



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Ana Luísa Rodrigues Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Biomédicas**  
(2º ciclo de estudos)

Orientador Académico: Prof. Doutor João Barata  
Orientador Científico: Prof. Doutor Paulo Crespo  
Co-orientador Científico: Mestre Hugo Simões

Covilhã, Setembro de 2016





UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais**

**Ana Luísa Rodrigues Lopes**

Tese para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Biomédicas  
(2º ciclo de estudos)

Orientador Académico: Professor Doutor João Barata

Orientador Científico: Professor Doutor Paulo Crespo

Co-orientador Científico: Mestre Hugo Simões

**Covilhã, Setembro de 2016**





*"Life is not easy for any of us. But what of that? We must have perseverance and, above all, confidence in ourselves. We must believe that we are gifted for something, and that this thing, at whatever cost, must be attained."*



## Dedicatória

Aos meus pais, *António e Maria Eugénia*.

À minha irmã e melhor amiga, *Márcia*.

*"A medida do amor é amar sem medida".*

Santo Agostinho



## Agradecimentos

Por todo o apoio que me foi dado durante o decorrer deste estudo, e sem o qual não teria sido possível a sua realização, expresso aqui o meu sincero agradecimento a todos os que, directa ou indirectamente, apoiaram e contribuíram para a sua realização:

Ao Professor Doutor João Barata, meu professor e orientador académico que graças ao seu empenho, esforço e dedicação tornou esta tese possível. Obrigado pela constante preocupação, pelas horas perdidas, pela incessante busca de oportunidades para mim, assim como pela motivação, incentivo e palavras de apoio. Obrigado por ter acreditado em mim e por nunca ter desistido.

Ao Professor Doutor Paulo Crespo, meu orientador científico que apostou em mim e tão bem me recebeu no LIP. Obrigado por me ter integrado na equipa OrthoCT, pela disponibilidade e pela constante motivação e positivismo. Obrigado por me ter apoio sempre, por ter acreditado nas minhas ideias e por me ter dado total liberdade para as aplicar.

Ao Mestre Hugo Simões, meu orientador e aluno de doutoramento na Universidade de Coimbra por todo o tempo que disponibilizou para a realização desta dissertação. Obrigado por muitas vezes ter dado prioridade ao meu trabalho, deixando de lado a sua própria investigação. O seu empenho, dedicação e persistência a 100% tornou possível a conclusão deste projecto. Obrigado pela enorme paciência, pela constante troca de ideias e por nunca ter desistido (mesmo quando os obstáculos eram mais do que muitos). Obrigado por ter sido um excelente mentor e um ótimo amigo!

À Doutora Joana Lencart e ao Doutor João Miranda do IPO-Porto, co-autores das publicações científicas resultantes desta investigação, pela disponibilidade, sugestões e todo o apoio prestado ao longo do último ano.

Aos responsáveis pelo Laboratório de Computação Avançada da Universidade de Coimbra por me terem disponibilizado o acesso aos meios de computação fundamentais à realização desta investigação, assim como todo o apoio informático fornecido.

Ao Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas de Coimbra por me ter recebido e por ter colocado à minha disposição todos os materiais necessários à realização e conclusão desta dissertação.

A todos os professores que me transmitiram os conhecimentos científicos e as bases teóricas necessárias à realização deste projecto de investigação, e que me ajudaram não só a crescer enquanto profissional, mas também enquanto pessoa. Um agradecimento especial ao Professor Doutor Eduardo Cavaco, docente na Universidade da Beira Interior, pelos dois convites para apresentações orais em simpósios. Obrigado pelo voto de confiança!

Aos colegas do gabinete G18.A, Luís Pereira e João Pedro Rodrigues pelo apoio, pela enorme paciência, boa disposição, constante motivação e conversas de incentivo. Obrigado por me terem recebido tão bem!

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Às amigas de Coimbra e colegas de equipa, Carolina Travassos e Mariana Barros que durante o último ano foram o meu braço direito e esquerdo. Obrigado pelo constante apoio, por terem ouvido os meus desabaços, por me terem acompanhado e por me terem conseguido roubar um sorriso mesmo nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais e à minha irmã por me terem encorajado sempre, por terem tolerado as minhas ausências e por me terem apoiado e acarinhado, incondicionalmente. Obrigado por todos os sacrifícios que têm feito por mim e que me permitiram chegar até aqui.

Aos meus amigos e colegas de curso, Inês, Joaninha e Gonçalo que tão bem compreenderam as minhas dificuldades ao longo destes dois anos e que tanto me apoiaram e incentivaram a não desistir. Obrigado por todo o apoio e por todas as boas recordações que guardo da minha curta passagem pela UBI.

À minha família de coração, D. Rosa, Sr. Manuel e Ana por terem sido o meu maior apoio na Covilhã. Obrigado por me terem aberto as portas de vossa casa e me terem acompanhado, acarinhado e apoiado em todas as alturas.

Às melhores colegas de casa de sempre, Bete, Clarinha e Carina por todos os sorrisos, pelas longas conversas e por todo o apoio e companheirismo. Sem vocês a Covilhã não teria sido a mesma coisa!

Às amigas de sempre, Tânia Bártolo, Sara Martins, Lola Rosas e Nelly Marques por toda a amizade, carinho, paciência, apoio moral e constante incentivo. Obrigado por genuinamente torcerem por mim e festejarem as minhas pequenas vitórias.

Por último, mas não menos importantes, aos colegas e à direcção da Sociedade Filarmónica Alvaiazerense de Santa Cecília por terem respeitado as minhas ausências e pela constante preocupação e motivação.

**A todos o meu muito obrigado!**

## Resumo

Uma das doenças que actualmente apresenta maior impacto na sociedade é o cancro, sendo na ordem das dezenas de milhões o número de pessoas diagnosticadas por ano em todo o mundo. Nos países desenvolvidos, a segunda neoplasia mais frequente e a terceira principal causa de morte por este tipo de patologia no sexo masculino é o cancro na próstata, sendo a radioterapia externa (RTE) uma das modalidades mais aplicadas no tratamento deste tipo de tumor. Apesar dos avanços verificados ao longo dos últimos anos, a verdade é que o cancro na próstata continua a ser um desafio para a RTE, dado que a glândula prostática se encontra anatomicamente localizada entre a bexiga e o recto sendo, por isso, fortemente influenciada pelas oscilações volumétricas inerentes a estes órgãos. Apesar das medidas e protocolos hospitalares implementados (p.e. realização do tratamento com a bexiga confortavelmente cheia) as variações no posicionamento da glândula continuam a ser uma preocupação, permanecendo a necessidade de se desenvolver novas técnicas e metodologias que permitam tornar mais precisa a localização do órgão e, conseqüentemente, a reprodução diária do posicionamento e a administração da dose. Outra das limitações inerente a este tipo de patologia passa pela fraca resolução de contraste que os actuais sistemas de radioterapia guiada por imagem (IGRT) apresentam para os tecidos moles, assim como o acréscimo de dose para o doente.

