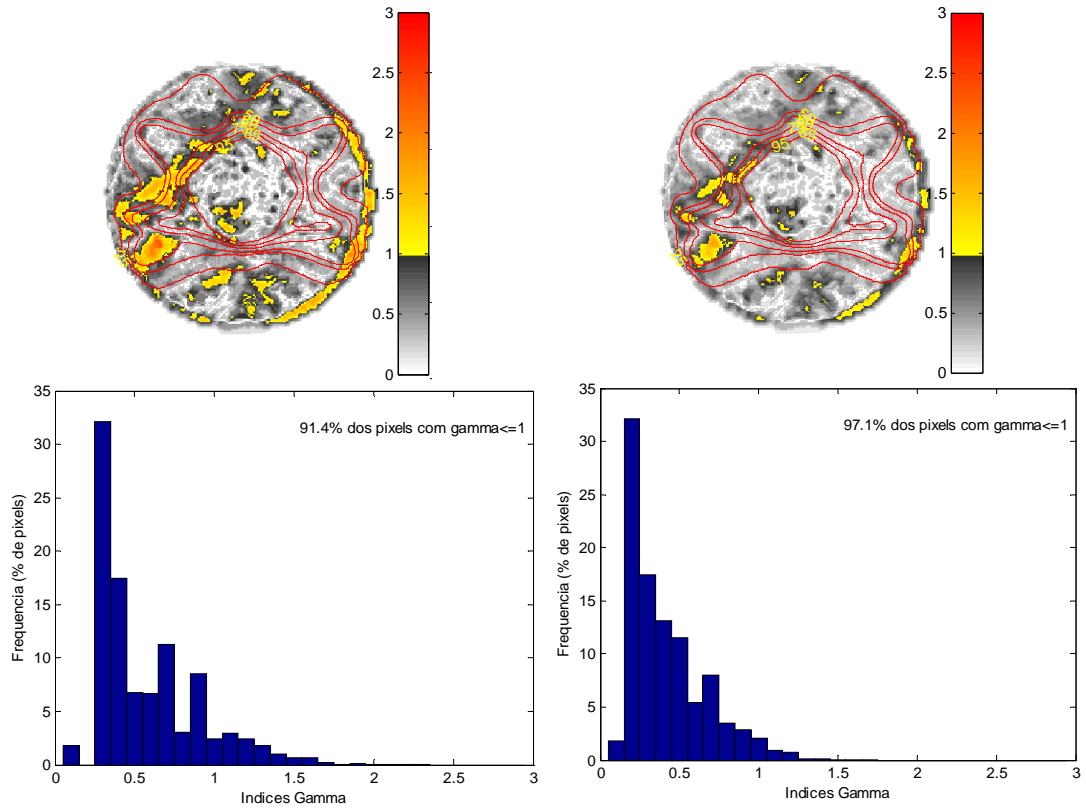
• $z=-1,6cm$



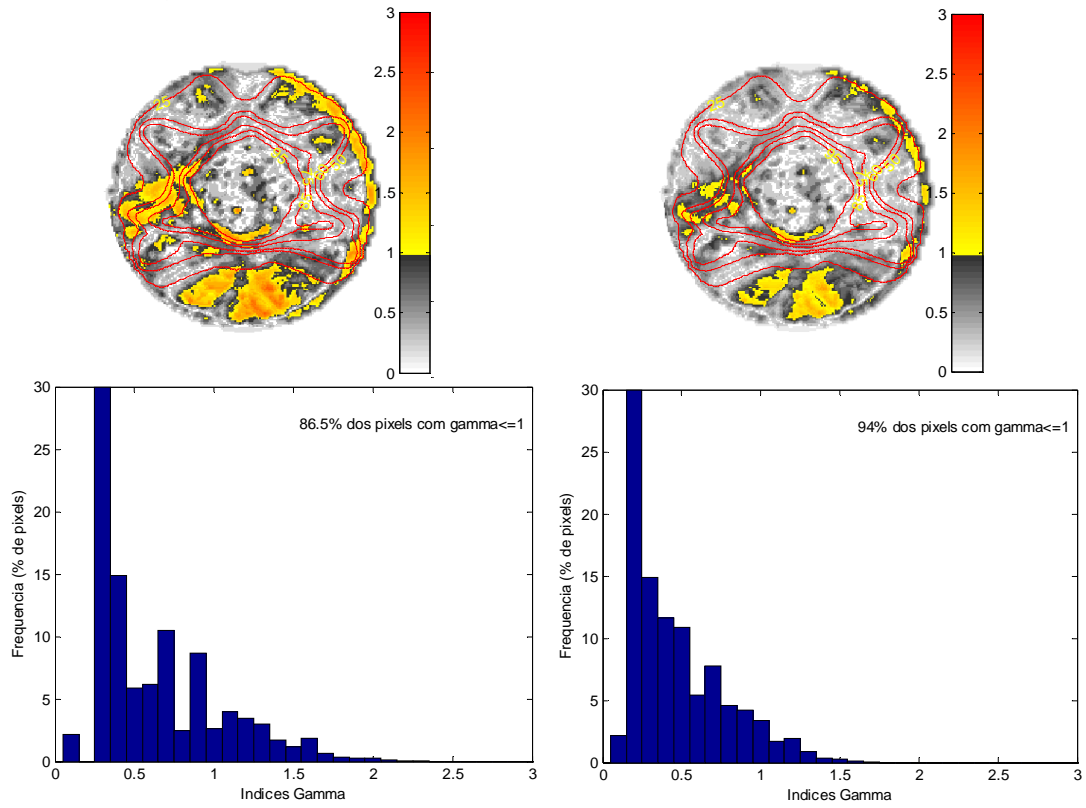
• $z=-1,2cm$



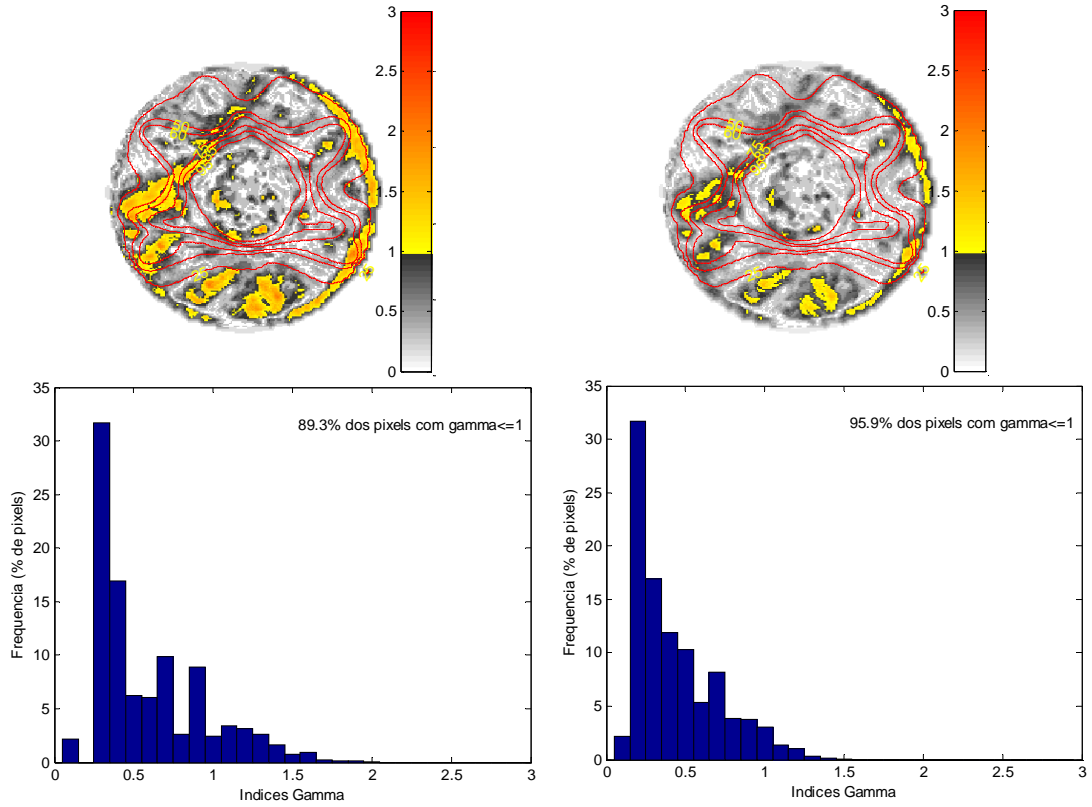
• $z=-0,8cm$



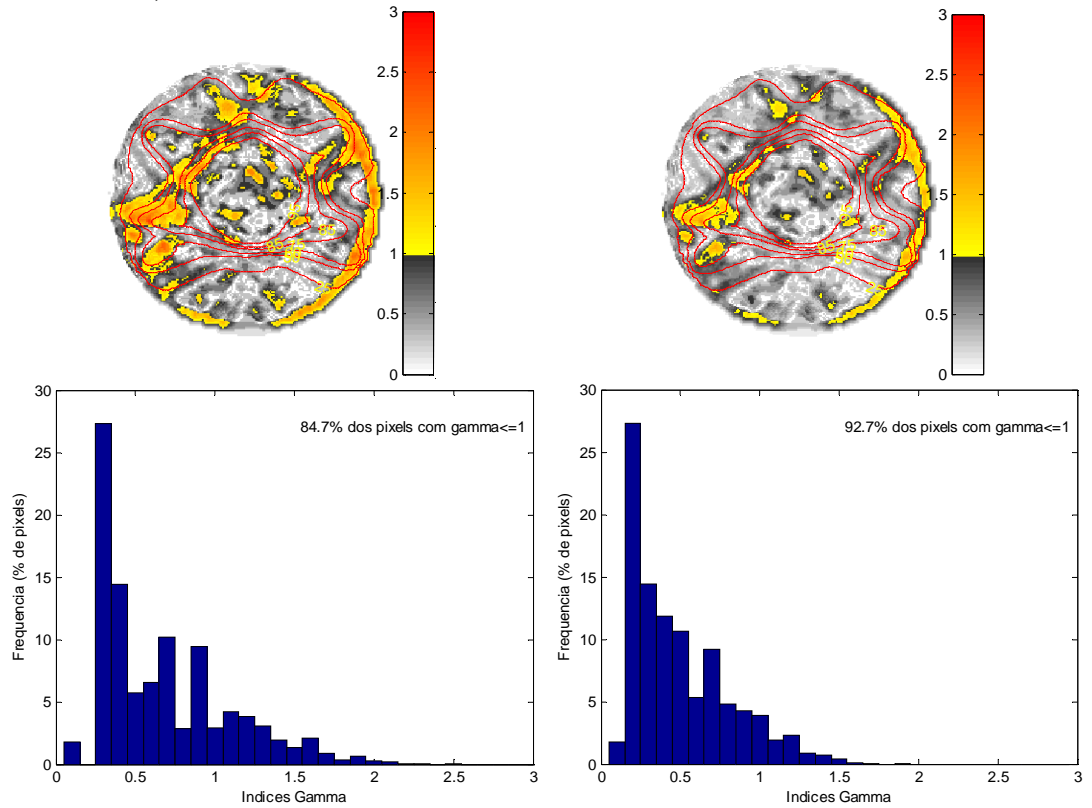
• $z=-0,4cm$



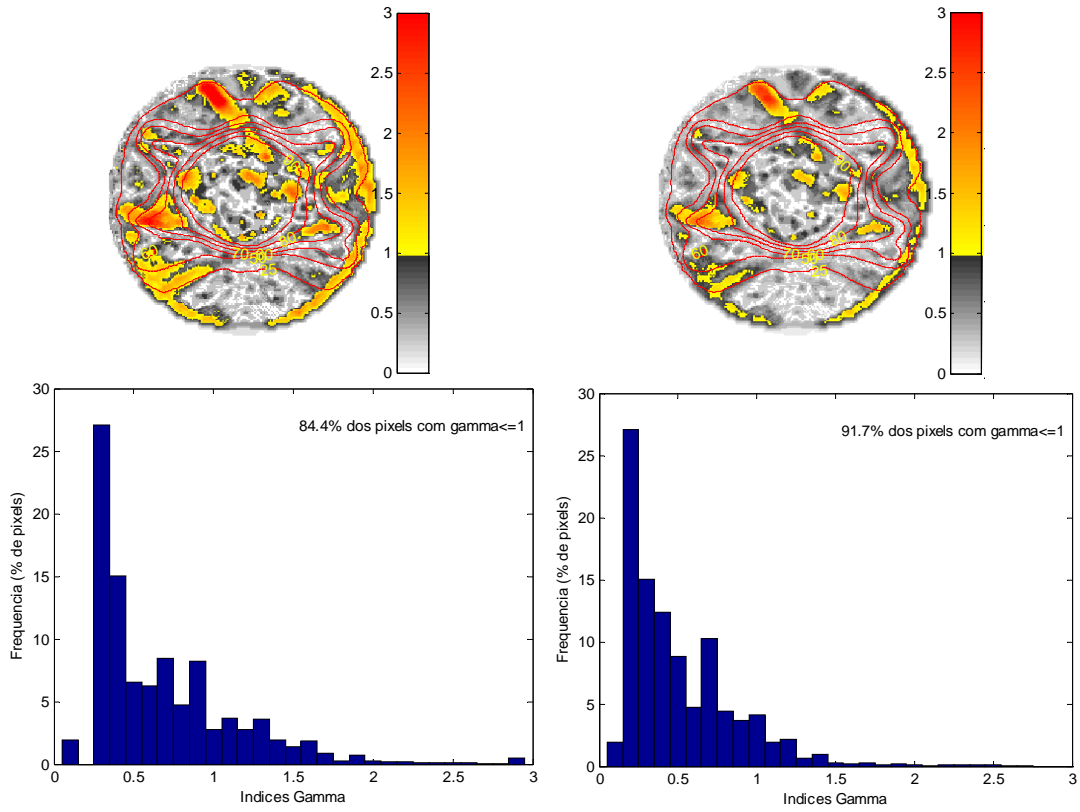
- $z=0cm$ – ISOCENTRO



- $z=0,4cm$



• $z=0,8\text{cm}$



• $z=1,2\text{cm}$

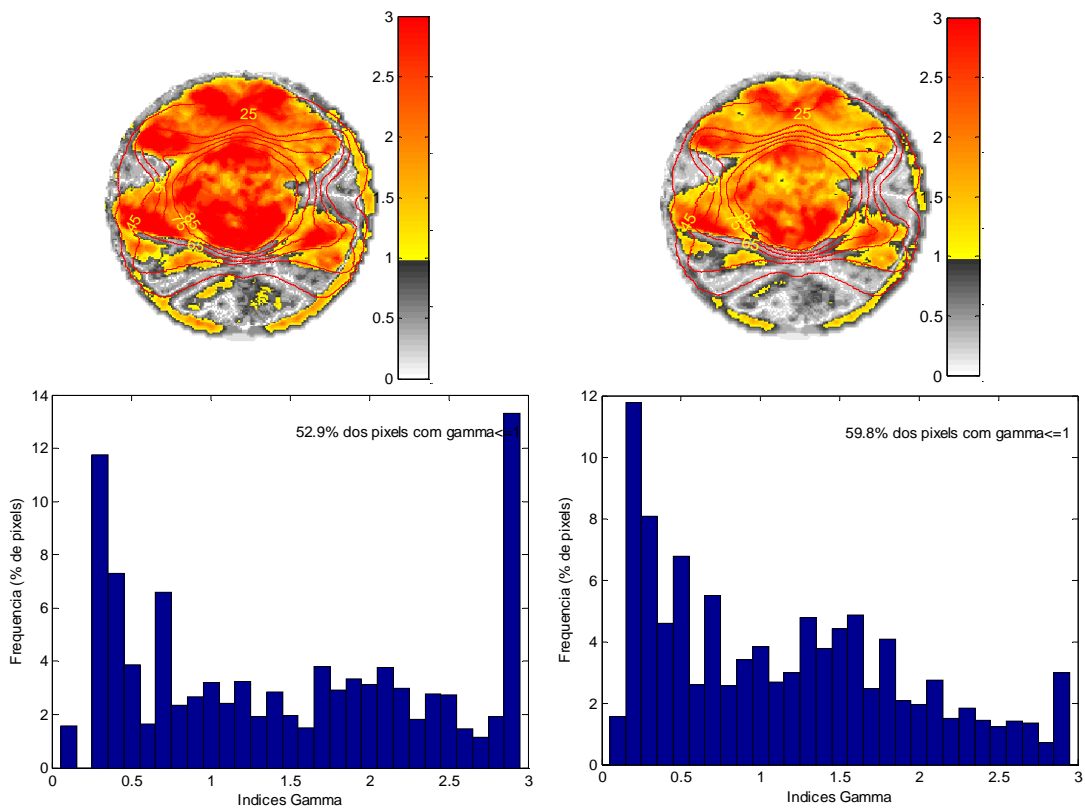


Figura 8.4 – Análise gama com diferentes critérios de dose e distância. Na coluna 1, foram usados 3% de variação em dose e 3mm de variação em distância, para cada coordenada z , apresentamos a imagem com a distribuição gama e embaixo dela um

histograma com a distribuição dos valores gama na imagem apresentada. Na coluna 2, apresentamos os mesmos resultados que na coluna um, mas com critérios para o teste gama de 4% de variação em dose e 4mm de variação em distância.

Embora algumas imagens tenham falhado no teste gama, principalmente com critérios de 3% em dose e 3mm em distância, consideramos os resultados apresentados satisfatórios uma vez que diversas influências estão presentes nesta análise que não são apenas devidas à resposta do dosímetro.