Desta necessidade surgiu o conceito de imagiologia por raios ortogonais (OrthoCT), actualmente em estudo no LIP-Coimbra em colaboração com o IPO-Coimbra, o IPO-Porto e o Departamento de Radioterapia do CHUC. Esta técnica consiste na detecção da radiação dispersa no doente (a ser irradiado) e que escapa do mesmo perpendicularmente à direcção do feixe de irradiação. No sentido de garantir que são colectados apenas os fotões que escapam do doente na direcção perpendicular, é necessário integrar um colimador multifatias no sistema de detecção. Desta forma, através da posição 2D do feixe fino e dependendo da fatia do detector onde são colectados os fotões, é possível proceder à imagiologia 3D do doente sem que haja a necessidade de rotação da fonte. Esta técnica permite assim obter imagens morfológicas do tipo-CT de baixa dose para o doente, sendo uma técnica muito promissora em termos de radioterapia guiada por imagem. No entanto, como os tecidos moles constituintes do corpo humano possuem coeficientes de atenuação muito semelhantes, subsiste o problema da fraca resolução de contraste da imagem para este tipo de tecido.

Um dos principais objectivos da presente investigação consiste em avaliar, por meio de simulação, o impacto do agente de contraste iodado Ultravist 370 em imagiologia por raios ortogonais, em casos de cancro na próstata. Para isso foi utilizado o pacote de simulação GEANT4 e o fantoma antropomórfico NCAT. A partir da análise dos resultados obtidos, conclui-se que a quantidade de agente de contraste normalmente administrada ao doente (100 mL) não é a suficiente para induzir uma variação de densidade no tumor ( $\Delta\rho \simeq 0.1 \text{ g/cm}^3$ ) passível de visualização em imagens OrthoCT. Se a lesão tumoral implementada neste estudo fosse dessa ordem de grandeza, apesar de não ser detectável, seria necessário injectar pelo menos 6.24 vezes mais agente de contraste, ou seja, aproximadamente 600 mL de Ultravist 370. Devido aos efeitos secundários induzidos pela presença dos agentes de contraste no organismo, a injeção de uma quantidade tão excessiva não é aconselhável, o que inviabiliza a aplicação de contrastes iodados em imagiologia por raios ortogonais da glândula prostática.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Para além deste estudo, foi ainda investigado o impacto dos marcadores fiduciais de ouro em OrthoCT. Os referidos marcadores consistem em pequenos objectos radiopacos metálicos utilizados como ferramenta de apoio em tratamentos de RTE com o intuito de tornar o alinhamento e o posicionamento do doente o mais exacto e preciso possível (especialmente para casos de cancro na próstata). Através da análise dos resultados obtidos por meio de simulação, verifica-se uma boa correlação visual da imagem OrthoCT com a distribuição de dose simulada, as estruturas do fantoma e o posicionamento dos marcadores fiduciais. De facto, apesar da baixa estatística simulada, um pequeno desvio de 4.68 mm na posição dos marcadores é facilmente identificado nas imagens OrthoCT, através de uma dose muito baixa de cerca de 1.6 mGy (10 a 50 vezes inferior à de uma CT da cabeça).

## Palavras-chave

Radioterapia guiada por imagem, OrthoCT, Agentes de contraste, Marcadores fiduciais, Método Monte Carlo.

## Abstract

In developed countries, prostate cancer is the second most frequently diagnosed cancer and the third most common cause of death from this kind of disease in men, with external-beam radiotherapy (EBRT) being one of the primary treatment modalities. Normally, generous safety margins are applied around the target so that under- or overtreatment caused by geometric uncertainties can be avoided with acceptable probability. These uncertainties are mainly caused by internal organ motion and patient misalignments. Besides the techniques and protocols implemented, the prostate gland is located in a region affected by bladder and rectum volume variations so it is still very difficult to ensure that the gland is always in the same place. Image-guided radiation therapy (IGRT) techniques allow for a more accurate position of the patient, consequently improving the treatment accuracy. However, IGRT techniques have some limitations like poor resolution in soft tissues and possible side effects (like an increased dose due to successive and repetitive computerized mega- or kilovoltage imaging).

To solve these limitations, a novel imaging system specially designed for assisting EBRT treatments called OrthoCT it is under investigation at LIP-Coimbra, in collaboration with IPO-Coimbra, IPO-Porto and the Department of Radiotherapy of CHUC. This new technique consists in operating a dedicated X-ray detection system specially built for collecting selected patient-scattered radiation. This imaging technique does not require rotational irradiation of the target because it is based on the detection of photons emitted at almost right angles in respect to the incoming X-ray flux. The detection can be achieved by positioning one or more collimator-based, 1D detector systems parallel to the beam axis, hence collecting such orthogonal rays. Previous studies show good potential for dose verification in EBRT and very-low-dose computed tomography (CT-like) imaging. However, the poor contrast resolution in soft tissues is still an issue because CT attenuation values of lesions and healthy organ tissue are similar.

The purpose of the present investigation is to evaluate through simulation the benefit of iodinated-contrast agent (Ultravist 370) administration in cases of prostate cancer in OrthoCT, using GE-ANT4 simulation toolkit and the anthropomorphic phantom NCAT. The results obtained by Monte Carlo simulation allows us to conclude that the amount of contrast agent normally injected in patients (100 mL) is not enough to enhance the tumor to a value of density possible for visualization in OrthoCT images, once that a density variation of  $\Delta\rho \simeq 0.1 \text{ g/cm}^3$  is yet not detectable. With this quantity of Ultravist 370 the lesion implemented inside the prostate will not be detected by OrthoCT. Nevertheless, this would require injecting at least 6.24 times more contrast agent (approximately 600 mL of Ultravist 370). Due to the side effects induced by contrast agents, this is not advisable.

Other main goal of this thesis project was to evaluate the display of gold fiducial markers in OrthoCT images. The placement of gold fiducial markers inside the gland is one of the main methods used in IGRT to control the volumetric variations induced in this organ. The position of these markers are then used to guide the daily interfractional patient alignment during the entire treatment process. From the simulation results obtained in this study, it is possible to conclude that a good visual correlation between OrthoCT images and the simulated dose as well as the phantom anatomic structures and the fiducial markers are noticeable. Actually, despite the low statistics obtained with a very low dose of about 1.6 mGy (10 to 50 times less the dose

of a typical head CT), a small deviation of 4.68 mm on the position of the fiducial markers are easily identified by these orthogonal ray images.

## **Keywords**

Image-guided radiation therapy, OrthoCT, Contrast agents, Fiducial markers, Monte Carlo method.