Em 2003, Low e Dempsey demonstraram a resolução das imagens comparadas no teste gama pode influenciar os resultados principalmente nas regiões de alto gradiente de dose e para que isso não ocorra, a razão entre a resolução da imagem comparada e o critério de distância usado no teste deve ser de pelo menos 1/3 (Low e Dempsey, 2003). Em nosso estudo, as imagens analisadas no teste foram registradas para apresentar uma resolução de 1 pixel/mm, o que significa que elas poderiam ser usadas no teste com critério de 3mm em distância. As IRMN com a medida do gel já foram adquiridas com esta resolução, no entanto as imagens exportadas pelo sistema de planejamento *Pinnacle* possuíam uma resolução de 0,3 pixel/mm e precisaram de interpolação para alcançar a resolução desejada e isto pode ter influenciado os resultados apresentados na figura 8.4.

O processo de registro das imagens que foi desenvolvido com base em funções prontas fornecidas pelo software MatLab[®] também podem ter acrescentado incertezas as distribuições de dose, principalmente neste experimento em que a distribuição de dose testada foi propositalmente preparada com muitas regiões de alto gradiente.

Para a real avaliação tridimensional da dose, os histogramas dose-volume sintetizam as informações apresentadas em todas as imagens de distribuição de dose da figura 8.2 e quando comparados aos resultados esperados pelo TPS nos fornecem mais informações sobre a performance do dosímetro gel desenvolvido. E por isso foram calculados para as medidas feitas com o dosímetro gel e comparados com o resultado exportado pelo TPS (figura 8.5). Além disso, a comparação entre os valores médios de dose com seu respectivo desvio padrão e os valores máximos e mínimos para as duas distribuições de dose também são apresentadas na tabela 8.1.

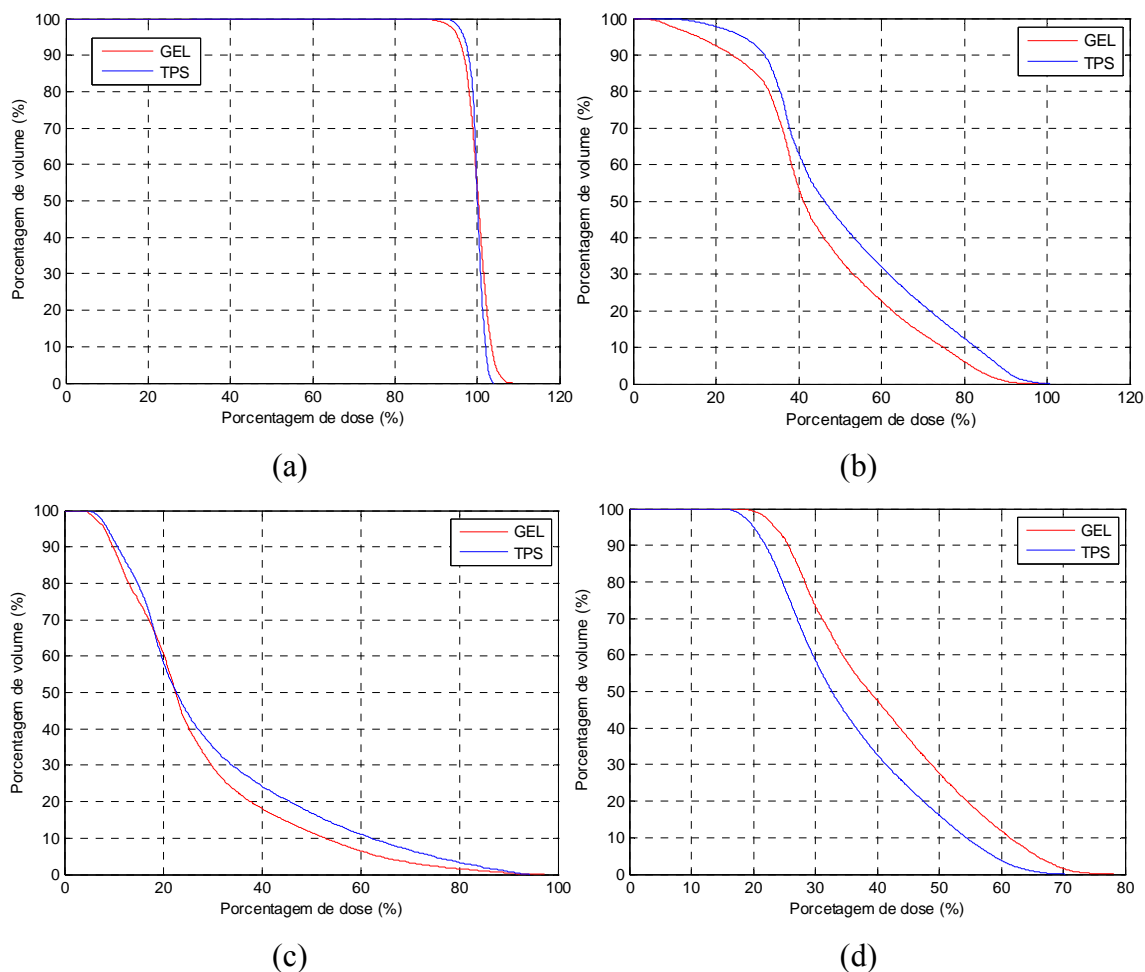


Figura 8.5 – Histogramas Dose-Volume acumulativos para o planejamento de IMRT no AL medidos com gel e exportados pelo TPS para as diversas estruturas avaliadas: PTV (a), bexiga (b), reto (c) e as cabeças de fêmur (d). Os DVHs apresentados para o TPS foram exportados diretamente do software CERR.

Tabela 8.1 – Dose média com seu respectivo desvio padrão, Dose Máxima e Mínima medidas pelo dosímetro gel e calculadas pelo TPS para as estruturas delineadas para o planejamento do tratamento de IMRT no AL: PTV, bexiga, reto e cabeças de fêmur.

Os valores apresentados para o TPS foram obtidos com o software CERR.

Estruturas	Dose Média (%)		Dose Máxima (%)		Dose Mínima (%)	
	TPS	GEL	TPS	GEL	TPS	GEL
PTV	100,0 ± 1,7%	100,1 ± 2,8%	104,1%	108,7%	90,7%	84,8%
Bexiga	51,9 ± 19,7%	45,7 ± 18,9%	100,8%	99,6%	9,2%	2,2%
Reto	30,2 ± 20,1%	27,0 ± 17,2%	94,4%	97,3%	4,9%	3,7%
Cabeças de Fêmur	35,7 ± 12,2%	41,2 ± 13,5%	70,3%	78,2%	15,4%	17,6%

No DVH para o PTV podemos observar uma grande semelhança entre a medida do gel e o esperado pelo TPS, o DVH medido apresenta algumas pequenas regiões que recebem doses menores e maiores que as esperadas pelo TPS, mas que podem ser resultado do próprio processamento das imagens. A grande semelhança entre as respostas pode ser comprovada pelo valor médio de dose obtida pelo gel ($100,1 \pm 2,8\%$) e pelo TPS ($100,0 \pm 1,7\%$).

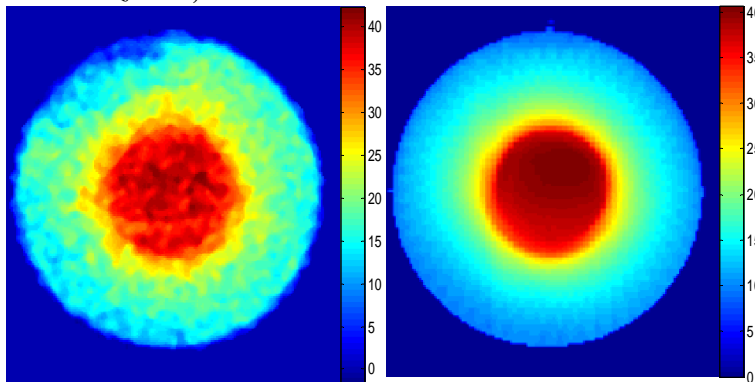
Nos DVHs para os órgãos de riscos (OAR), bexiga, reto e cabeças de fêmur, observamos a semelhança no formato entre as curvas obtidas com o gel e as esperadas pelo TPS, mas com um pequeno deslocamento entre elas, o que era esperado uma vez que os maiores desvios encontrados pela análise gama localizam-se na periferia do objeto simulador, região onde se encontram os OAR. Para a bexiga e o reto, medimos com o gel um volume menor recebendo as doses esperadas pelo TPS, o que se comprova pelos valores médios menores obtidos pelo gel ($45,7 \pm 18,9\%$ para bexiga e $27,0 \pm 17,2\%$ para o reto) do que os esperados pelo TPS ($51,9 \pm 19,7\%$ para a bexiga e $30,2 \pm 20,1\%$ para o reto). Já para as cabeças de fêmur, um volume maior recebe doses maiores que as esperadas pelo TPS, o que também se comprova pelo valor médio de dose ser maior no gel ($41,2 \pm 13,5\%$) do que no TPS ($35,7 \pm 12,2\%$).

As oscilações entre os valores máximos e mínimos de dose nas comparações entre o gel e o TPS, acabam de completar a comparação entre as distribuições de dose, mas por caracterizarem valores pontuais das distribuições de dose, a sua análise deve ser realizada com cuidado, pois grandes variações podem ser resultado de flutuações presentes na imagem medida com o dosímetro gel.

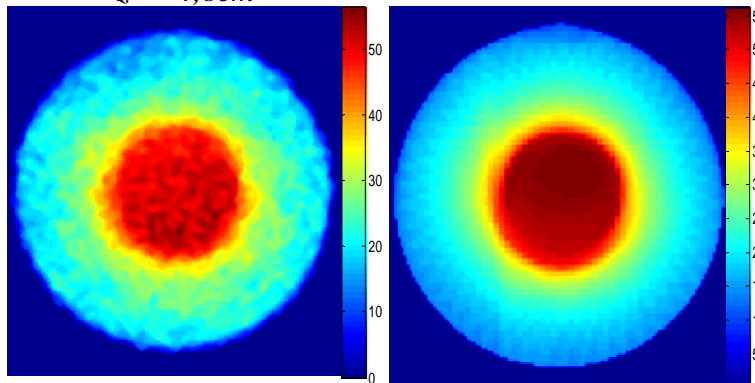
8.3 – Medidas de distribuição de dose no tratamento com IMRT na tomoterapia

A figura 8.6 apresenta as distribuições de dose medidas com o dosímetro gel e as distribuições de dose esperadas pelo TPS para o planejamento do IMRT na tomoterapia. Novamente, cada imagem esta apresentada com a sua coordenada z , sendo o isocentro do tratamento representado pela coordenada $z=0$. As estruturas usadas para o planejamento também foram desenhadas da imagem com $z=-2,4cm$ até $z=1,2cm$ e para elas apresentamos também a sobreposição das isodoses medidas e esperadas. Podemos observar que a distribuição de dose medida com o dosímetro gel se assemelha ao que era esperado pelo TPS em praticamente todas as imagens.

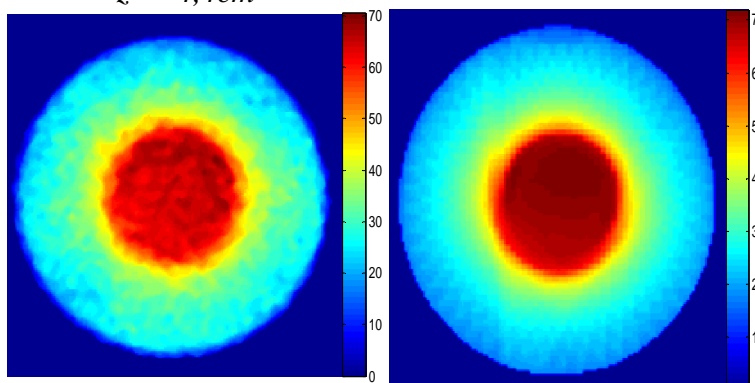
• $z = -5,2cm$



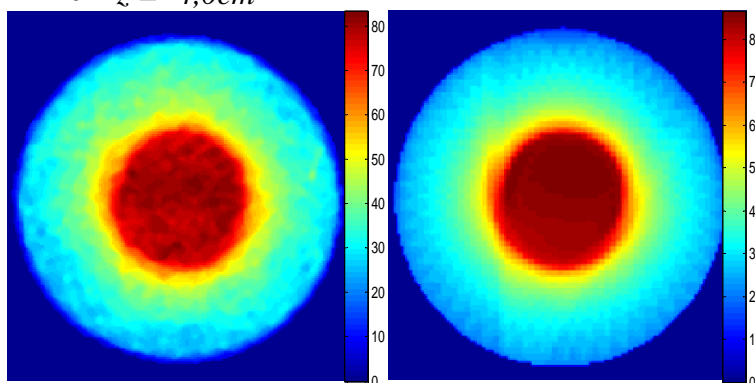
• $z = -4,8cm$



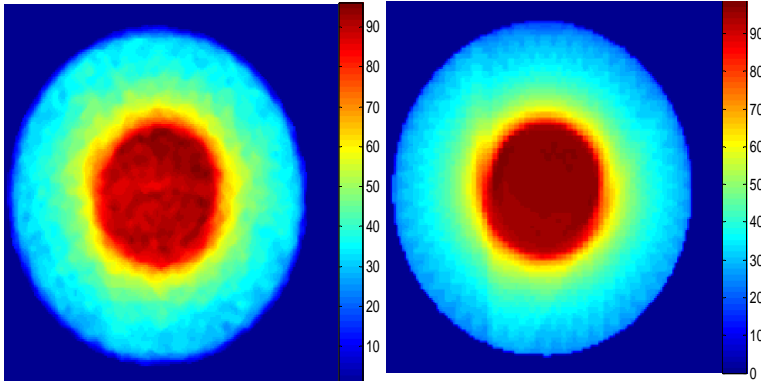
• $z = -4,4cm$



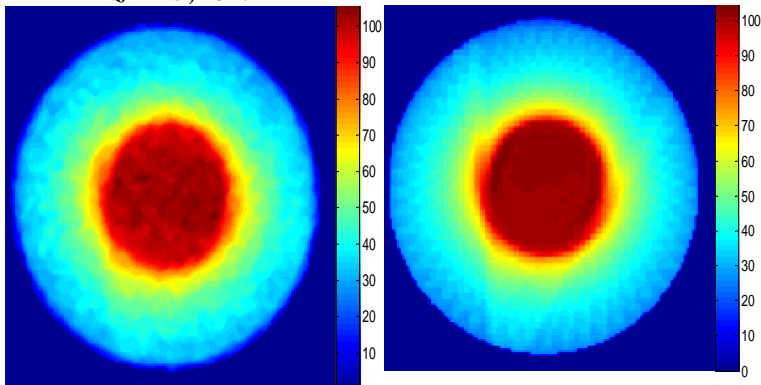
• $z = -4,0cm$



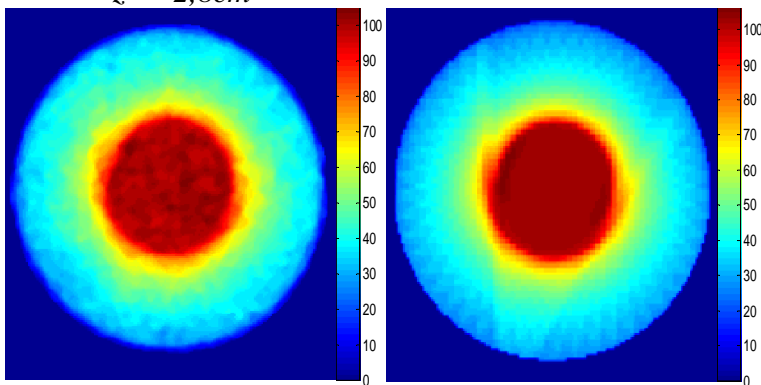
• $z = -3,6cm$



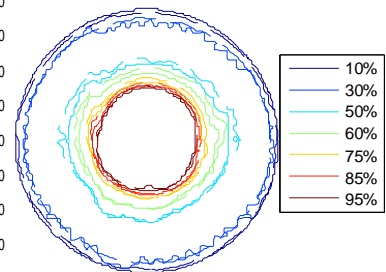
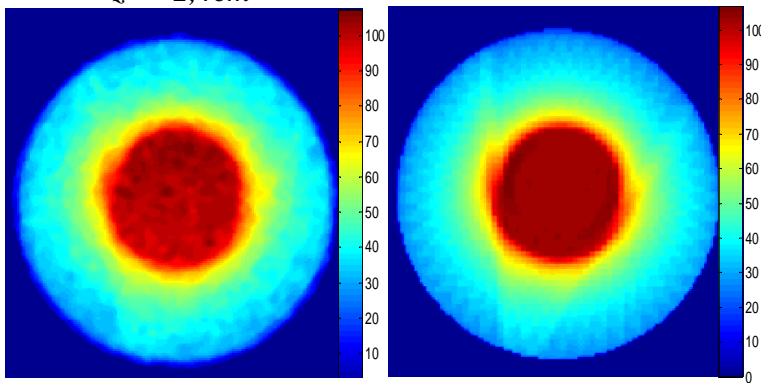
• $z = -3,2cm$



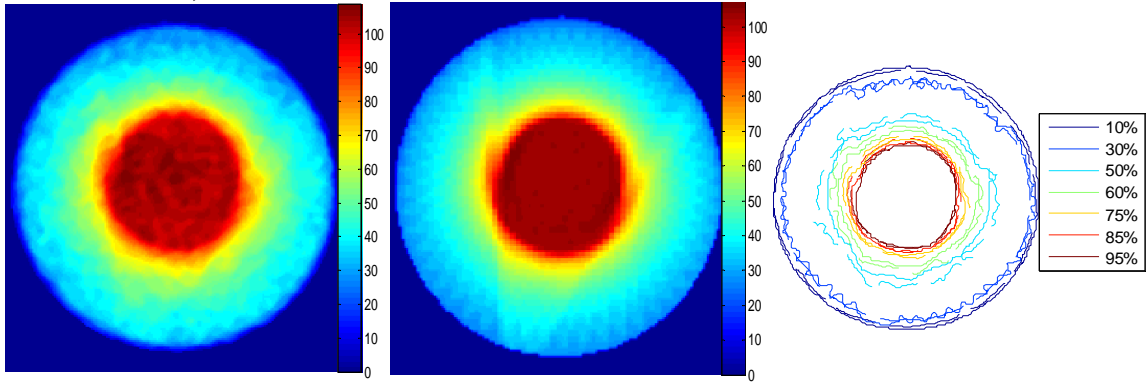
• $z = -2,8cm$



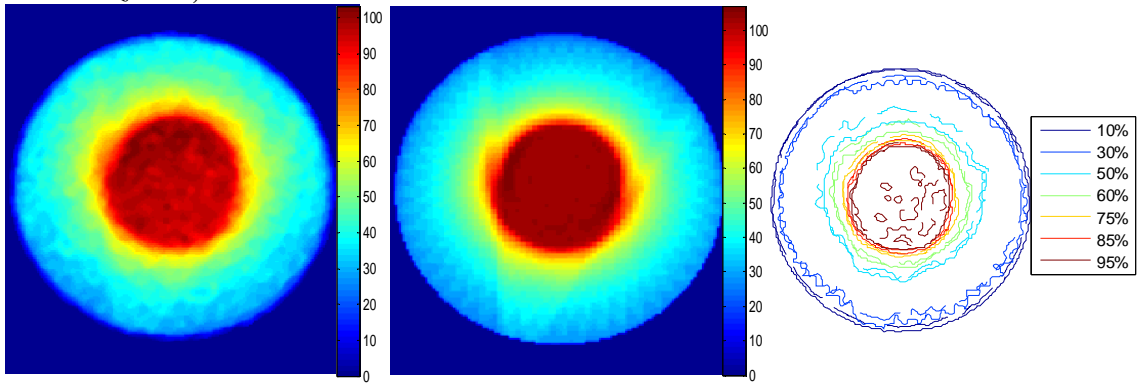
• $z = -2,4cm$



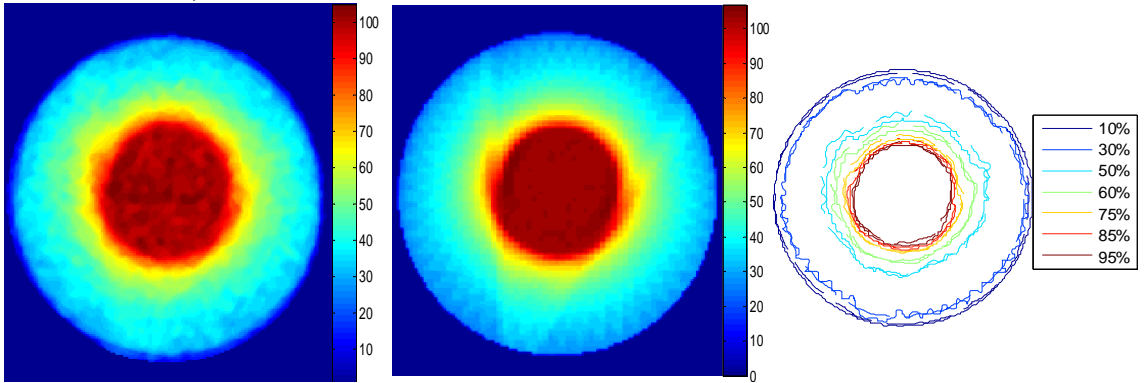
• $z = -2,0\text{cm}$



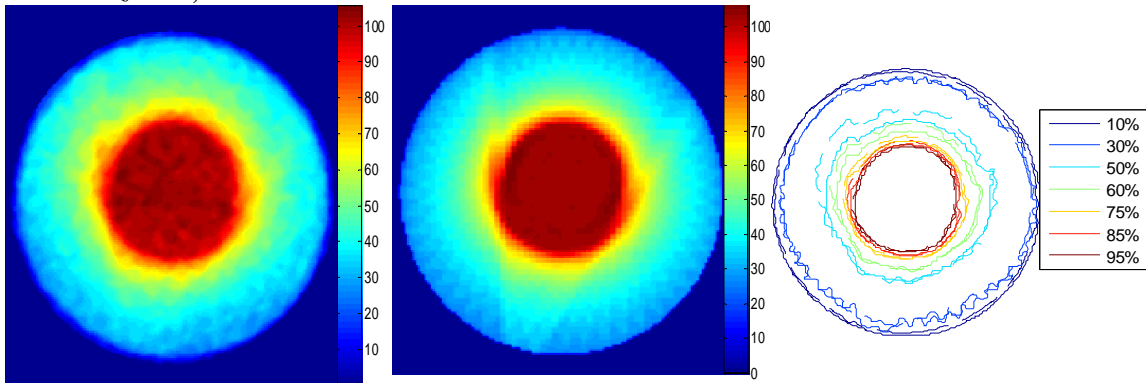
• $z = -1,6\text{cm}$



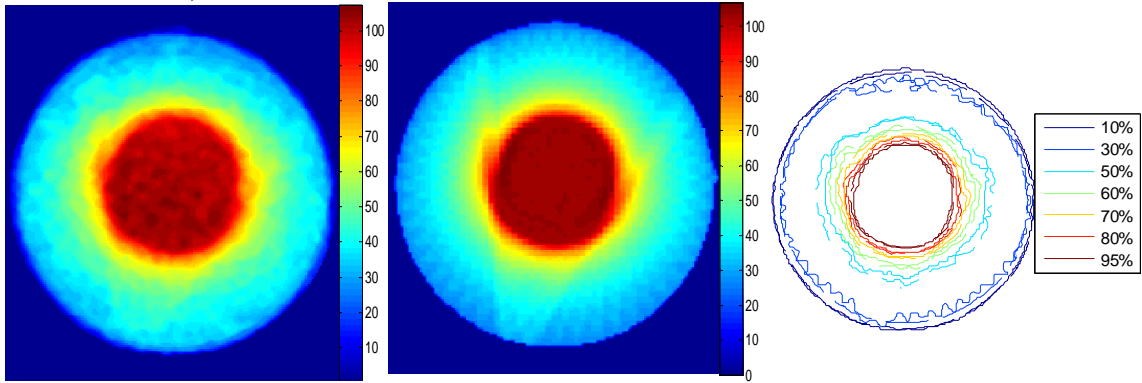
• $z = -1,2\text{cm}$



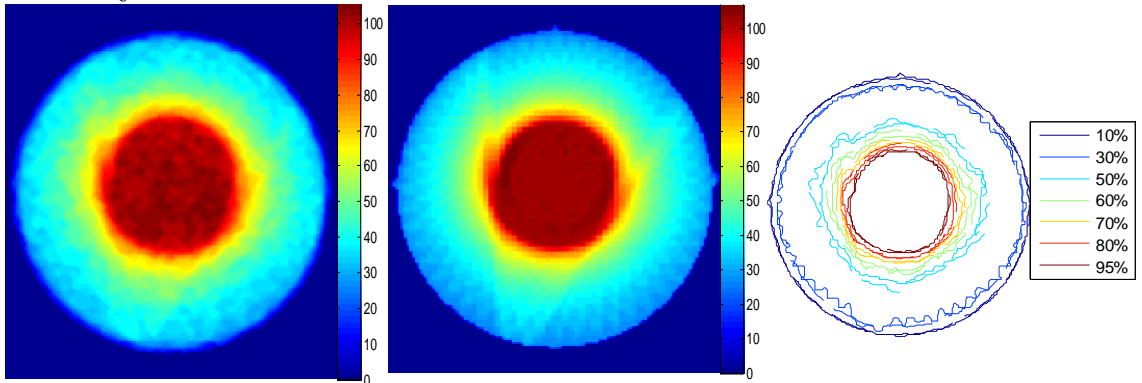
• $z = -0,8\text{cm}$



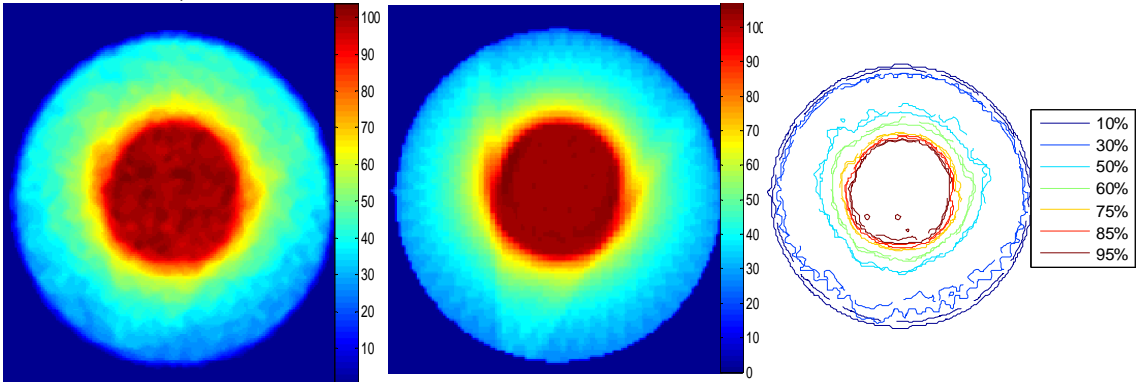
• $z = -0,4cm$



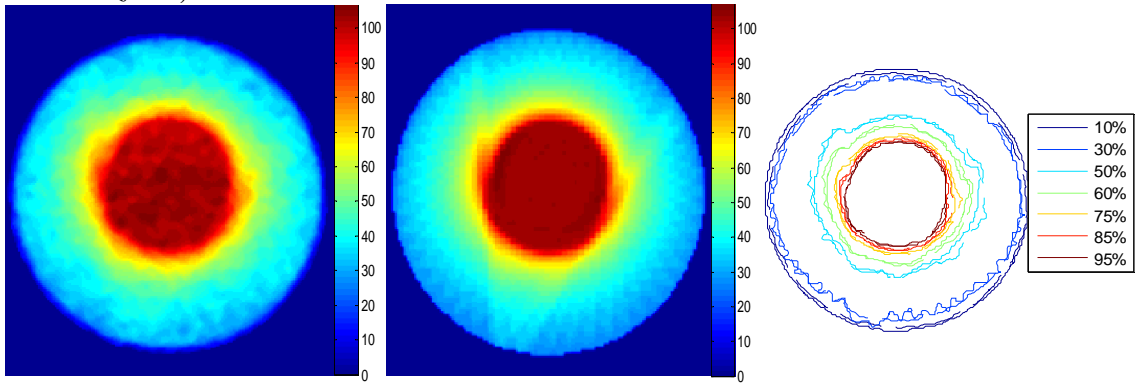
• $z = 0cm - \text{ISOCENTRO}$



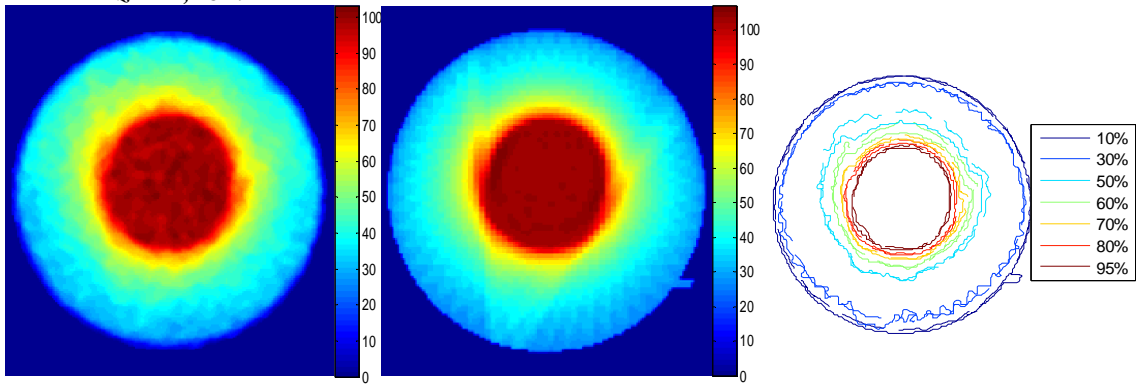
• $z = 0,4cm$



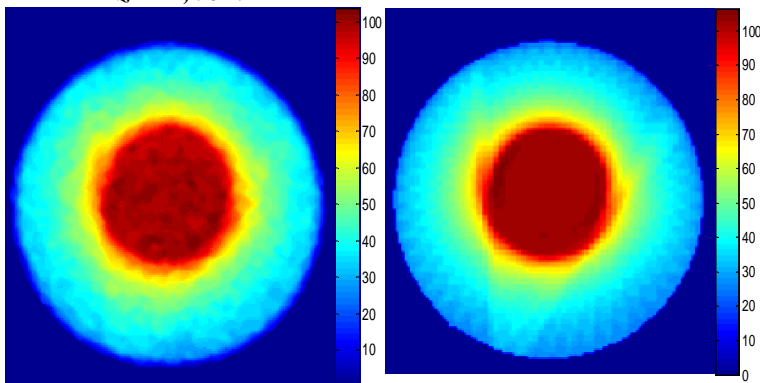
• $z = 0,8cm$



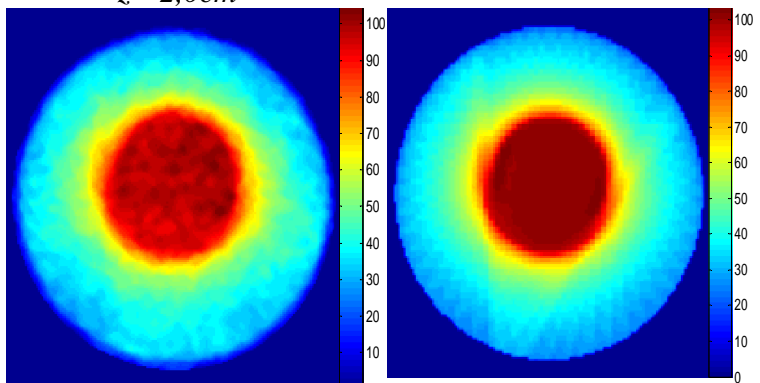
• $z = 1,2\text{cm}$



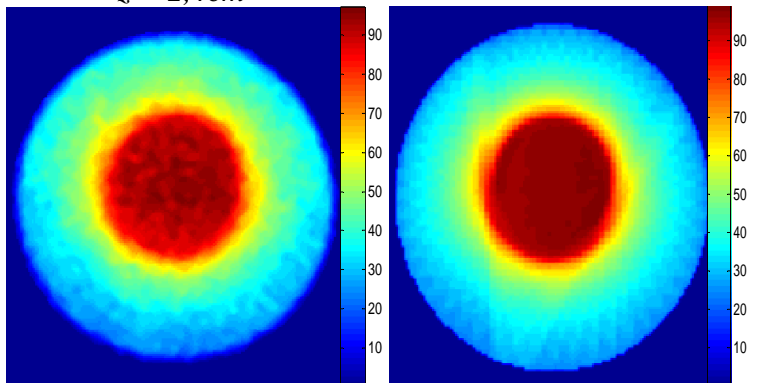
• $z = 1,6\text{cm}$



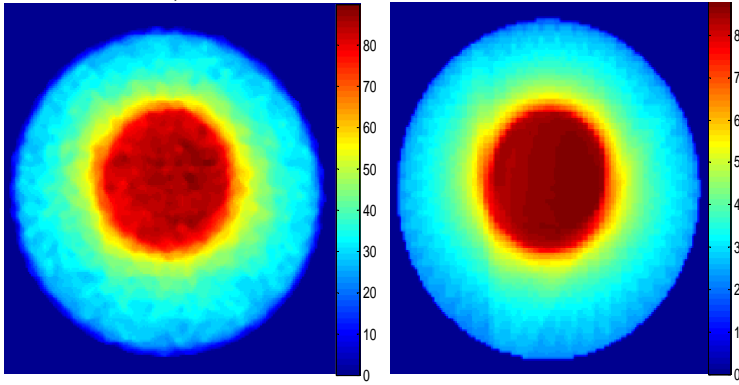
• $z = 2,0\text{cm}$



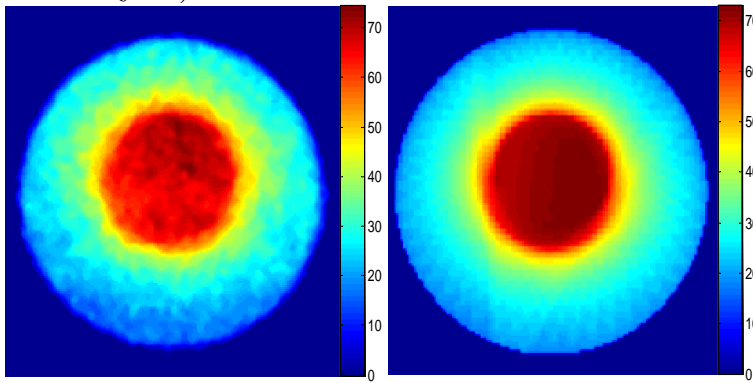
• $z = 2,4\text{cm}$



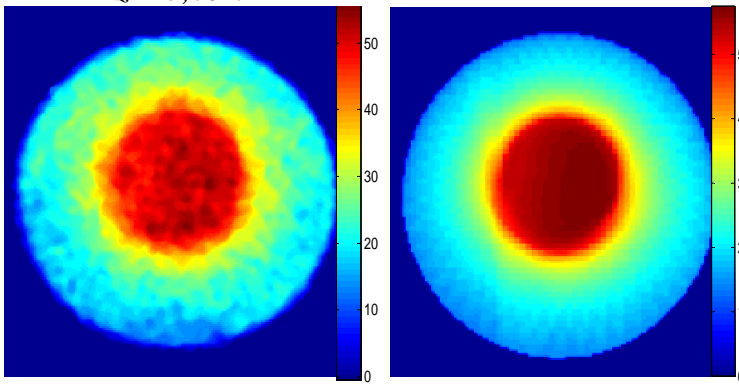
• $z = 2,8cm$



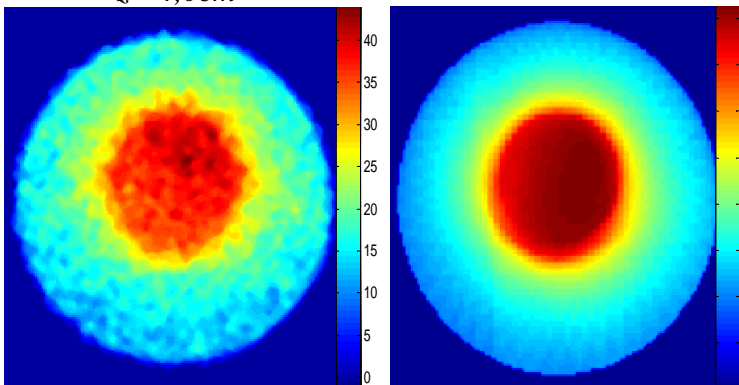
• $z = 3,2cm$



• $z = 3,6cm$



• $z = 4,0cm$



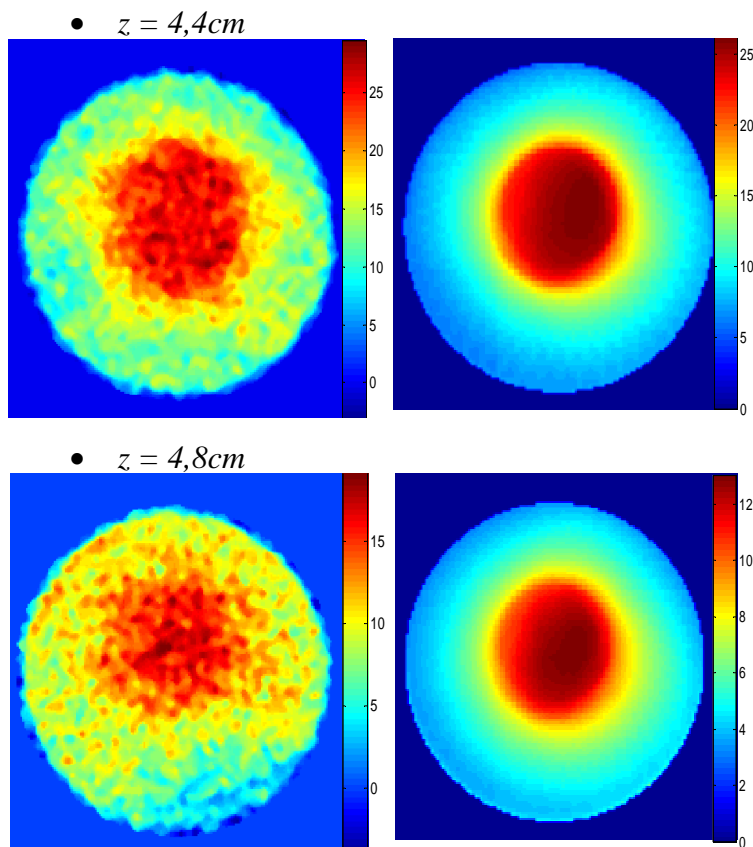
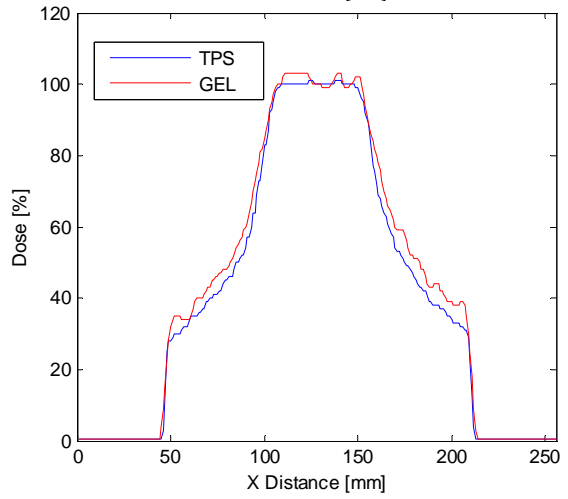
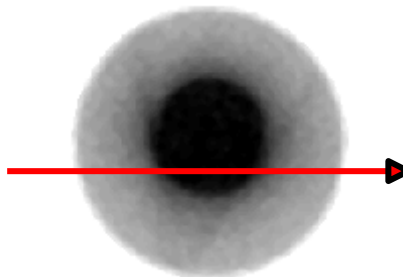
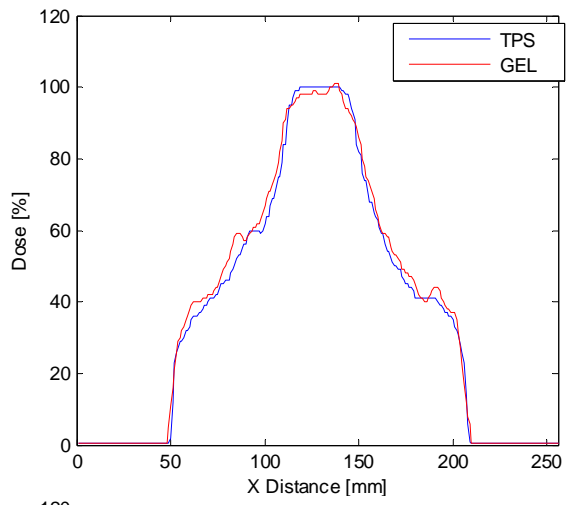
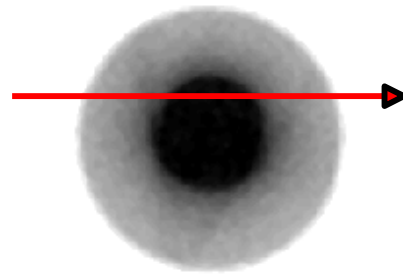
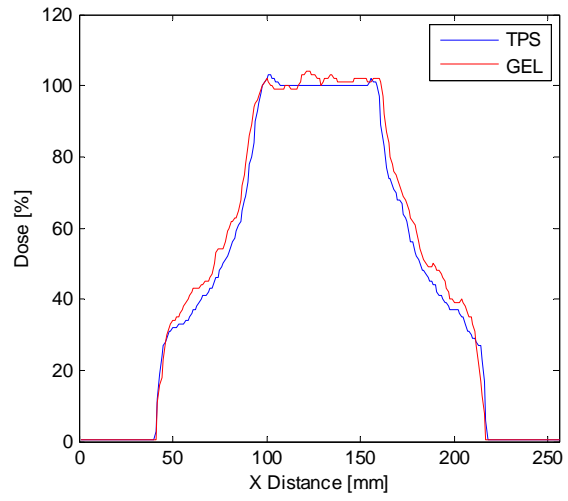
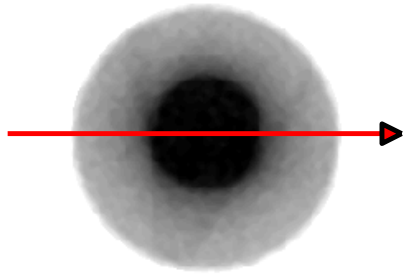


Figura 8.6 – Na coluna 1 são apresentadas as imagens com as distribuições de dose medidas com o gel MAGIC com formaldeído para o plano de IMRT da tomoterapia para as diversas IRMN adquiridas. Na coluna 2 são apresentadas as imagens equivalentes as IRMN com as distribuições de dose exportadas pelo TPS. Todas as distribuições de dose apresentadas foram normalizadas para o isocentro de