# Conteúdo

<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1. Objectivo . . . . .	1
2. Motivação . . . . .	1
3. Estrutura da dissertação . . . . .	3
3. Contribuição científica . . . . .	3
<b>1 Fundamentação teórica inerente à radioterapia externa</b>	<b>5</b>
1.1 Processos de interacção da radiação electromagnética com a matéria . . . . .	7
1.1.1 Coeficientes de atenuação . . . . .	8
1.1.2 Efeito fotoeléctrico . . . . .	9
1.1.3 Dispersão de Compton . . . . .	10
1.1.4 Produção de pares . . . . .	11
1.2 Acelerador linear . . . . .	12
1.2.1 Produção do feixe de raios X . . . . .	14
1.2.2 Moldagem do feixe por meio de colimadores . . . . .	15
1.2.3 Produção de feixes de electrões . . . . .	17
1.3 Definição de volumes em radioterapia . . . . .	17
1.3.1 Órgãos de risco e doses de tolerância . . . . .	19
1.4 Técnicas de irradiação . . . . .	20
1.5 Radioterapia guiada por imagem . . . . .	29
1.6 Radioterapia externa no tratamento do cancro na próstata . . . . .	35
1.6.1 Órgãos de risco e distribuições de dose . . . . .	37
1.6.2 Possíveis efeitos secundários . . . . .	38
1.6.3 Imobilização . . . . .	38
<b>2 Imagiologia por raios ortogonais</b>	<b>41</b>
2.1 O conceito OrthoCT . . . . .	41
2.2 Estudo de simulação . . . . .	43
2.2.1 Simulação Monte Carlo e GEANT4 . . . . .	43
2.2.2 Resultados obtidos com um fantoma antropomórfico . . . . .	45
2.3 Estudo experimental . . . . .	52
<b>3 Impacto dos agentes de contraste em OrthoCT</b>	<b>55</b>
3.1 Noções gerais de tomografia computadorizada . . . . .	55
3.2 Agentes de contraste aplicados em tomografia computadorizada . . . . .	58
3.2.1 Biodistribuição . . . . .	59
3.2.2 Fases de incorporação . . . . .	60
3.2.3 Princípio de funcionamento . . . . .	60
3.2.4 Principais agentes de contraste . . . . .	62
3.2.5 Possíveis efeitos secundários . . . . .	67
3.3 Caracterização do agente de contraste simulado nesta tese . . . . .	67
3.4 Criação do modelo de simulação a aplicar em GEANT4 . . . . .	68
3.4.1 Definição das estruturas a implementar no fantoma . . . . .	69

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

3.4.2	Caracterização da próstata e do tumor após a incorporação do agente de contraste . . . . .	72
3.5	Simulações Monte Carlo . . . . .	76
3.5.1	Análise da influência do agente de contraste Ultravist 370 em OrthoCT da região pélvica . . . . .	77
3.5.2	Análise da capacidade da OrthoCT em discriminar diferentes variações de densidade . . . . .	80
<b>4</b>	<b>Impacto dos marcadores fiduciais em OrthoCT</b>	<b>89</b>
4.1	Marcadores fiduciais . . . . .	89
4.2	Modelo de simulação dos marcadores fiduciais em GEANT4 . . . . .	92
4.2.1	Estudo com um marcador fiducial de ouro . . . . .	93
4.2.2	Estudo com três marcadores fiduciais de ouro . . . . .	95
<b>5</b>	<b>Conclusão e trabalho futuro</b>	<b>99</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>103</b>
<b>A</b>	<b>Imagens de tomografia computadorizada da região pélvica com e sem agente de contraste</b>	<b>111</b>
<b>B</b>	<b>Processo de subdivisão dos vóxeis originais do fantoma</b>	<b>113</b>
<b>C</b>	<b>Cálculo do tempo de computação necessário para realizar simulações com o fantoma NCAT com diferentes tamanhos de vóxel</b>	<b>115</b>

## Lista de Figuras

1	CT pélvica com agente de contraste e CT pélvica com marcador fiducial de ouro implantado . . . . .	2
1.1	Principais etapas do tratamento de radioterapia externa . . . . .	5
1.2	Evolução temporal das principais técnicas de radioterapia . . . . .	7
1.3	Principais processos de atenuação . . . . .	8
1.4	Principais processos de interação da radiação com a matéria . . . . .	9
1.5	Coeficientes de atenuação mássicos para a água . . . . .	9
1.6	Ilustração geral de um linac . . . . .	13
1.7	Sistema de ímanes deflectores . . . . .	14
1.8	Bloco de chumbo e colimador multifolhas . . . . .	16
1.9	Cabeça do acelerador programada para fótons de raios X e para electrões . . . . .	17
1.10	Volumes em radioterapia . . . . .	19
1.11	Histograma de dose-volume de um planeamento para cancro na próstata . . . . .	22
1.12	Comparação entre planos 3D-CRT/IMRT para cancro no pulmão . . . . .	23
1.13	Representação da IMRT do tipo <i>sliding window</i> . . . . .	24
1.14	Unidade de tratamento de tomoterapia . . . . .	25
1.15	Diagrama de procedimentos inerente à tomoterapia . . . . .	25
1.16	Esquema ilustrativo de um tratamento segundo a técnica VMAT . . . . .	26
1.17	Sistema <i>CyberKnife</i> <sup>™</sup> . . . . .	27
1.18	Acessórios e dispositivos utilizados na técnica <i>respiratory gating</i> . . . . .	28
1.19	Introdução da IGRT no ciclo de procedimentos da radioterapia . . . . .	29
1.20	Comparação entre a DRR e a imagem portal de MV . . . . .	32
1.21	Diferenças entre a CT convencional e a <i>cone-beam</i> CT . . . . .	33
1.22	Sistema de aquisição de imagens <i>On-Board Imaging</i> . . . . .	33
1.23	Sistema de posicionamento <i>ExacTrac</i> <sup>®</sup> . . . . .	34
1.24	Divisão da glândula prostática nas suas quatro zonas . . . . .	36
1.25	Volumes delineados no planeamento do tratamento do cancro na próstata . . . . .	37
1.26	Posicionamento definido no tratamento de RTE do cancro na próstata . . . . .	39
2.1	Conceito OrthoCT aplicado à monitorização da irradiação do pulmão . . . . .	42
2.2	Esquema de imagiologia OrthoCT obtida por meio de varrimento bidimensional com feixes finos . . . . .	42
2.3	Distribuição do espectro com energia máxima de 6 MeV utilizado nas simulações . . . . .	43
2.4	Comparação entre os perfis de dose obtidos experimentalmente e por simulação num campo de $4 \times 4 \text{ cm}^2$ e $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . . . . .	45
2.5	Vista sagital dos diferentes cenários tumorais simulados . . . . .	46
2.6	Esquema da montagem simulada em GEANT4 para a OrthoCT aplicada a lesões no pulmão . . . . .	47
2.7	Distribuição da dose obtida para os diferentes cenários de irradiação no pulmão simulados com a técnica OrthoCT . . . . .	48
2.8	Distribuição das contagens obtidas com a técnica OrthoCT para cada cenário de lesão pulmonar simulado . . . . .	49
2.9	Esquema da OrthoCT aplicada no tratamento de um tumor na hipófise . . . . .	50

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

2.10 Vista axial da CT da cabeça do fantoma NCAT . . . . .	50
2.11 Distribuição de dose obtida na simulação de um tratamento do tipo IMRT à cabeça, baseado em 7 campos . . . . .	51
2.12 OrthoCT aplicada na irradiação da cabeça . . . . .	51
2.13 Imagiologia por raios ortogonais: montagem experimental testada em ambiente radioterapêutico . . . . .	52
2.14 Perfil experimental da morfologia do fantoma obtido através de imagiologia por raios ortogonais em ambiente radioterapêutico . . . . .	53
3.1 Godfrey Newbold Hounsfield . . . . .	55
3.2 HU de alguns tipos de tecidos . . . . .	57
3.3 Demonstração prática dos conceitos de nível e janela . . . . .	57
3.4 António Egas Moniz . . . . .	58
3.5 Coeficientes de atenuação mássicos . . . . .	61
3.6 Processo de actuação das nanopartículas de ouro . . . . .	65
3.7 Requisitos funcionais das AuNP . . . . .	66
3.8 Estrutura química 2D da iopromida . . . . .	67
3.9 Representação esquemática das dimensões médias da próstata e da lesão cT2bN0M0 considerada neste estudo . . . . .	69
3.10 Lesão tumoral implementada no fantoma NCAT . . . . .	70
3.11 Curva de calibração de CT . . . . .	70
3.12 Curva tempo/atenuação para cancro na próstata e tecido saudável após a injeção do contraste Ultravist 370 . . . . .	71
3.13 Representação dos momentos considerados como sendo os mais adequados à realização do varrimento após a injeção do agente de contraste iodado . . . . .	73
3.14 Conceito aplicado em GEANT4 para estudo da influência do agente de contraste Ultravist 370 em OrthoCT . . . . .	76
3.15 Distribuições de dose simulada com e sem agente de contraste . . . . .	78
3.16 Distribuição de contagens obtidas por ambos os detectores, antes de após a introdução do agente de contraste . . . . .	79
3.17 Esquematização do conceito aplicado em GEANT4 com um fantoma cilíndrico de água . . . . .	80
3.18 Esquema representativo do procedimento utilizado no cálculo dos rácios de contagens e dose . . . . .	82
3.19 Gráfico da relação entre a variação de densidade e o rácio de contagens . . . . .	83
3.20 Distribuições bidimensionais de contagens obtidas com a técnica OrthoCT . . . . .	84
3.21 Distribuições de dose simuladas para obtenção de imagens OrthoCT . . . . .	85
3.22 Comparação entre os perfis transversais de dose e de contagens obtidos para o estudo de simulação realizado com o osso trabecular e com a cartilagem . . . . .	86
4.1 Marcadores fiduciais prostáticos . . . . .	90
4.2 Vista ântero-posterior dos marcadores fiduciais em IGRT . . . . .	91
4.3 Dimensões originais dos vóxeis do fantoma antropomórfico NCAT . . . . .	92
4.4 Conceito aplicado em GEANT4 para visualização de um marcador fiducial de ouro implantado na próstata . . . . .	93
4.5 Vistas sagital e axial da distribuição de dose simulada com um marcador fiducial . . . . .	94
4.6 Distribuição de dose e imagem OrthoCT obtida com um marcador fiducial . . . . .	94

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

4.7	Representação esquemática do processo de divisão dos vóxeis iniciais do fantoma	95
4.8	Distribuição de dose e respectiva imagem OrthoCT obtida com três marcadores fiduciais . . . . .	96
4.9	Distribuição de dose e respectiva imagem OrthoCT obtida com os três marcadores fiduciais desviados . . . . .	97
4.10	Comparação entre as imagens OrthoCT obtidas com os três marcadores na posição original e desviados . . . . .	97
4.11	Representação esquemática da divisão dos vóxeis do fantoma para uma matriz final de 512 x 512 . . . . .	98
A.1	CT pélvica com contraste . . . . .	111
A.2	CT pélvica sem contraste e CT pélvica com contraste numa fase tardia . . . . .	111
C.1	Tempo de computação <i>versus</i> número de fótons inicial simulado para o fantoma NCAT original . . . . .	116



## Lista de Tabelas

1.1	Dependências dos processos de interacção . . . . .	12
1.2	Constituição do linac . . . . .	13
1.3	Estimativas de dose toleradas por alguns órgãos de risco . . . . .	20
1.4	Vantagens e desvantagens associadas à RTE no tratamento do cancro na próstata não-metastático . . . . .	36
3.1	Principais agentes de contraste iodados comercialmente disponíveis . . . . .	63
3.2	Especificidades físico-químicas do agente de contraste Ultravist 370 . . . . .	68
3.3	Estequiometria e densidade do tumor após a administração do agente de contraste. . . . .	74
3.4	Estequiometria e densidade do tecido prostático normal após a administração do agente de contraste. . . . .	74
3.5	Estequiometria dos tecidos e estruturas presentes no fantoma NCAT . . . . .	75
3.6	Características das estruturas implementadas no interior do fantoma cilíndrico de água e resultados obtidos por simulação . . . . .	82
C.1	Quantidade de fótons simulados e correspondente número de horas de computação gasto na simulação com o fantoma NCAT nas suas dimensões originais. . . . .	115
C.2	Comparação dos tempos de computação consumidos para cada um dos fantasmas estudados. . . . .	116



## Lista de Acrónimos

Na medida em que na prática clínica alguns termos são utilizados em língua estrangeira (maioritariamente inglês), as siglas que não tiverem uma tradução consensual para português serão apresentadas na língua de origem.

2D	Duas dimensões
3D	Três dimensões
6D	Seis dimensões
3D-CRT	Radioterapia conformacional 3D
4DRT	Radioterapia em quatro dimensões
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AP	Ântero-posterior
AuNP	Nanopartículas de ouro
BEV	<i>Beam eye's view</i>
CBCT	Tomografia computadorizada de feixe cónico ( <i>cone-beam computed tomography</i> )
cc	Centímetro cúbico
CERT	<i>Contrast-enhanced radiotherapy</i>
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
cGy	Centigray
CTV	Volume clínico ( <i>clinical target volume</i> )
CTA	Angiografia computadorizada
CT	Tomografia computadorizada
DSA	Angiografia intravenosa por subtracção digital
DRR	Radiografia digitalmente reconstruída
DVH	Histograma de dose-volume
EBRT	<i>External beam radiation therapy</i>
EGS	<i>Electron Gamma Shower</i>
EPID	Dispositivo electrónico de imagem portal ( <i>electronic portal imaging device</i> )
eV	Electrão-volt
FOV	Campo de visão ( <i>field-of-view</i> )
GEANT	<i>GEometry ANd Tracking</i>
GSO	Critais de oxi-ortosilicato de gadolínio ( $Gd_2SiO_5$ )
GTV	Volume tumoral ( <i>gross tumor volume</i> )
Gy	Gray
HU	Unidades de Hounsfield
I	Iodo
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units &amp; Measurements</i>
IGRT	Radioterapia guiada por imagem ( <i>image-guided radiation therapy</i> )
IM	Margem interna
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada ( <i>intensity-modulated radiation therapy</i> )