tratamento. Na coluna 3, para as imagens de $z=-2,4\text{cm}$ até $z=1,2\text{cm}$, nas quais as estruturas para planejamento foram delineadas, temos a sobreposição das isodoses medidas com o dosímetro gel (linhas pontilhadas) e das isodoses exportadas pelo TPS (linhas contínuas).

Para ilustrar a semelhança entre as medidas com o gel e o esperado pelo sistema de planejamento no plano do isocentro de tratamento, podemos novamente analisar a sobreposição de diversos perfis de dose das distribuições de dose obtidas com o gel e com o TPS (figura 8.7). Verificamos uma grande semelhança entre os perfis apresentados e notamos novamente, a presença do ruído característico da dosimetria gel.



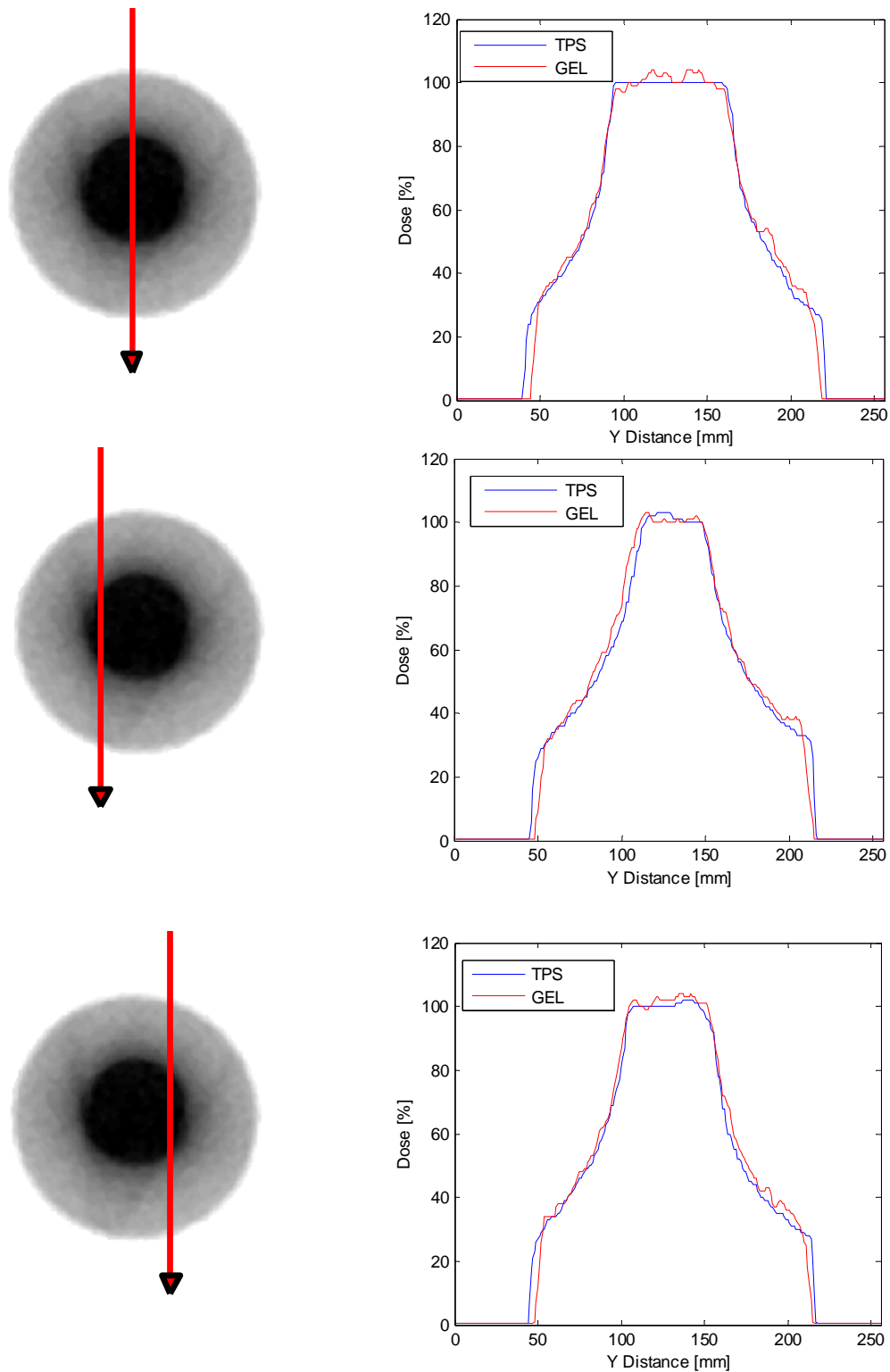
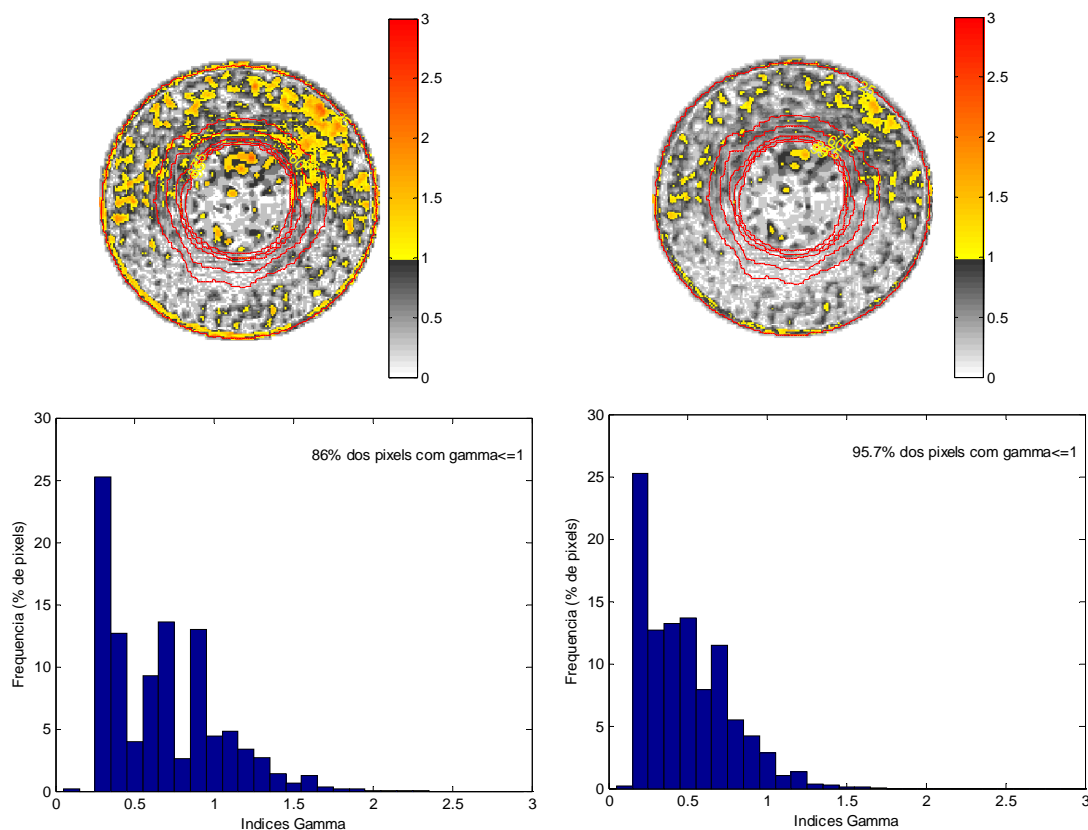


Figura 8.7 – A coluna 1 apresenta a imagem com distribuição de dose do isocentro do tratamento do teste de IMRT da tomoterapia medida pelo gel, com sua intensidade em escala de cinza, além de uma barra indicando a direção dos perfis da distribuição de dose apresentados na coluna 2 para a medida do gel e o esperado pelo TPS na mesma posição.

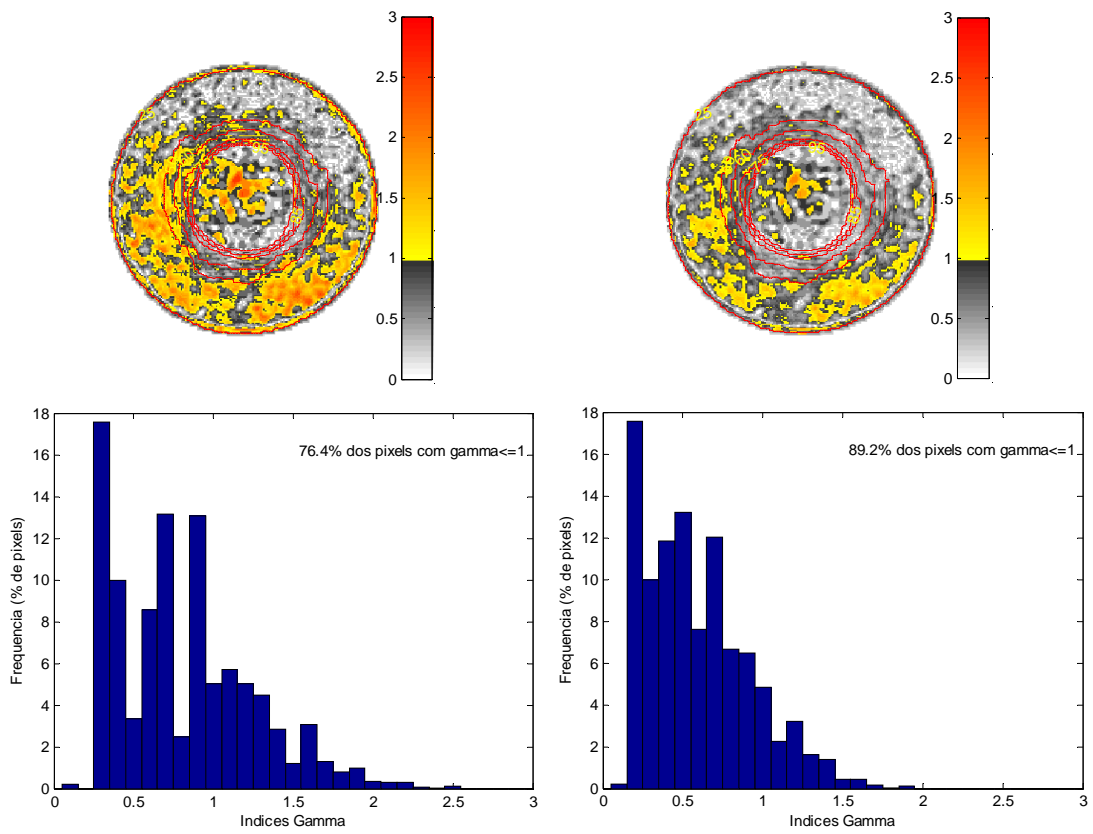
E da mesma forma que para o teste de IMRT no AL, para avaliarmos quantitativamente os resultados, realizamos a análise gama para as imagens em que as estruturas do planejamento foram delineadas e a dose foi avaliada durante o planejamento, nas IRMN de $z=-2,4\text{cm}$ até $z=1,2\text{cm}$ (figura 8.8). Novamente, foram apresentadas as análises gama com as restrições de 3% com 3mm e 4% com 4mm. Além disso, o histograma com a distribuição dos valores de gama na imagem é apresentado com uma indicação do percentual de pontos que passaram no teste.