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

IPO	Instituto Português de Oncologia
IR	Infravermelhos
IV	Volume irradiado
J	Joule
$k$	Valor de energia no <i>k-edge</i>
kg	Quilograma
kV	Quilovoltagem
kV-CBCT	Tomografia computadorizada de feixe cónico de quilovoltagem
LET	Transferência linear de energia
Linac	Acelerador linear de partículas
LIP	Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas
MLC	Colimador multifolhas
MMC	Método Monte Carlo
MRI	Ressonância magnética
MUs	Unidades monitoras
MV	Megavoltagem
MV-CBCT	Tomografia computadorizada de feixe cónico de megavoltagem
NCAT	<i>NURBS-based cardiac-torso</i> , sendo <i>NURBS non-uniform rational basis spline</i>
MCNP	<i>Monte Carlo N-Particles</i>
NIC	Nefrotoxicidade induzida por contraste
nm	Nanómetro
NTCP	<i>Normal tissue complication probability</i>
OARs	Órgãos de risco
OBI	<i>On-Board Imaging</i>
OrthoCT	<i>Orthogonal computed tomography</i>
PA	Pósterio-anterior
PD	Densidade física ( <i>physical density</i> ), ou $\rho$
PENELOPE	<i>PENetration and Energy Loss of Positrons and Electrons</i>
PET	Tomografia por emissão de positrões
PSA	Antigénio específico da próstata
PTV	Volume de planeamento ( <i>planning target volume</i> )
ROI	Região de interesse
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia externa
SBRT	Radioterapia estereotáxica corporal
SI	Sistema internacional
SM	Margem de configuração ( <i>setup margin</i> )
SS	<i>Step-and-shoot</i>
SRS	Radiocirurgia estereotáxica
SW	<i>Sliding window</i>
TCP	Probabilidade de controlo tumoral
TV	Volume tratado
UBI	Universidade da Beira Interior
VMAT	Arcoterapia volumétrica modulada ( <i>volumetric modulated arc therapy</i> )
VSim	Simulação virtual
$Z$	Número atómico

# Introdução

## 1. Objectivo

A presente investigação tem como principal objectivo avaliar o impacto do agente de contraste iodado Ultravist 370, normalmente utilizado em tomografia computadorizada (CT, do inglês *computerized tomography*), em imagiologia por raios ortogonais (OrthoCT). Trata-se de um estudo de simulação Monte Carlo, realizado para casos de cancro na próstata, por meio da ferramenta de simulação GEANT4. Para além do agente de contraste iodado, avaliou-se ainda o potencial dos marcadores fiduciais de ouro neste tipo de imagens, no sentido de perceber se esta combinação apresenta vantagens ao nível da localização do alvo e da precisão do alinhamento do doente. De mencionar que, a funcionar, esta abordagem para a OrthoCT poderá, eventualmente, providenciar imagens em tempo real (i.e. durante a irradiação) contendo o marcador fiducial.

## 2. Motivação

Segundo a Agência Internacional para a Pesquisa do Cancro (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*) uma das patologias com maior impacto na sociedade actual é o cancro, tendo-se registado 14.1 milhões de novos casos em todo o mundo apenas durante o ano de 2012 [1]. Dados referentes a esse ano indicam que a nível nacional o tipo de neoplasia mais frequente no homem é o cancro na próstata com o diagnóstico de 6 622 novos casos, dos quais 1 582 não sobreviveram. Esta assume-se como a quarta principal causa de morte oncológica no sexo masculino, logo a seguir ao cancro no pulmão, colorectal e estômago verificando-se um pico de incidência na faixa etária dos 70-74 anos [2]. As principais modalidades terapêuticas prescritas para o tratamento da patologia oncológica incluem a cirurgia, quimioterapia, hormonoterapia e radioterapia podendo estas ser aplicadas concomitantemente (o que é bastante frequente em termos da quimioterapia e radioterapia).

Ao nível do cancro na próstata, a radioterapia externa (RTE) assume um papel preponderante, principalmente para tumores de maiores dimensões. Este tipo de patologia continua a ser um desafio para a RTE, uma vez que a glândula prostática se encontra anatomicamente localizada entre a bexiga e o recto sendo, por isso, a sua posição fortemente influenciada pelas oscilações volumétricas destes órgãos. Como se tratam de movimentos internos de difícil controlo, os protocolos hospitalares estipulam a realização do tratamento com a bexiga confortavelmente cheia e o recto vazio. No entanto, apesar das medidas implementadas as oscilações no posicionamento da glândula continuam a ser uma preocupação, permanecendo a necessidade de se desenvolver novas técnicas e metodologias que permitam tornar mais precisa a localização do órgão e, conseqüentemente, a reprodução diária do posicionamento e a administração da dose. Para além da localização, outra das limitações inerentes a este tipo de patologia passa pela fraca resolução que os actuais sistemas de radioterapia guiada por imagem (IGRT, do inglês *image-guided radiation therapy*) apresentam para os tecidos moles. A maioria dos serviços de radioterapia possui apenas sistemas de imagem de megavoltagem (MV), da qual são exemplo os dispositivos electrónicos de imagem portal (EPID, do inglês *electronic portal imaging device*) que produzem imagens que, apesar de possibilitarem uma boa visualização das estruturas ósseas, não apresentam boa resolução ao nível dos tecidos moles. Mais recentemente surgiu o sistema

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

de aquisição de imagens denominado *cone-beam computed tomography* (CBCT) de quilovoltagem (kV) ou megavoltagem que, ao gerar imagens do tipo-CT possibilita uma boa definição tanto das estruturas ósseas, como dos tecidos moles (para a kV-CBCT). Assim, pequenos desvios de posicionamento resultantes dos movimentos internos dos órgãos circundantes são mais facilmente detectados e corrigidos, aumentando-se a precisão do tratamento. No entanto, esta técnica conduz a um acréscimo de dose para o doente tornando-se essencial o desenvolvimento de novos sistemas imagiológicos que permitam a aquisição de imagens do doente em três dimensões (3D) sem conseqüente aumento da dose administrada.

Desta necessidade surgiu o conceito de imagiologia por raios ortogonais (actualmente em estudo no Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas - LIP) que visa combater estas dificuldades através de um sistema cujos resultados preliminares indicam ser viável e fidedigno no auxílio dos tratamentos de RTE. Esta técnica consiste na detecção da radiação dispersa no doente e que escapa do mesmo perpendicularmente à direcção do feixe de irradiação [3]. O sistema OrthoCT fornece imagens morfológicas do tipo-CT sem necessidade de rotação da fonte de raios X, sendo a dose para o doente inferior à das tecnologias existentes. No entanto, como os tecidos moles constituintes do corpo humano possuem valores de densidade muito semelhantes torna-se difícil a sua distinção, principalmente em termos de lesão/tecido saudável. Assim, no sentido de aumentar o contraste entre estas estruturas poderá introduzir-se um agente de contraste iodado artificial com afinidade tumoral que, ao acumular-se maioritariamente na região de interesse clínico aumenta a atenuação dos feixes de raios X nessa zona, levando à formação de uma região hiperdensa na imagem (Figura 1.a).

Uma das técnicas actualmente mais utilizada na verificação do posicionamento dos doentes com cancro na próstata consiste na introdução de marcadores fiduciais de ouro no interior da glândula (Figura 1.b). Estes marcadores correspondem a pequenos objectos radiopacos metálicos utilizados com o intuito de tornar o alinhamento e o posicionamento do doente o mais preciso possível. Assim, momentos antes da irradiação, a correcção dos desvios de *setup* é feita de acordo com a localização dos marcadores fiduciais e não pela posição da anatomia óssea, isto porque os marcadores demonstram ser bastante estáveis no interior da glândula. Para além disso, como se tratam de estruturas metálicas de elevada densidade são facilmente identificáveis tanto em imagens de megavoltagem, como de quilovoltagem.

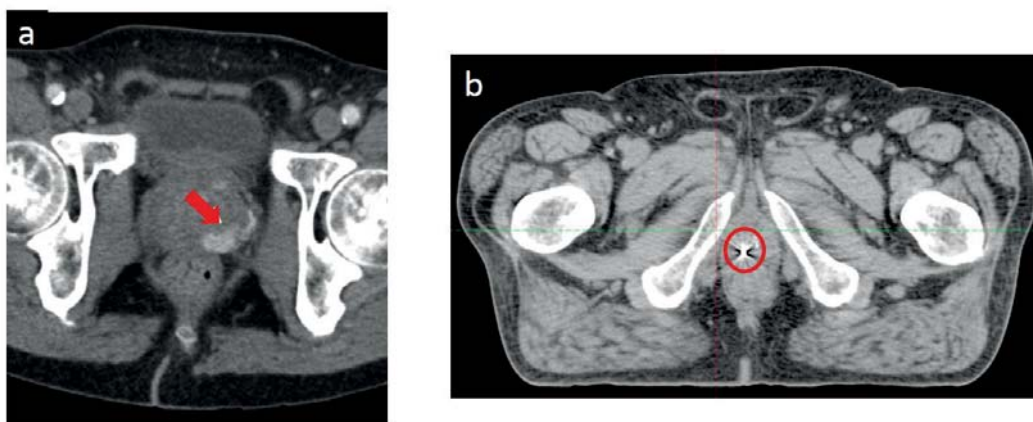


Figura 1: Cortes axiais de CT pélvica: a- imagem obtida após a administração de um agente de contraste iodado. A seta indica uma região hiperdensa na zona periférica da próstata, evidenciando a presença de uma massa tumoral [4]; b - visualização de um marcador fiducial de ouro implantado na próstata [5].

### 3. Estrutura da dissertação

Esta dissertação, com o título *Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais* é constituída por 5 capítulos principais, descritos em seguida:

**Capítulo 1 - Fundamentação teórica inerente à radioterapia externa.** Neste capítulo é apresentado um sumário de alguns conceitos relativos à física das radiações, assim com a descrição dos procedimentos inerentes a um tratamento de radioterapia externa e as principais técnicas e equipamentos actualmente utilizados neste âmbito.

**Capítulo 2 - Imagiologia por raios ortogonais.** Ao longo deste capítulo é apresentado o estado da arte relativo ao Projecto OrthoCT, os principais resultados de simulação obtidos até ao momento, assim como os estudos experimentais já desenvolvidos.

**Capítulo 3 - Impacto dos agentes de contraste em OrthoCT.** Inicialmente, é feita uma pequena fundamentação teórica relativa à tomografia computadorizada e aos agentes de contraste actualmente mais utilizados em ambiente clínico. Posteriormente são apresentados os materiais, métodos e resultados inerentes à investigação realizada com o intuito de avaliar as vantagens da aplicação dos agentes de contraste iodados em imagiologia por raios ortogonais.

**Capítulo 4 - Impacto dos marcadores fiduciais em OrthoCT.** Tal como no capítulo anterior, inicialmente é explorado o conceito de marcadores fiduciais e, seguidamente, são discutidos os materiais, métodos e resultados obtidos com este estudo.

**Capítulo 5 - Conclusão e trabalho futuro.** No último capítulo é apresentado um sumário das principais conclusões obtidas com a investigação apresentada ao longo desta dissertação, assim como as limitações inerentes ao estudo e possível trabalho futuro.

De salientar que o presente documento não se encontra redigido segundo o novo acordo ortográfico, e que nas últimas páginas desta dissertação é disponibilizado um glossário de termos e conceitos científicos relativos à área em estudo.

### 4. Contribuição científica

O presente trabalho resultou nas seguintes apresentações e publicações científicas que sublinham o valor da investigação apresentada ao longo desta dissertação:

#### Publicações em artigos de conferência e poster:

1. **A. L. Lopes**, H. Simões, P. Crespo, J. A. S. Barata, J. Lencart e J. A. M. Santos, *Impact of Tumor Contrast in Orthogonal Ray Imaging: a Prostate Irradiation Study*, trabalho a ser apresentado na *2016 IEEE Medical Imaging Conference* que irá decorrer entre os dias 29 de Outubro e 6 de Novembro de 2016 (Estrasburgo), com posterior publicação em acta de conferência.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

2. **A. L. Lopes**, H. Simões, P. Crespo, J. A. S. Barata, J. Lencart e J. A. M. Santos, *Impact of Prostatic Fiducial Markers in Orthogonal Ray Imaging - OrthoCT: a Simulation Study*, trabalho apresentado na 20ª Conferência Nacional de Física e 26º Encontro Ibérico para o Ensino da Física, que decorreu entre os dias 8 e 10 de Setembro de 2016 (Braga), com posterior publicação em acta de conferência.

### Apresentações orais:

1. **A. L. Lopes**, "Das Ciências Biomédicas à Física Médica: Projecto OrthoCT - Monitorização de Radioterapia", apresentação no "V Simpósio de Emprego e Oportunidades em Ciências Biomédicas", Universidade da Beira Interior, Maio de 2016;
2. H. Simões, M. Alves Barros, **A. L. Lopes**, C. Travassos and P. Crespo, "Latest Results from OrthoCT Imaging: from Simulations to Experimental Preparation", apresentação nas Jornadas Científicas do LIP, Universidade do Minho, Fevereiro de 2016.

Por este motivo, algumas das imagens e esquemas apresentados ao longo do documento encontram-se legendados em inglês.

# Capítulo 1

## Fundamentação teórica inerente à radioterapia externa

A radioterapia (RT) é uma modalidade terapêutica na qual se utiliza radiações ionizantes de alta energia (radiação capaz de remover electrões ao átomo, isto é, de os ionizar) com o intuito de eliminar células tumorais. Este tipo de terapêutica é igualmente aconselhado para o tratamento de algumas alterações benignas tais como quelóides, neoplasias benignas nos nervos cranianos, síndrome da veia cava superior, síndrome Gorham-Stout, síndrome Rendu-Osler-Weber, entre outros [5]. Apresenta como principal objectivo a deposição precisa de uma determinada dose de radiação num volume alvo específico de forma a minimizar o mais possível a irradiação dos tecidos saudáveis adjacentes e, conseqüentemente, os efeitos secundários agudos e tardios. O intuito terapêutico passa pela obtenção do controlo tumoral, a erradicação total da lesão (caso seja possível), assim como o aumento da qualidade de vida do doente e a sua esperança média de vida. Os procedimentos inerentes a este tipo de tratamento podem agrupar-se em três etapas principais: tomografia computadorizada (CT, do inglês *computed tomography*) de planeamento, elaboração do plano dosimétrico e sessão (ou sessões) de tratamento (Figura 1.1).