Com a restrição de 3% de variação em dose e 3mm de variação em distância, nenhuma imagem passaria no teste gama e teríamos apenas três imagens próximas a isto ($z=-1,2\text{cm}$, $z=0\text{cm}$ e $z=0,8\text{cm}$). Adotando o critério um pouco mais flexível com as restrições de 4% de variação em dose e 4mm de variação em distância, 7 imagens passariam no teste e teríamos duas imagens bem próximas disto ($z=-2,0\text{cm}$ e $z=1,2\text{cm}$), apenas a imagem em $z=-1,6\text{cm}$, continuaria indicando uma grande diferença entre a imagem medida e a esperada.

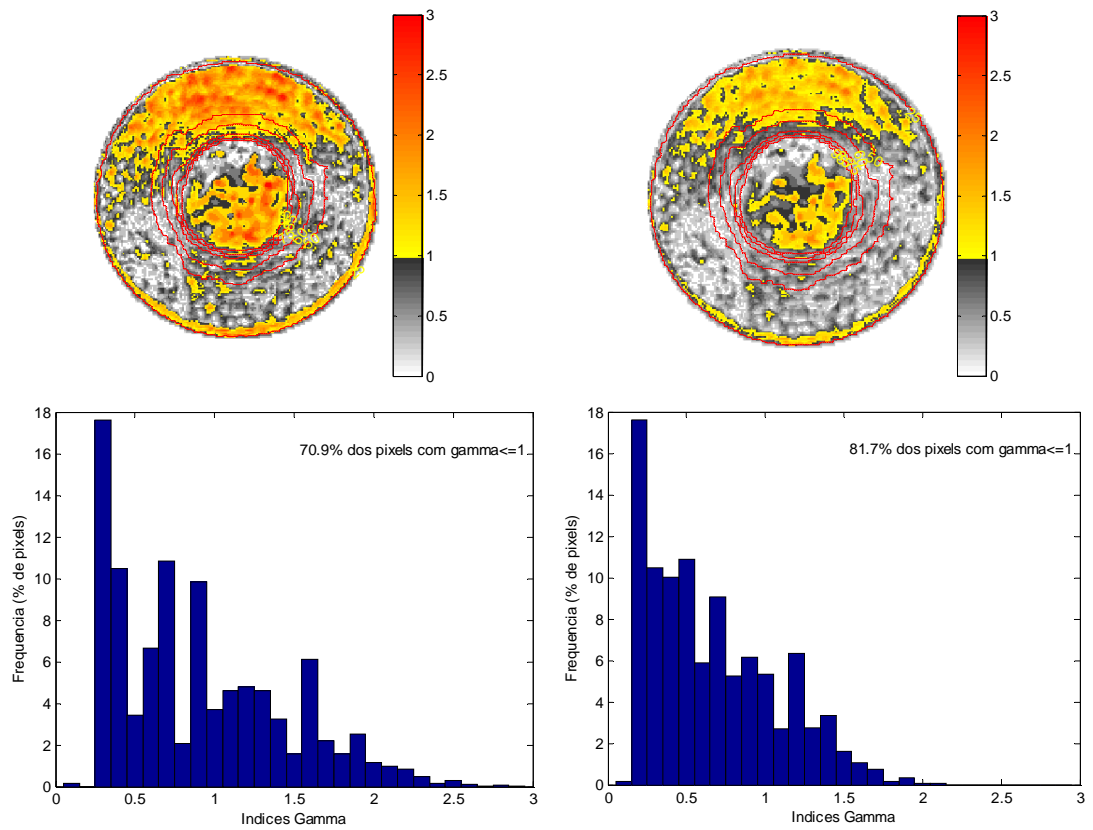
- $z=-2,4\text{cm}$



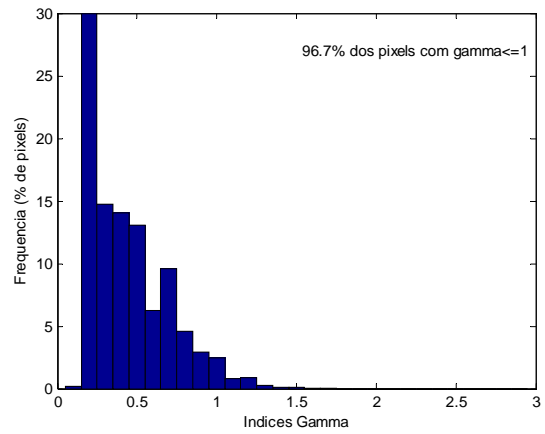
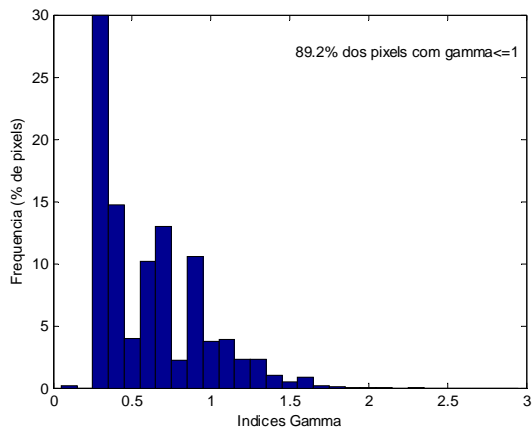
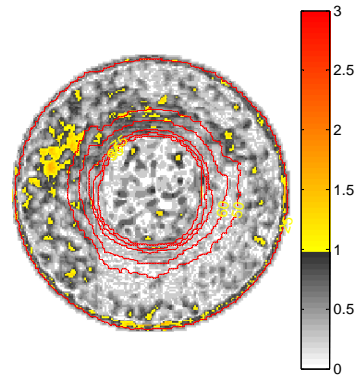
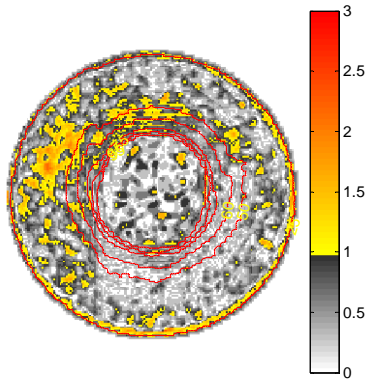
• $z=-2,0cm$



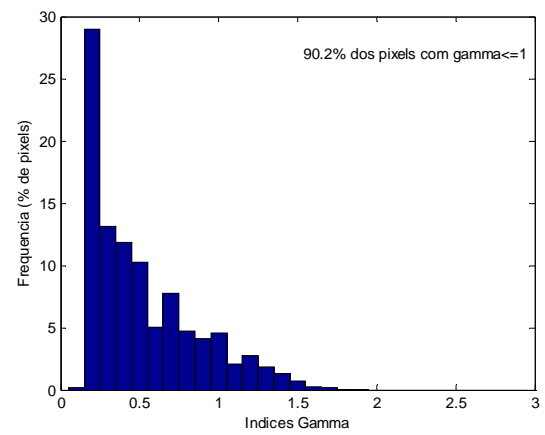
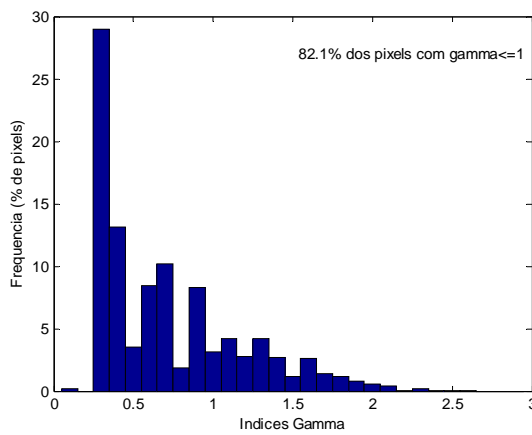
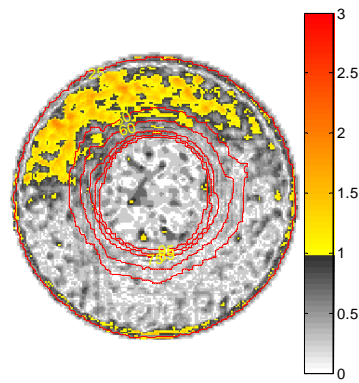
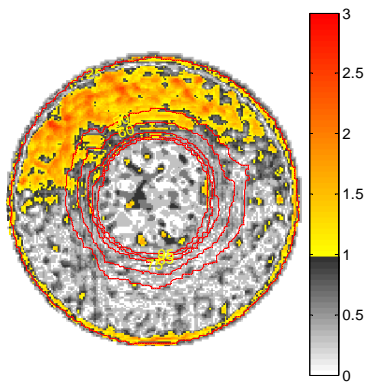
• $z=-1,6cm$



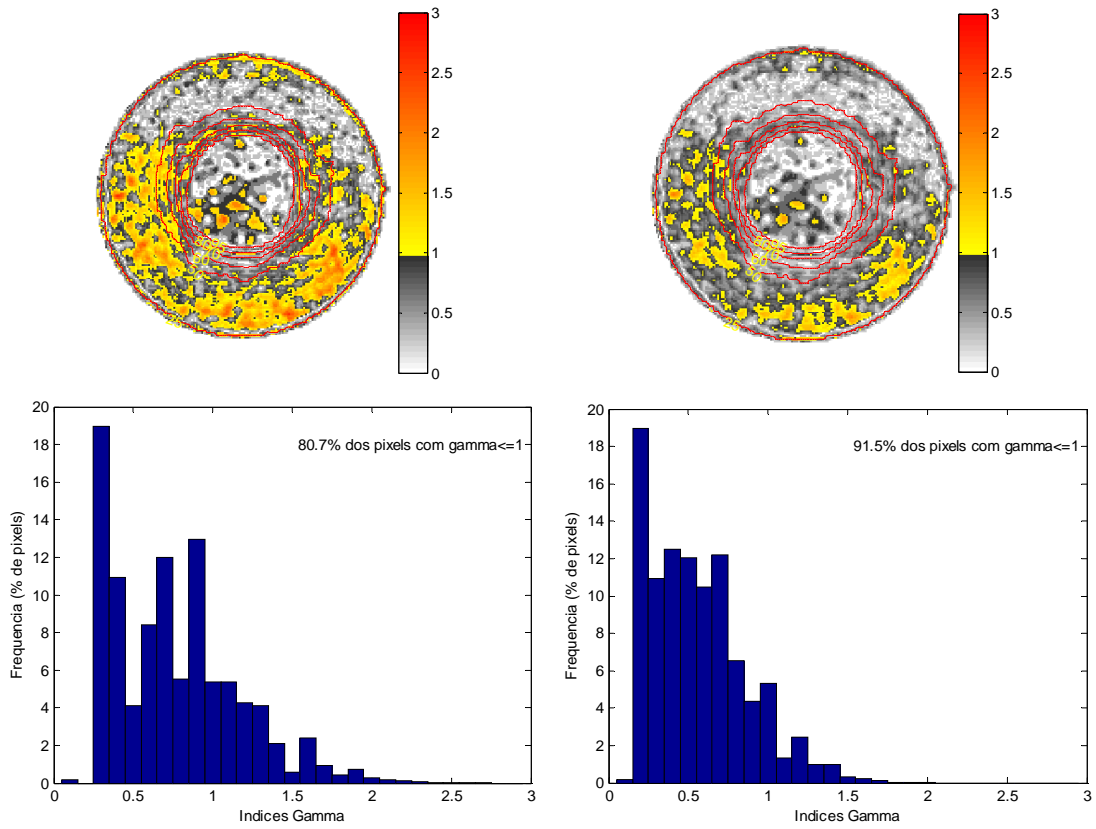
• $z=-1,2cm$



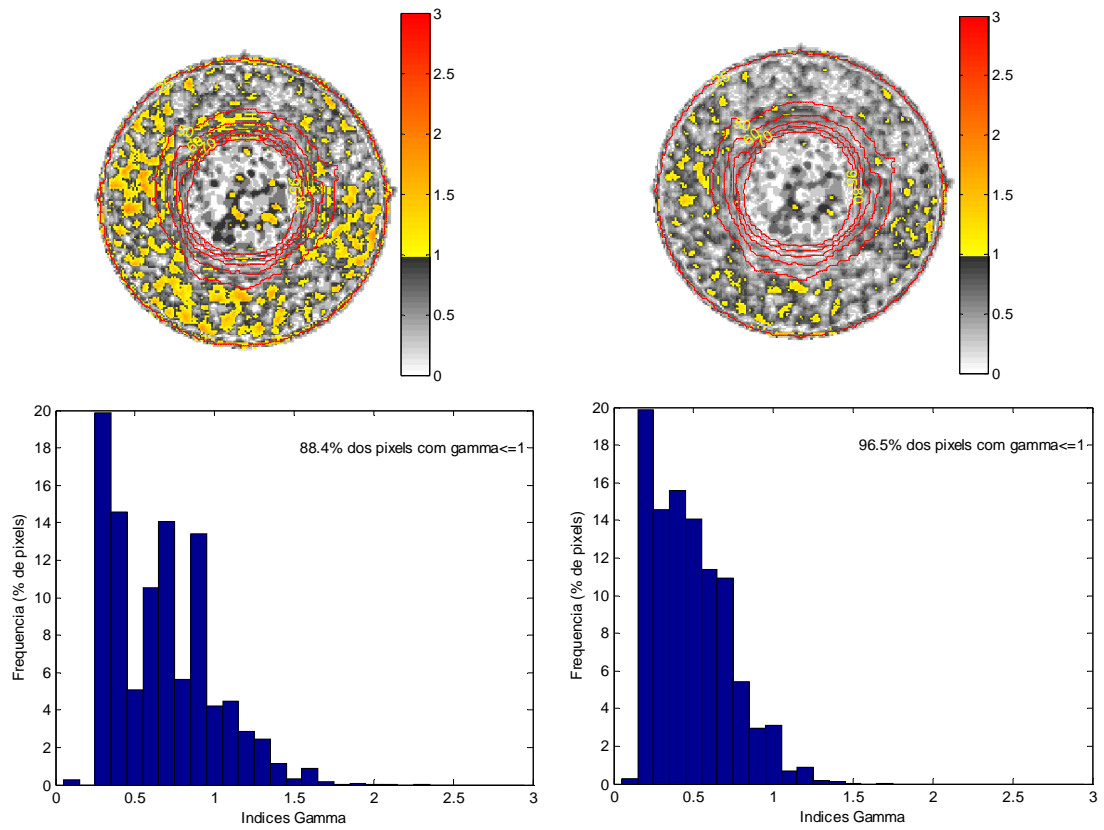
• $z=-0,8cm$



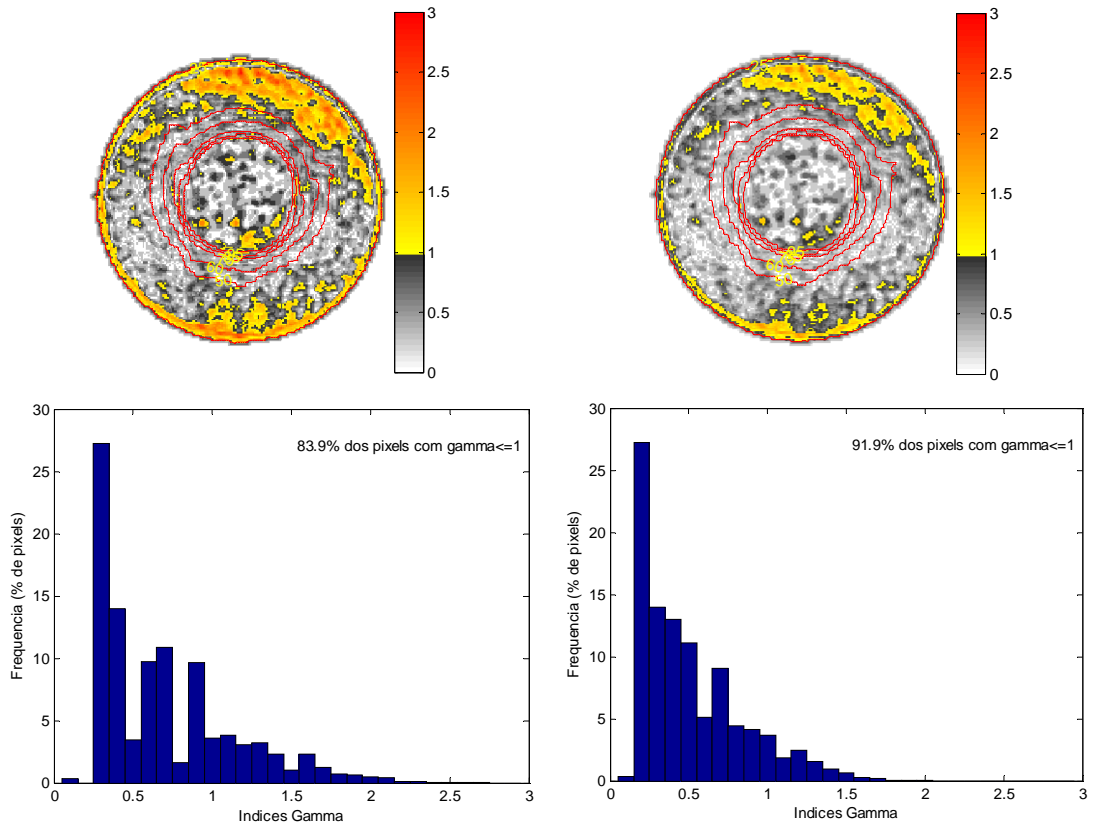
- $z = -0,4cm$



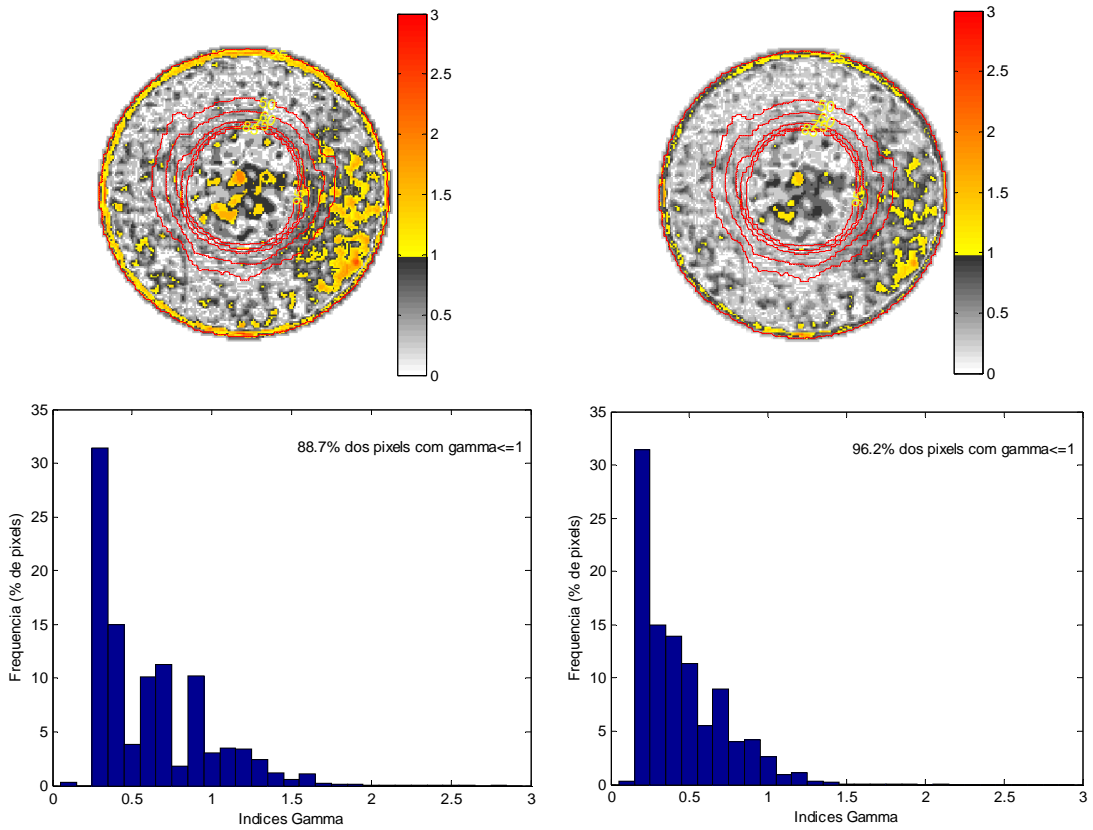
- $z = 0cm$ – ISOCENTRO



• $z=0,4cm$



• $z=0,8cm$



- $z=1,2\text{cm}$

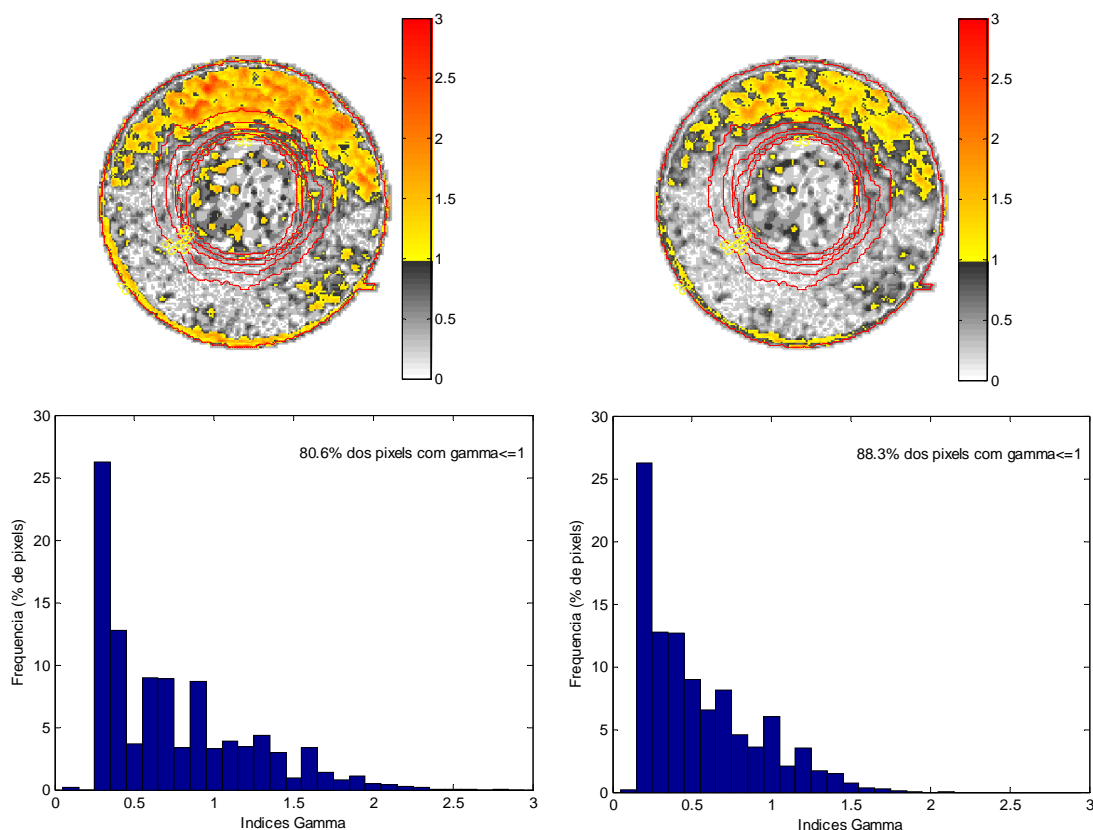


Figura 8.8 – Análise gama com diferentes critérios de dose e distância para todas as imagens em que as estruturas para planejamento foram delineadas. Na coluna 1, foram usados 3% em dose e 3mm de distância para geração das imagens com a distribuição dos valores do índice gama e na coluna 2, foram usados 4% em dose e 4mm de distância. Além disso, embaixo de cada imagem com a distribuição dos valores do índice gama, apresentamos um histograma para avaliarmos a sua distribuição e a porcentagem de pixels que passaram no teste, ou seja, que apresentam gama menor que 1 também está indicada.

Para este teste de IMRT na tomoterapia todas as imagens falharam no teste gama com critérios de 3% em dose e 3mm em distância. Pela configuração mais simplificada distribuição de dose deste teste, em comparação ao teste de IMRT realizado no AL, e pela localização periférica dos maiores desvios identificados na avaliação gama podemos imaginar que uma diferença no posicionamento dos objetos simuladores entre as aquisições das imagens para planejamento e leitura das doses pode ter ocorrido. Uma pequena inclinação no objeto simulador irradiado durante a aquisição das IRMN, em relação ao seu posicionamento na aquisição das imagens TC,

poderia ser o responsável pelas maiores diferenças encontradas na periferia do objeto do que no centro. Esta idéia é reforçada quando pensamos na metodologia utilizada para aquisição das imagens (item 6.1.4), em que o objeto simulador do teste da tomoterapia foi o último a ser posicionado e pôde ter seu posicionamento influenciado por pequenas movimentações no suporte usado para o posicionamento dos objetos simuladores, pela colocação e retirada dos dois objetos que tiveram suas imagens adquiridas antes.

Levando em conta a discussão acima e todas as outras incertezas associadas ao processamento destas imagens que foram discutidas no teste de IMRT no AL, consideramos nossos resultados satisfatórios. Vale lembrar que a resolução das imagens exportadas pelo sistema de planejamento *TomoTherapy Planning Station* possuíam uma resolução de 0,65 pixel/mm e também precisaram de interpolação para alcançar a resolução desejada, o que também pode ter influenciado os resultados apresentados na figura 8.8.

Novamente, os histogramas dose-volume foram calculados para a real avaliação tridimensional da dose e para nos fornecer mais informações sobre a performance do dosímetro gel desenvolvido pela comparação com os resultados esperados pelo TPS (figura 8.9). Além disso, a comparação entre os valores médios de dose com seu respectivo desvio padrão e os valores máximos e mínimos para as duas distribuições de dose também são apresentadas na tabela 8.2.

No DVH para o PTV podemos observar novamente uma semelhança entre a medida do gel e o esperado pelo TPS. O DVH para o gel apresentado oscila sobre a curva esperada pelo TPS, apresentando um pequeno volume com doses superiores às esperadas e outro volume, um pouco maior, com doses menores que as esperadas. Novamente as diferenças entre as duas curvas podem ser atribuídas ao processamento das imagens. A análise estatística apresentada na tabela 8.2 confirma este cenário, os valores médios para o gel (99,9%) e o TPS (100,1%) são bem próximos e o desvio padrão para a medida com o gel (2,7%) é maior que o desvio do TPS (0,1%).

Novamente, os maiores desvios encontrados pela análise gama localizam-se nas periferias do objeto simulador, locais onde estão os OAR e por isso, embora os DVHs medidos para a bexiga, reto e cabeças de fêmur apresentem o mesmo formato que os esperados, verificamos um pequeno deslocamento entre as curvas. O mesmo comportamento obtido nos DVHs do teste de IMRT no AL foi obtido no teste com a tomoterapia: para a bexiga e o reto, medimos um volume menor recebendo as doses

esperadas pelo TPS, o que se comprova pelos valores médios menores obtidos pelo gel ($51,7 \pm 11,9\%$ na bexiga e $52,1 \pm 13,2\%$ no reto) do que os esperados pelo TPS ($55,1 \pm 14,6\%$ na bexiga e $54,9 \pm 14,7\%$ no reto); já para as cabeças de fêmur, um volume maior recebe doses maiores que as esperadas pelo TPS, o que também se comprova pelo valor médio da dose ser maior no gel ($45,2 \pm 5,6\%$) do que no TPS ($40,5 \pm 5,3\%$).

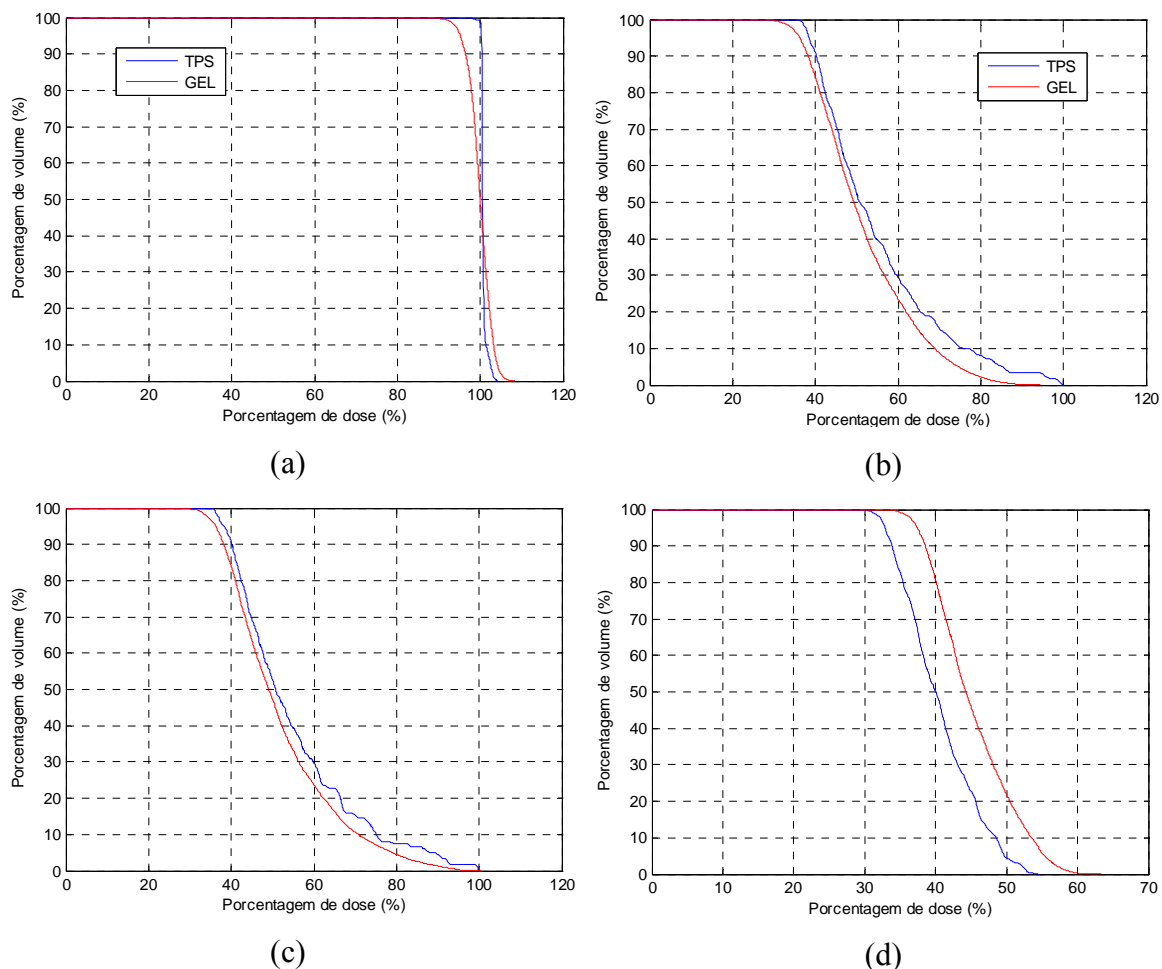


Figura 8.9 – Histogramas Dose-Volume acumulativos para o planejamento de IMRT na tomoterapia medidos com gel e exportados pelo TPS para as diversas estruturas avaliadas: PTV (a), bexiga (b), reto (c) e as cabeças de fêmur (d). Os DVHs apresentados para o TPS foram exportados diretamente do software CERR.

Tabela 8.2 – Dose média com seu respectivo desvio padrão, Dose Máxima e Mínima medidas pelo dosímetro gel e calculadas pelo TPS para as estruturas delineadas para o planejamento do tratamento de IMRT na tomoterapia: PTV, bexiga, reto e cabeças de fêmur. Os valores apresentados para o TPS foram exportados do software CERR.

Estruturas	Dose Média (%)		Dose Máxima (%)		Dose Mínima (%)	
	TPS	GEL	TPS	GEL	TPS	GEL
PTV	100,1 ± 0,1%	99,9 ± 2,7%	104,2%	108,3%	96,3%	82,9%
Bexiga	55,1 ± 14,6%	51,7 ± 11,9%	100,0%	94,5%	35,9%	27,7%
Reto	54,9 ± 14,7%	52,1 ± 13,2%	100,1%	100,6%	35,4%	26,4%
Cabeças de Fêmur	40,5 ± 5,3%	45,2 ± 5,6%	54,5%	63,4%	29,7%	32,6%

Os valores máximos e mínimos de dose nas comparações entre o gel e o TPS, apresentam-se próximos em todas as estruturas, mas, devemos tomar cuidado em sua análise, pois podem ocorrer variações devido às flutuações presentes na imagem medida com o dosímetro gel.

8.4 – Análise das incertezas

A incerteza padrão do tipo A corresponde ao desvio padrão do valor médio de R2 ou dose no PTV. Para o teste de IMRT no AL ela seria de 2,8% (tabela 8.1) e para o teste de IMRT na Tomoterapia ela seria de 2,7% (tabela 8.2) e como elas são diferentes, para a análise da incerteza global desta metodologia de dosimetria gel, assumiremos o valor médio de 2,75%.

A incerteza padrão do tipo B, calculada pela equação 6.3, foi usada para o cálculo de todos os outros fatores que podem influenciar as medidas com o gel, são eles:

- a variação na saída do AL durante a irradiação que pode ser considerada como tendo um limite de $\pm 1\%$ (Gustavsson *et al*, 2003) o que corresponde a um $u_B=0,6\%$;

- a alteração na taxa de dose do feixe ao atravessar o objeto simulador: considerando os dados apresentados no item 7.5 com o objeto simulador usado (diâmetro=17cm) posicionado com o isocentro a 8,5cm de profundidade, teremos na superfície anterior do objeto simulador uma taxa de dose de 478cGy/min, enquanto

que na superfície posterior teremos 340cGy/min, o que corresponde respectivamente a +0,6% e -0,5% de desvio na resposta em R2 do dosímetro. Assim, temos $u_B=0,3\%$.