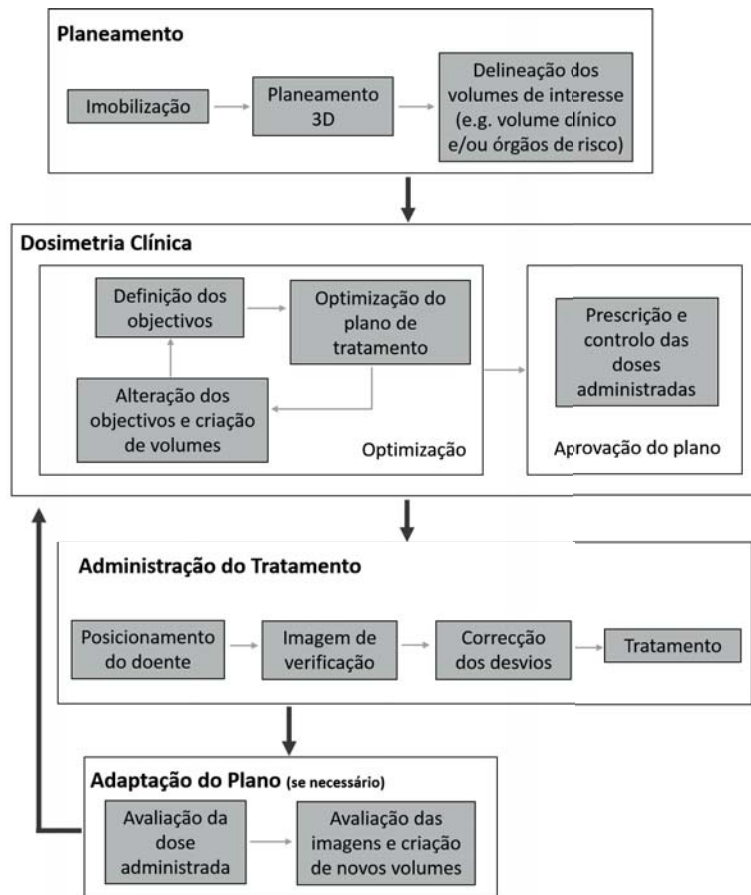


Figura 1.1: Diagrama ilustrativo das principais fases do tratamento de radioterapia externa, desde o planeamento ao decorrer do tratamento. Adaptado de [6].

A primeira fase do tratamento de radioterapia consiste na execução de um exame de tomografia computadorizada num equipamento semelhante ao utilizado em radiologia convencional. Inicialmente, antes de se dar início ao período de tratamento, o doente era sujeito ao chamado processo de simulação convencional realizado num equipamento semelhante ao linac. Esta etapa tinha como intuito mimicar todos os parâmetros planeados assim como a marcação do posicionamento do doente na sua superfície corporal (incluindo as extremidades dos campos introduzidos) no sentido de se corrigir pequenos desvios, garantir a conformidade do tratamento e assegurar uma boa reprodutibilidade do planeamento posteriormente aquando das sessões de tratamento.

Com o advento da tomografia computadorizada no planeamento da radioterapia externa, o processo de simulação convencional passou a ser uma etapa concomitante à CT de planeamento, sendo agora esta simulação realizada no próprio tomógrafo deixando de existir a necessidade de um equipamento específico para isso. Actualmente denominada por simulação virtual (VSim, do inglês *virtual simulation*) [7], esta é constituída por três componentes principais localizados dentro da sala do equipamento: o tomógrafo CT, o sistema de *lasers* móvel e a aplicação da simulação virtual. Estudos clínicos demonstram que 30 a 80% dos doentes sujeitos a radioterapia beneficiam da utilização da CT aquando da delineação do volume alvo devido à precisão que se obtém comparativamente à simulação convencional. Segundo a literatura, pela análise das estimativas conclui-se que o uso da CT melhorou a taxa de sobrevivência aos 5 anos em cerca de 3.5%, apresentando grande impacto ao nível dos tratamentos de volumes de pequenas dimensões [8]. Genericamente, as principais diferenças entre a CT utilizada no planeamento da radioterapia externa (RTE) e a da radiologia convencional incluem as dimensões da abertura do tomógrafo, a constituição da mesa do equipamento, a presença de *lasers* na sala e o objectivo do exame que não passa pelo diagnóstico, mas sim pela recolha de imagens para fins dosimétricos e de posicionamento. Relativamente às dimensões da abertura da *gantry* (cabeça do equipamento que contém os principais componentes do sistema) estas devem ser as maiores possíveis no sentido de permitir a realização de varrimentos em doentes de maior tamanho, assim como a execução de diferentes tipos de posicionamento. Normalmente o diâmetro do tomógrafo convencional é da ordem dos 70 cm, sendo que em radioterapia se utiliza tomógrafos com 85 cm de forma a facilitar a execução de posicionamentos que exijam a elevação dos braços por exemplo, o que é bastante recorrente ao nível das patologias torácicas. Para além disso, o varrimento é efectuado já com os acessórios de posicionamento colocados tratando-se de ferramentas com alguma dimensão. Quanto à mesa do equipamento esta deverá ser idêntica à utilizada nas unidades de tratamento, ou seja, dura, constituída por fibra de carbono e com capacidade para indexação dos diferentes acessórios de imobilização.

A VSim permite não só obter informação tridimensional da anatomia interna do doente, como a delineação do tumor e das estruturas adjacentes, a realização de marcações na superfície corporal do doente e a criação de radiografias reconstruídas digitalmente (DRR, do inglês *digitally reconstructed radiograph*). Estas DRRs são posteriormente utilizadas no posicionamento diário, sendo a sua qualidade dependente de um conjunto de parâmetros dos quais fazem parte a espessura e o espaçamento entre cortes, a dimensão dos vóxeis e a matriz de reconstrução. Depois de se adquirirem as imagens e de se definir o posicionamento do doente é então elaborado o plano de tratamento na dosimetria. Esta é a etapa na qual se executa e discute a melhor distribuição de dose para o doente tendo em conta as suas características, a patologia em causa, as normas internacionais e os protocolos hospitalares. Depois de devidamente aprovado por toda a equipa multidisciplinar, o doente inicia o tratamento no acelerador linear onde diariamente é reproduzido o posicionamento definido na CT.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Actualmente são já várias as modalidades e técnicas de irradiação disponíveis, sendo estas o resultado de uma evolução gradual, concomitante e dependente do desenvolvimento da ciência e da tecnologia. Como se pode verificar pela Figura 1.2, a evolução das técnicas ocorreu no sentido de aumentar a conformacionalidade do tratamento (i.e. de restringir o mais possível a dose administrada apenas ao volume alvo) diminuindo-se a necessidade de atribuir margens com dimensões significativas às regiões de interesse (ROI, do inglês *region of interest*). Esta maior conformação tem como objectivo principal a redução da dose absorvida pelos tecidos saudáveis circundantes.