- as incertezas introduzidas pelo processamento das imagens, como por exemplo, na subtração das imagens de referência com o mapeamento das inomogeneidades de campo magnético, na normalização dos dados e no registro das imagens são a maior fonte de incertezas na comparação entre as distribuições de dose medidas pelo gel e calculadas pelo TPS, por isso um limite de $\pm 5\%$ pode ser tranquilamente usado (Gustavsson *et al*, 2003) o que nos leva a um $u_B=2,9\%$.

A variação da energia do feixe ao atravessar o objeto simulador foi desconsiderada na avaliação de incertezas em nossos experimentos porque a energia do feixe praticamente não varia dentro do objeto simulador, já que nenhum acessório capaz de endurecer o feixe foi utilizado. A variação de temperatura do objeto simulador durante a medida também foi desconsiderada devido ao seu grande volume (3l) que permite o resfriamento por condução. Além disso, as variações no sinal da RMN em diferentes posições no objeto simulador preenchido com gel pela não uniformidade do campo magnético do tomógrafo também foram desconsideradas porque todas as IRMN analisadas foram normalizadas pela medida do gel não irradiado, que mapeou a inomogeneidade de campo magnético do tomógrafo e eliminou esta fonte de incertezas das nossas análises.

Todos os valores de incerteza padrão estão sintetizados na tabela 8.3 e com eles encontramos que a incerteza combinada de nossos resultados é de 2,8% quando a comparação entre distribuições de dose não é realizada e de 4,0% quando a comparação é realizada. Se considerarmos a incerteza expandida com limite de confiança de 95% ($k=2$) encontramos 5,6% quando a comparação entre as distribuições de dose não é realizada e 8,0% quando a comparação é realizada.

Tabela 8.3 – Valores estimados para as incertezas padrão.

	TIPO A	TIPO B		
	Desvio Padrão de R2	Variação na saída do AL	Variação pela taxa de dose	Processamento das IRMN
Limite	-	$\pm 1\%$	+0,6% e -0,5%	5%
Incerteza padrão	2,75%	0,6%	0,3%	2,9%

8.5 – Considerações gerais

Avaliando os trabalhos disponíveis que analisaram medidas de IMRT utilizando dosimetria gel com IRMN para a leitura da dose podemos avaliar a importância de nosso estudo. Selecionamos algumas referências com trabalhos similares ao que apresentamos, muitos estudos não foram apresentados a seguir porque utilizaram feixes com intensidade modulada para averiguação de propriedades específicas dos dosímetros e não para a avaliação do plano de tratamento aplicado.

Dois estudos foram encontrados na literatura sobre a utilização da dosimetria gel para verificação de tratamentos de IMRT de próstata, mas nenhum deles apresenta a análise detalhada que foi realizada em nosso trabalho. O primeiro estudo foi apresentado em 1998 (Oldham *et al* 1998c) e utilizou o gel BANG[®] com 9 campos de radiação com intensidade modulada na técnica de “tomoterapia estática” usando o colimador de múltiplas folhas NOMOS Mimic para uma simulação de tratamento de próstata, com um PTV central e dois OAR, um deles anterior e outro posterior. Como resultados foram apresentadas apenas as isodoses medidas pelo gel em um plano axial e outro sagital e a análise é feita com a sobreposição das isodoses medidas com as esperadas pelo TPS, boa semelhança foi encontrada entre esses resultados, mas a avaliação tridimensional das doses não foi feita. O segundo deles foi apresentado em 2004 (Sandilos *et al*, 2004), utilizou o gel PABIG e um plano com 7 campos de radiação com intensidade modulada, e mostrou que a resposta do dosímetro gel foi semelhante ao esperado pelo TPS, pois o DVH medido para o PTV sobrepôs o esperado. O DVH para os órgãos de risco não foi apresentado porque o volume de gel não cobria toda a região em que eles estavam posicionados.

Em 2003, Gustavsson (Gustavsson *et al*, 2003) apresentou uma medida de IRMT com o gel MAGIC com a simulação de um PTV e um OAR ao lado dele, vale lembrar que a formulação inicial do gel MAGIC que usamos antes da adição de formaldeído foi baseada neste estudo. Em sua avaliação tridimensional das distribuições de dose, um resultado muito semelhante ao nosso foi obtido com grande equivalência entre o DVH medido e o calculado pelo TPS para o PTV e um pequeno deslocamento entre a curva medida e esperada para o OAR. Ainda em 2003, um estudo utilizou um objeto simulador preenchido com gel com uma região de inhomogeneidade preenchida com ar (Vergote *et al*, 2003) para avaliar os resultados

previstos para um planejamento de IMRT no pulmão por dois sistemas de planejamento diferentes, o Helax-TMS (MDS Nordion) e o GRATIS (Sherouse Systems Inc). Os resultados medidos com o gel foram semelhantes ao esperado pelo primeiro TPS utilizado, enquanto que para o segundo, os desvios foram maiores. No entanto, os resultados apresentados basearam-se apenas em sobreposições de isodoses, análises de diferenças de dose e posicionamento, mas nenhum dado completamente tridimensional, como os DVHs, foi avaliado.

Outro estudo utilizou gel na comparação entre o resultado de diversos algoritmos para o cálculo da distribuição de dose em um caso de IRMT na região da cabeça e pescoço (Partridge *et al*, 2006) e uma boa semelhança foi encontrada entre o DVH medido pelo gel para o PTV e o resultado simulado por Monte Carlo. Novamente, apenas o PTV foi analisado.

Como podemos ver, embora a dosimetria gel tenha seu grande diferencial na possibilidade da completa avaliação tridimensional das doses em apenas uma medida, vários estudos apresentados não realizam a completa análise possível dos dados adquiridos. Uma importante consideração aqui é que selecionamos apenas os trabalhos de dosimetria gel com leitura de dose através de IRMN aplicados à medida de tratamentos com IMRT que são relevantes para comparação com os nossos resultados, se tivéssemos considerado outras técnicas para a leitura das distribuições de dose, como por exemplo, a TOC, muitos outros estudos poderiam ser incluídos.

Comparando os resultados que apresentamos com os resultados obtidos por estes trabalhos, verificamos como característica comum a concordância entre a sobreposição das isodoses medidas pelo gel e as utilizadas como referência, a sobreposição entre os DVHs obtidos para o PTV nos diversos planejamentos analisados e o desvio entre os DVHs medidos para os OAR. Já a análise gama realizada neste trabalho, em que a maioria das imagens não passam no teste com 3% de variação em dose e 3mm de variação em volume é um resultado que não foi apresentado nos trabalhos citados. Gustavsson apresentou mais de 90% dos pontos passando no teste gama com 3% e 3mm, Partridge usou um critério ainda mais restritivo de 2% e 2mm para análise de seus dados e embora não tenha apresentado valores percentuais para aprovação no teste gama, afirmou que a semelhança entre as duas distribuições foi excelente. O resultado mais próximo ao que obtivemos foi o de Sandilos, que restringiu a região de análise gama à região de cobertura da isodose de 60% para evitar a falha no teste dos pontos fora desta região.

CAPÍTULO 9 – CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

9.1- Conclusões e Considerações finais

Neste trabalho desenvolvemos um dosímetro semelhante ao gel MAGIC inteiramente com componentes disponíveis no mercado nacional com a adição de 3,3% em massa de formaldeído, obtendo assim uma maior temperatura de fusão, um aumento de 10,5% na sensibilidade em relação à formulação padrão e uma diminuição na incerteza associada à determinação dos valores de R2.

O dosímetro desenvolvido foi utilizado para a medida da distribuição de dose com a profundidade, apresentando resultados bastante compatíveis com o esperado.

Durante a caracterização dosimétrica verificamos que a resposta do dosímetro é linear para doses de até 15Gy e que as curvas de calibração se alteram com o passar do tempo após a irradiação, por isso padronizamos o tempo mínimo para aquisição das IRMN em 24 horas após a irradiação.

Com relação à dependência energética encontramos uma maior dependência da resposta do dosímetro para feixes de baixa energia, tomando como base a energia do feixe de cobalto 60, encontramos variações máximas de sensibilidade para baixa energia de 40% para o feixe de 120kVp, enquanto que para alta energia o valor máximo de variação é de 9% para o feixe de 10MV. Se considerarmos a variação esperada na energia do feixe ao atravessar qualquer objeto simulador preenchido com gel, cujo diâmetro máximo pode ser de 20cm devido à inhomogeneidade de campo magnético na bobina de cabeça usada para aquisição das IRMN, podemos concluir que a resposta do gel é independente da energia para altas energias (do Co-60 até 10MV).

Verificamos também que a variação de resposta do dosímetro em função da taxa de dose é menor que 5% para as taxas de interesse clínico em teleterapia (100 - 600cGy/min). Além disso, a dependência com o esquema de fracionamento utilizado na irradiação também acontece para o dosímetro gel MAGIC com formaldeído, embora em uma escala aproximadamente 50% menor que para o gel MAGIC convencional.

A temperatura de aquisição das IRMN é outro fator que influencia a resposta do dosímetro gel e se compararmos o coeficiente de temperatura determinado para o

dosímetro gel MAGIC desenvolvido, que possui 3,3% em massa de formaldeído ($21,3 \pm 0,9\text{kJ/mol}$) e o gel MAGIC padrão ($16,1 \pm 1,3\text{kJ/mol}$) verificamos que o novo dosímetro sofre uma maior influencia da temperatura. Já a avaliação da integridade de distribuição de dose de um campo blindado ao meio mostrou a manutenção dos resultados medidos por três meses após a irradiação, não identificados sinais de difusão dos polímeros ou de alteração no valor medido para a penumbra do feixe neste período.

Com a série de medidas realizadas, concluímos que a aplicação do dosímetro desenvolvido em medidas tridimensionais apresentava-se seria bastante promissora.

Nos dois testes realizados para a medida das distribuições de dose em três dimensões verificamos que um procedimento fundamental para o sucesso da medida é a subtração das inomogeneidades de campo magnético do tomógrafo de RMN dos dados analisados. Para os dois planos de IMRT testados, encontramos uma grande semelhança entre a sobreposição das isodoses e dos perfis de dose das imagens medidas com o gel e esperadas pelo TPS. A análise gama mostrou que o teste realizado no AL, embora apresentasse mais regiões de alto gradiente de dose, teve mais imagens aprovadas no teste nos dois critérios de avaliação adotados (3% com 3mm e 4% com 4mm de variação respectivamente em dose e distância).

A avaliação realmente tridimensional foi feita com os DVHs, sendo que grande semelhança foi encontrada para os DVHs calculados para o PTV e os esperados pelo TPS nos dois planejamentos, enquanto que um deslocamento entre as curvas medidas e as esperadas nos DVHs para os OAR foi encontrado, ambos os resultados estão em acordo com outros trabalhos apresentados na literatura. As análises estatísticas da dose média com seu respectivo desvio padrão, além da dose máxima e mínima também indicaram a semelhança entre os valores medidos e os esperados.

Por tudo que foi apresentado, a técnica dosimétrica desenvolvida mostrou-se viável para verificação de tratamentos de IMRT, com a grande vantagem de apresentar uma medida integrada de todos os feixes de tratamento. Além disso, o dosímetro gel pode ser moldado em qualquer formato, dependendo de sua aplicação. Neste estudo usamos os dados fornecidos pelo TPS como dados de referência para validação de nossas medidas por falta de outro dosímetro capaz de medir toda a distribuição de dose tridimensionalmente. No entanto, após a validação dos resultados

de uma determinada metodologia de análise e funcionamento do dosímetro gel, pode-se utilizá-lo para verificar as distribuições de dose calculadas pelo TPS. Além disso, o verdadeiro caráter tridimensional da dosimetria gel a faz muito útil para controle de qualidade após a implementação de novos acessórios à rotina e para investigações dosimétricas em configurações extremas que exigem demasiadamente dos equipamentos. Isso tudo é ainda mais promissor se pensarmos nos avanços que as novas formulações, como a que apresentamos, vem acrescentando à esta área de conhecimento.

Por tudo o que foi apresentado aqui, podemos concluir que a modificação realizada no gel MAGIC resultou em um dosímetro de fácil manuseio em temperaturas ambientes e que pode ser aplicado para medidas tridimensionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adamovics J, Maryanski M. "OCT scanning properties of PRESAGE - A 3D radiochromic solid polymer dosimeter". *Med Phys* 2004(31): 1906.
- Alexander P, Charlesby A, Ross M. "The degradation of solid polymethylmethacrylate by ionizing radiations". *Proc R Soc A* 1954:223-392.
- Andrews HL, Murphy RE, LeBrun EJ. "Gel dosimeter for depth dose measurements". *Rev Sci Instrum* 1957(28): 329-332.
- Appleby A, Christman EA, Leghrouz A. "Imaging of spatial radiation dose distribution in agarose gels using magnetic resonance". *Med Phys* 1986(14): 382-384.
- Audet C, Schreiner LJ. "Radiation dosimetry by NMR relaxation time measurement of irradiated polymer solutions". *Proc Soc Magn Reson Med 10th Annual Scientific Meeting*; 1991: 705.
- Audet C, Hilts M, Jirasek A, Duzenli C. "CT gel dosimetry technique: Comparison of a planned and measured 3D stereotactic dose volume". *J Appl Clin Med Phys* 2002(3): 110–118.
- Balcom BJ, Lee TJ, Sharp AR, Kulkarni NS, Wagner GS. "Diffusion in Fe(II/III) radiation dosimetry gels measured by magnetic resonance imaging". *Phys Med Biol* 1995(40): 1665–1676.
- Baldock C, Burford RP, Billingham NC, Wagner GS, Patval S, Badawi RD, Keevil SF. "Experimental procedure for the manufacture of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry". *Phys Med Biol* 1998(43): 695–702.
- Baldock C, Harris PJ, Piercy AR, Healy B. "Experimental determination of the diffusion coefficient in 2D in ferrous sulphate gels using the finite element method". *Australas Phys Eng Sci Med* 2001(24): 19–30.
- Berg A, Ertl A, Moser E. "High resolution polymer gel dosimetry by parameter selective MR-microimaging on a whole body scanner at 3T". *Med Phys* 2001(28):833-43
- Boni AL. "A polyacrylamide gamma dosimeter". *Radiat Res* 1961(14): 374-80.

- Brindha S, Venning AJ, Hill B, Baldock C. “Experimental study of attenuation properties of normoxic polymer gel dosimeters”. *Phys Med Biol* 2004(49): N353–N361.
- Carneiro AAO, Fernandes JP, de Araújo DB, Elias JJr, Martinelli ALC, Covas DT, Zago MA, Ângulo IL, St. Pierre TG and Baffa O. “Liver Iron Concentration Evaluated by Two Magnetic Methods: Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Susceptometry”. *Magn Reson Med* 2005(54): 122–128.
- Day MJ, Stein G. “Chemical effects of ionizing radiation in some gels”. *Nature* 1950(166): 141-147.
- Day MJ. “Radiation dosimetry using nuclear magnetic resonance: an introductory review”. *Phys Med Biol* 1990(35): 1605-1609.
- Deasy JO, Blanco AI, Clark VH. “CERR: a computational environment for radiotherapy research”. *Med Phys.* 2003(30):979-85.
- De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, De Neve W, Achten E. “Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer”. *Radiother Oncol* 1998a(48): 283–291.
- De Deene Y, Van de Walle R, Achten E, De Wagter C. “Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry”. *Signal Process* 1998b(70): 85-101.
- De Deene Y, Hanselaer P, De Wagter C, Achten E, De Neve W. “An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter”. *Phys Med Biol* 2000a(45): 859–878.
- De Deene Y, De Wagter C, De Neve W, Achten E. “Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: II. Analysis of B1-field inhomogeneity”. *Phys Med Biol* 2000b(45): 1825–1839.
- De Deene Y, Reynaert N, DeWagter C. “On the accuracy of monomer/polymer gel dosimetry in the proximity of a high-dose-rate ¹⁹²Ir source”. *Phys Med Biol* 2001 (46): 2801–2825.
- De Deene Y, Hurley C, Venning A, Vergote K, Mather M, Healy BJ, Baldock C. “A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters”. *Phys Med Biol* 2002a(47): 3441–3463.

- De Deene Y, Baldock C. “Optimization of multiple spin–echo sequences for 3D polymer gel dosimetry”. *Phys Med Biol* 2002b(47): 3117–3141.
- De Deene Y, Venning A, Hurley C, Healy BJ, Baldock C. “Dose-response stability and integrity of the dose distribution of various polymer gel dosimeters”. *Phys Med Biol* 2002c(47): 2459–2470.
- De Deene Y. “Essential characteristics of polymer gel dosimeters”. *Proceedings of the Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry* 2004a: 35-58.
- De Deene Y. “Fundamentals of MRI measurements for gel dosimetry”. *Proceedings of the Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry* 2004b: 70-97.
- De Deene Y, Vergote K, Claeys C, DeWagter C. “The fundamental radiation properties of normoxic polymer gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels”. *Phys Med Biol* 2006a(51): 653–673.
- De Deene Y, Vergote K, Claeys C, De Wagter C. “Three dimensional radiation dosimetry in lung-equivalent regions by use of a radiation sensitive gel foam: Proof of principle”. *Med Phys* 2006b(33): 2586-2597.
- De Deene Y, Pittomvils G, Visalatchi S. “The influence of cooling rate on the accuracy of normoxic polymer gel dosimeters”. *Phys Med Biol* 2007(52): 2719–2728.
- De Wagter C. “The ideal dosimeter for intensity modulated radiation therapy (IMRT): what is required?”. *Proceedings of the Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry*, 2004: 5-9.
- Dumas EM, Leclerc G, Lepage M. “Effect of container size on the accuracy of polymer gel dosimetry”. *Proceedings of the Fourth International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry*, 2006: 186-188.
- Ertl A, Berg A, Zehetmayer M, Frigo P. “High-resolution dose profile studies based on MR imaging with polymer BANGTM gels in stereotactic radiation techniques”. *Magn Reson Imaging* 2000(18): 343–349.
- Fernandes JP, Carneiro AAO, Araújo DB, Elias JrJ, Ribeiro LT, Santos AC, Baffa O. “Desenvolvimento de Softwares para o Estudo da Relaxometria em Imagens por Ressonância Magnética”. *Anais do VIII Congresso Brasileiro de Física Médica*, 2003, Porto Alegre.

- Fernandes JP, Pastorello BF, de Araujo DB, Baffa O. "Formaldehyde increases magic gel dosimeter melting point and sensitivity". *Phys Med Biol* 53 (2008): N1–N6.
- Fong PM, Keil DC, Does MD, Gore JC. "Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere". *Phys Med Biol* 2001(46): 3105–3113.
- Fraass AB. "The development of conformal radiation therapy". *Med Phys* 1995(22): 1911-1921.
- Gifford KA, Horton Jr JL, Jackson EF, Steger TR, Heard MP, Mourtada F, Lawyer AA, Ibbott GS. "Comparison of Monte Carlo calculations around a Fletcher Suit Delclos ovoid with radiochromic film and normoxic polymer gel dosimetry". *Med Phys* 2005(32): 2288-2294.
- Gold TB, Buice RG, Lodder RA and Digenis GA. "Determination of extent of formaldehyde-induced crosslinking in hard gelatin capsules by near-infrared spectrophotometry". *Pharmaceut Res* 1997(14): 1046-50.
- Gore JC, Kang YS, Schulz RJ. "Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging". *Phys Med Biol* 1984(29): 1189–97.
- Gore JC, Ranade M, Maryanski MJ, Schulz RJ. "Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. Development of an optical scanner". *Phys Med Biol* 1996(41): 2695-2704.
- Gustavsson H, Karlsson A, Back SAJ, Olsson LE, Haraldsson P, Engstrom P, Nystrom H. "MAGIC-type polymer gel for three-dimensional dosimetry: Intensity-modulated radiation therapy verification". *Med Phys* 2003(30): 1264-1271.
- Gustavsson H, Back SAJ, Lepage M, Rintoul L, Baldock C. "Development and optimization of 2-hydroxyethylacrylate MRI polymer gel dosimeter". *Phys Med Biol* 2004(49): 227–241.
- Hill B, Venning A, Baldock C. "The dose response of normoxic polymer gel dosimeters measured using X-ray CT". *Brit J Radiol* 2005(78): 623-630.
- Hilts M, Audet C, Duzenli C, Jirasek, A. "Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study. *Phys Med Biol* 2000a(45): 2559-2571.

- Hilts M, Jirasek A, Audet C, Duzenli C. "X-ray CT polymer gel dosimetry: applications to stereotactic radiosurgery and proton therapy". *Radiother Oncol* 2000b(56): S80.
- Hilts M, Duzenli C. "Image noise in x-ray CT polymer gel dosimetry". *J Phys Conf Ser* 2004(3): 252-256.
- Hilts M, Jirasek A, Duzenli C. "Technical considerations for implementation of x-ray CT polymer gel dosimetry". *Phys Med Biol* 2005(50): 1727 -1745.
- Hoecker FE, Watkins IW. "Radiation polymerization dosimetry". *Int J Appl Rad Iso* 1958(3): 31-35.
- Hurley C, Venning A, Baldock C. "A study of normoxic polymer gel dosimeter comprising methacrylic acid, gelatin and tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride (MAGAT)". *Appl Radiat Isot* 2005(63): 443–456.
- Ibbott GS, Maryanski MJ, Eastman P, Holcomb SD, Zhang Y, Avison R. "Three-dimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of BANG gel dosimeters". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997(38): 1097-1103.
- Jirasek A, Duzenli C, Audet C, Eldridge J. "Characterization of monomer/crosslinker consumption and polymer formation observed in FT-Raman spectra of irradiated polyacrylamide gels". *Phys Med Biol* 2001(46): 151–65.
- Jirasek A, Hilts M, Shaw C, Baxter P. "Investigation of tetrakis hydroxymethyl phosphonium chloride as an antioxidant for use in x-ray computed tomography polyacrylamide gel dosimetry". *Phys Med Biol* 2006a(51): 1891.
- Jirasek A, Matthews Q, Hilts M, Schulze G, Blades M, Turner R. "Investigation of a 2D two-point maximum entropy regularization method for signal-to-noise ratio enhancement: application to CT polymer gel dosimetry". *Phys Med Biol* 2006b(51): 2599-2617.
- Karlsson A, Gustavsson H, Mansson S, McAuley KB, Back SAJ. "Dose integration characteristics in normoxic polymer gel dosimetry investigated using sequential beam irradiation". *Phys Med Biol* 2007(52): 4697–4706.
- Kelly RG, Jordan KJ, Battista JJ. "Optical CT reconstruction of 3D dose distributions using the ferrous-benzoic-xyleneol (FBX) gel dosimeter". *Med Phys* 1998(25): 1741-1750.

- Kennan RP, Maryanski MJ, Zhong J, Gore JC. “Hydrodynamic effects and cross relaxation in cross linked polymer gels”. *Proc Intl Soc Mag Reson Med (New York)*, 1992.
- Kipouros P, Pappas E, Baras P, Hatzipanayoti D, Karaiskos P, Sakelliou L, Sandilos P, Seimenis I. “Wide dynamic dose range of VIPAR polymer gel dosimetry”. *Phys Med Biol* 2001(46): 2143-2159.
- Lefebvre DR, Han J, Lipari JM, Long MA, McSwain RL and Wells HC. “Dielectric Analysis for In-Situ Monitoring of Gelatin Renaturation and Crosslinking”. *J Appl Polym Sci* 2006(101): 2765–2775.
- Lepage M, Whittaker AK, Rintoul L, Baldock C. “¹³C-NMR, ¹H-NMR and FT-Raman study of radiation-induced modifications in radiation dosimetry polymer gels”. *J. Appl. Polym. Sci.* 2001(79): 1572–1581.
- Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. “A technique for the quantitative evaluation of dose distributions”. *Med Phys* 1998(25): 656-661.
- Low DA, Dempsey JF, Venkatesan R, Mutic S, Markman J, Mark Haacke E, Purdy JA. “Evaluation of polymer gels and MRI as a 3-D dosimeter for intensity-modulated radiation therapy”. *Med Phys* 1999(26): 1542–1551.
- Low DA, Markman J, Dempsey JF, Mutic S, Oldham M, Venkatesan R, Haacke EM, Purdy JA. “Noise in polymer gel measurements using MRI”. *Med Phys* 2000(27): 1814-1817.
- Low DA, Dempsey JF. “Evaluation of the gamma dose distribution comparison method”. *Med Phys* 2003(30): 2455-2464.
- MacDougall ND, Miquel ME, Wilson DJ, Keevil SF, Smith MA. “Evaluation of the dosimetric performance of BANG-3® polymer gel”. *Phys Med Biol* 2005(50): 1717–1726.
- Macjary M, Oldham M, Cosgrove VP, Murphy PS, Doran S, Leach MO, Webb S. “Radiation dosimetry using polymer gels: methods and applications”. *Br J Radiol* 2000(73): 919–29.
- Madsen EL, Zagzebski JA, Frank GR. “Oil-igelatin Dispersions for use as Ultrasonically Tissue-Mimicking Materials”. *Ultrasound Med Biology* 1982(8): 277-287.
- Magnusson P, Bäck SAJ, Olsson LE. “MRI image plane nonuniformity in evaluation of ferrous sulphate dosimeter gel (FeGel) by means of T1-relaxation time”. *Magn Reson Imaging* 1999(17): 1357–1370.

- Maryanski MJ, Gore JC, Kennan RP, Schulz RJ. "NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimeters by MRI". *Magn Reson Imaging* 1993(11): 253-258.
- Maryanski MJ, Schulz RJ, Ibbott GS, Gatenby JC, Xie J, Horton D, Gore JC. "Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter". *Phys Med Biol* 1994(39): 1437-1455.
- Maryanski MJ, Ibbott GS, Eastman P, Schulz RJ, Gore JC. "Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of polymer gels". *Med Phys* 1996a(23): 699-705.
- Maryanski MJ, Zastavker YZ, Gore JC. "Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: II. Optical properties of the BANG polymer gel". *Phys Med Biol* 1996b(41): 2705-2717.
- Maryanski MJ, Audet C, Gore JC. "Effect of crosslinking and temperature on the dose response of a BANG polymer gel dosimeter". *Phys Med Biol* 1997(42): 303-311.
- Maryanski MJ. "Radiation-sensitive polymer gels: properties and manufacturing". *Proceedings of the 1st International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, 1999.*
- Mather M, Whittaker AK, Baldock C. "Ultrasound evaluation of polymer gel dosimeters". *Phys Med Biol* 2002a(47): 1449-58.
- Mather M L, De Deene Y, Whittaker AK, Simon GP, Rutgers R, C Baldock. "Investigation of ultrasonic properties of PAG and MAGIC polymer gel dosimeters". *Phys Med Biol* 2002b(47): 4397-4409.
- Mather ML, Baldock C. "Ultrasound tomography imaging of radiation dose distributions in polymer gel dosimeters: Preliminary study". *Med Phys* 2003(30): 2140-2148.
- Murphy PS, Cosgrove VP, Leach MO, Webb S. "A modified polymer gel for radiotherapy dosimetry: assessment by MRI and MRS". *Phys Med Biol* 2000a(45): 3213-3223.

- Murphy PS, Cosgrove VP, Schwarz A, Webb S, Leach MO. "Proton spectroscopic imaging of polyacrylamide gel dosimeters for absolute radiation dosimetry". *Phys Med Biol* 2000(45): 835–845.
- Novotny Jr J, Spevacek V, Dvorak P, Novotny, J, Cechak T. "Energy and dose rate dependence of BANG-2 polymer-gel dosimeter". *Med Phys* 2001(28): 2379-2386.
- Ofner CM, Zhang Y, Jobeck VC, Bowman BJ. "Crosslinking Studies in Gelatin Capsules Treated with Formaldehyde and in Capsules Exposed to Elevated Temperature and Humidity". *J Pharm Sci* 2001(90): 79-88.
- Oldham M, Baustert I, Lord C, Smith TA, McJury M, Warrington AP, Leach MO, Webb S. "An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using bang-gel dosimetry". *Phys Med Biol* 1998a(43): 1113–1113.
- Oldham M, McJury M, Baustert IB, Webb S, Leach MO. "Improving calibration accuracy in gel dosimetry". *Phys Med Biol* 1998b(43): 2709–2720.
- Oldham M, Baustertz I, Lordy C, Smithx TAD, McJuryy M, Warringtony AP, Leachz MO, Webb S. "An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry". *Phys Med Biol* 1998c(43): 1113–1132.
- Oldham M, Siewerdsen JH, Shetty A, Jaffray DA. "High resolution gel dosimetry by optical-CT and MR scanning", *Med Phys* 2001(28): 1436-1445.
- Oldham M, Siewerdsen JH, Kumar S, Wong J, Jaffray DA. "Optical-CT gel-dosimetry I: basic investigations". *Med Phys* 2003 (30): 623-634.
- Oldham M, Kim L. "Optical-CT gel-dosimetry. II: Optical artifacts and geometrical distortion". *Med Phys* 2004a(31):1093-1104.
- Oldham M, Gluckman G, Kim L. "3D verification of a prostate IMRT treatment by polymer gel-dosimetry and optical-CT scanning". *J Phys Conf Ser* 2004b(3): 293-296.
- Oldham M, Kim LH, Hugo G. "Optical-CT imaging of complex 3D dose distributions". *Medical Imaging 2005: Proc of SPIE*, 2005(5745): 138-146.
- Olsson LE, Petersson S, Westrin BA, Fransson A, Nordell B. "Diffusion of ferric ions in agarose dosimeter gels". *Phys Med Biol* 1992(37): 2243–2252.

- Pantelis E, Karlis A K, Koziacki M, Papagiannis P, Sakelliou L, Rosiak J M. "Polymer gel water equivalence and relative energy response with emphasis on low photon energy dosimetry in brachytherapy". *Phys. Med. Biol.* 2004(49): 3495–3514.
- Papadakis AE, Maris TG, Zacharopoulou F, Pappas E, Zacharakis G, Damilakis J. "An evaluation of the dosimetric performance characteristics of N-vinylpyrrolidone-based polymer gels". *Phys Med Biol* 2007(52): 5069–5083.
- Pappas E, Maris T, Angelopoulos A, Papparigopoulou M, Sakelliou L, Sandilos P, Voyiatzi S, Vlachos S. "A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry". *Phys Med Biol* 1999(44): 2677-2684.
- Partridge M, Trapp JV, Adams EJ, Leach MO, Webb S, Seco J. "An Investigation of Dose Calculation Accuracy in Intensity-Modulated Radiotherapy of Sites in the Head & Neck". *Phys Medica* 2006: 97-104.
- Reddy GG, Nagabhushanam T, Venkata RK, Santappa M. "Polymerization of methyl methacrylate in the presence of molecular oxygen - a kinetic study". *Polymer* 1982(22): 1692–1698.
- Sandilos P, Angelopoulos A, Baras P, Dardoufas K, Karaiskos P, Kipouros P, Koziacki M, Rosiak JM, Sakelliou L, Seimenis I, Vlachos L. "Dose verification in clinical IMRT prostate incidents". *Int J Radiat Oncol Biol* 2004(59): 1540–1547.
- Shih R, Li XA, Chu JCH. "Dynamic wedge versus physical wedge: A Monte Carlo study," *Med. Phys.* 2001(28): 612–619.
- Sellakumar P, Samuel EJJ, Supe SS. "Water equivalence of polymer gel dosimeters". *Radiat Phys Chem* 2007(76): 1108–1115.
- Senden RJ, De Jean P, McAuley KB, Schreiner LJ. "Polymer gel dosimetry with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using different monomers". *Phys Med Biol* 2006(51): 3301–3314.
- Silva NA, Nicolucci P, Baffa O. "Spatial resolution of magnetic resonance imaging Fricke-gel dosimetry is improved with a honeycomb phantom". *Med Phys* 2003 (30): 17-20.
- Simmons A, Tofts PS, Barker GJ, Arridge SR. "Sources of Intensity Nonuniformity in Spin Echo Images at 1.5T". *Magn Reson Med* 1994(32): 121–128.

- Spevacek V, Novotny JrJ, Dvorak P, Novotny J, Vymazal J, Cechak T. “Temperature dependence of polymer-gel dosimeter nuclear magnetic resonance response”. *Med Phys* 2001 (28): 2370-2378.
- Stock M, Kroupa B, Georg D. “Interpretation and evaluation of the γ index and the γ index angle for the verification of IMRT hybrid plans”. *Phys Med Biol* 2005(50): 399–411.
- Taqi Khan MM, Martell AE. “Metal ion and chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen: I. Cupric and ferric ion catalyzed oxidation”. *J Am Chem Soc* 1967(89): 4176–4184.
- Taylor BN, Kuyatt CE. “NIST Technical Note 1297 - Guidelines for Evaluating and Expressing the Uncertainty of NIST Measurement Results”. 1994.
- TEC DOC - 1151: aspectos físicos da garantia da qualidade em radioterapia. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2000.
- Tengroth C, Gasslander U, Andersson FO and Jacobsson SP. “Cross-Linking of Gelatin Capsules with Formaldehyde and Other Aldehydes: An FTIR Spectroscopy Study”. *Pharm Devel Technol* 2005(10): 405–412.
- Tobita H, Hamielec AE. “Control of network structure in free radical crosslinking copolymerization”. *Polymer* 1992(33): 3647–57.
- Trapp J, Michael G, Baldock C. *Proceedings of the Second International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry*, 2001.
- Trapp JV, Michael G, de Deene Y, Baldock C. “Attenuation of diagnostic energy photons by polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol* 2002 (47): 4247-4258.
- Vachier MC, Rutledge DN. “Influence of temperature, pH, water content, gel strength and their interactions on NMR relaxation of gelatins I-analysis of the calculated relaxation times”. *J Magn Reson Analysis* 1996(2): 311-320.
- Venning A, Brindha S, Hill B, Baldock C. “Preliminary study of a normoxic PAG gel dosimeter with tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride as an anti-oxidant”. *J Phys Conf Ser* 2004(3): 155-158.
- Venning AJ, Nitschke KN, Keall PJ, Baldock C. “Radiological properties of normoxic polymer gel dosimeters”. *Med Phys* 2005a(32): 1047–1053.
- Venning A, Healy B, Nitschke K, Baldock C. “Investigation of the MAGAS normoxic polymer gel dosimeter with Pyrex glass walls for clinical radiotherapy dosimetry”. *Nucl Instrum Methods* 2005b(555): 396–402.

- Vergote K, De Deene Y, Claus F, De Gersem W, Duyse BV, Paelinck L, Achten E, De Neve W, De Wagter C. "Application of monomer/polymer gel dosimetry to study the effects of tissue inhomogeneities on intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dose distributions". *Radiother Oncol* 2003(67): 119–128.
- Xu Y, Wu CS, Maryanski MJ. "Performance of a commercial optical CT scanner and polymer gel dosimeters for 3-D dose verification". *Med Phys* 2004(31): 3024-3033.
- Zampieri ALTC, Lima EM, Diniz DGA. "Estudo da ligação cruzada induzida pelo formaldeído em cápsulas de gelatina dura". *Revista Eletrônica de Farmácia* 2005(2): 73-79.