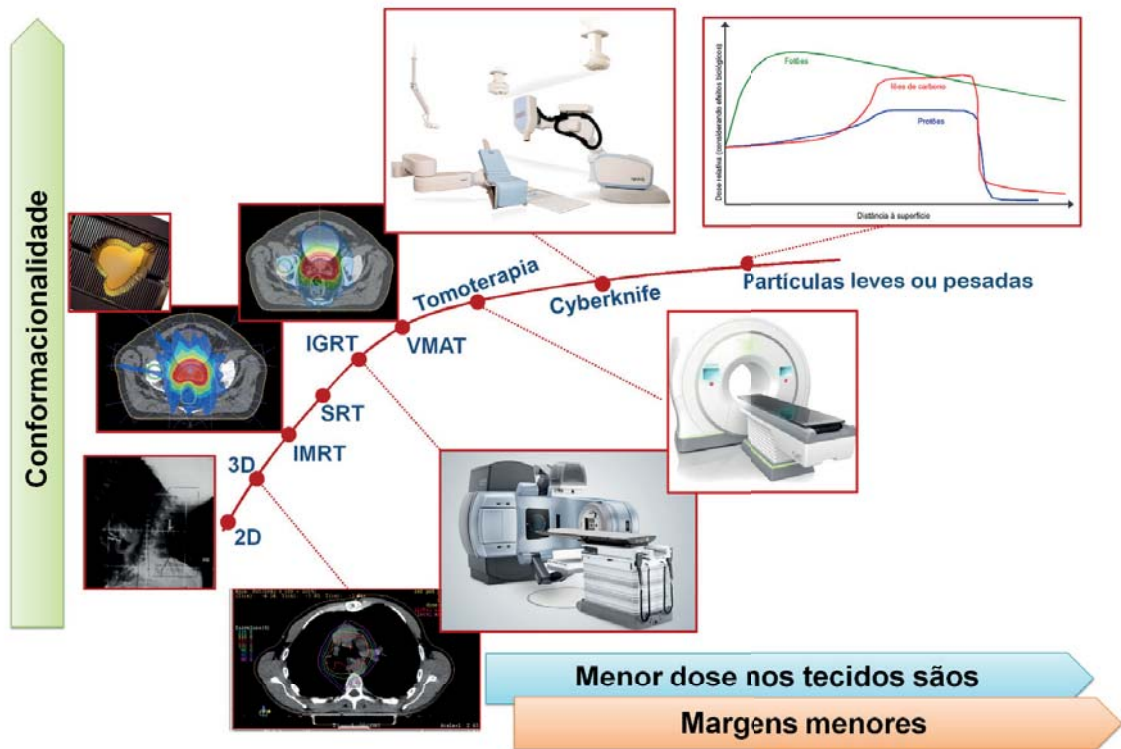


Figura 1.2: Evolução temporal de algumas das principais técnicas aplicadas na radioterapia externa. As técnicas de irradiação mencionadas encontram-se explicadas na secção 1.4 [9].

## 1.1 Processos de interação da radiação electromagnética com a matéria

O feixe de radiação electromagnética, raios X ou raios gama, ao atravessar a matéria interage com ela através de diversos processos, sendo estas interações dependentes da sua energia e da estrutura do meio através da qual passa o feixe [7] (Figura 1.3). O feixe de raios X ou raios gama à medida que penetra em profundidade nos tecidos sofre fenómenos de dispersão e absorção, verificando-se uma atenuação exponencial da sua intensidade. Esta redução da intensidade relaciona-se com fenómenos de absorção, dispersão ou com a combinação de ambos. O processo de absorção consiste na transferência de energia do feixe de raios X primário para os átomos constituintes do meio, ou seja, trata-se da energia depositada no meio por unidade de massa. Esta energia acaba por ser convertida em energia cinética dos electrões aí presentes

aumentando, assim, o seu movimento e consequentemente o número de interações que ocorrem com os outros átomos (despoletando processos de ionização e excitação). Já a dispersão ocorre após o feixe incidente colidir com os electrões dos átomos do meio, resultando na sua deflecção numa direcção diferente da inicial (o que nem sempre envolve a transferência de energia) [7]. A probabilidade de o feixe de raios X atravessar um determinado meio sem sofrer absorção ou dispersão irá depender da energia da radiação e do meio material. A fracção do feixe de raios X transmitidos apresenta interesse ao nível da formação da imagem radiográfica e da dose de saída do feixe de raios X utilizado nos tratamentos de radioterapia [7].

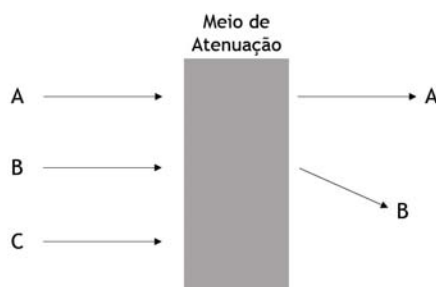


Figura 1.3: Principais processos de atenuação. A-Transmissão; B-Dispersão; C-Absorção [7].

### 1.1.1 Coeficientes de atenuação

O coeficiente de atenuação indica a capacidade que determinado meio apresenta para atenuar o feixe de radiação incidente, podendo distinguir-se dois tipos de coeficientes de atenuação: o linear e o mássico. O coeficiente de atenuação linear corresponde à redução da intensidade de um feixe de raios X de incidência paralela por unidade de espessura do meio atravessado, sendo a unidade do sistema internacional (SI) o  $m^{-1}$ . A atenuação resulta da interacção entre os fótons do feixe incidente e os átomos constituintes do meio atravessado, sendo que a probabilidade de ocorrerem interações aumenta à medida que o número de átomos por unidade de volume também aumenta [7]. A definição de coeficiente de atenuação linear sugere assim que este seja dependente da natureza do meio material, apesar de não ter em consideração o número de átomos que o constitui. Neste sentido, qualquer alteração de estado na espessura do meio (e.g. a passagem do estado sólido para o estado gasoso) que envolva alterações ao nível da densidade não são consideradas no cálculo do coeficiente de atenuação linear. O coeficiente de atenuação mássico, pelo contrário, já tem em conta a possibilidade de ocorrerem variações de densidade, assumindo uma relação de dependência com o número de átomos existente por unidade de volume. Desta forma, entende-se por coeficiente de atenuação mássico a redução da intensidade de um feixe de incidência paralela ao meio, por unidade de massa atravessada, sendo a unidade SI o  $m^2.kg^{-1}$  [7]. Como já foi referido, os feixes de raios X podem sofrer diferentes processos de atenuação dependendo tanto da energia do feixe primário, como da estrutura do meio atravessado. Cada processo de atenuação tem associado um coeficiente de atenuação, sendo o coeficiente de atenuação linear ou mássico total a soma de cada um destes processos individuais [7].

Relativamente aos processos de interacção que podem ocorrer quando a radiação ionizante interage com a matéria, devido ao espectro de energia de raios X utilizado em radioterapia apenas três são considerados relevantes: o efeito fotoeléctrico, a dispersão de Compton e a produção de pares (Figura 1.4). É através destes processos que a energia inicial dos fótons incidentes é transferida (parcialmente ou na sua totalidade) para os electrões do meio [7].

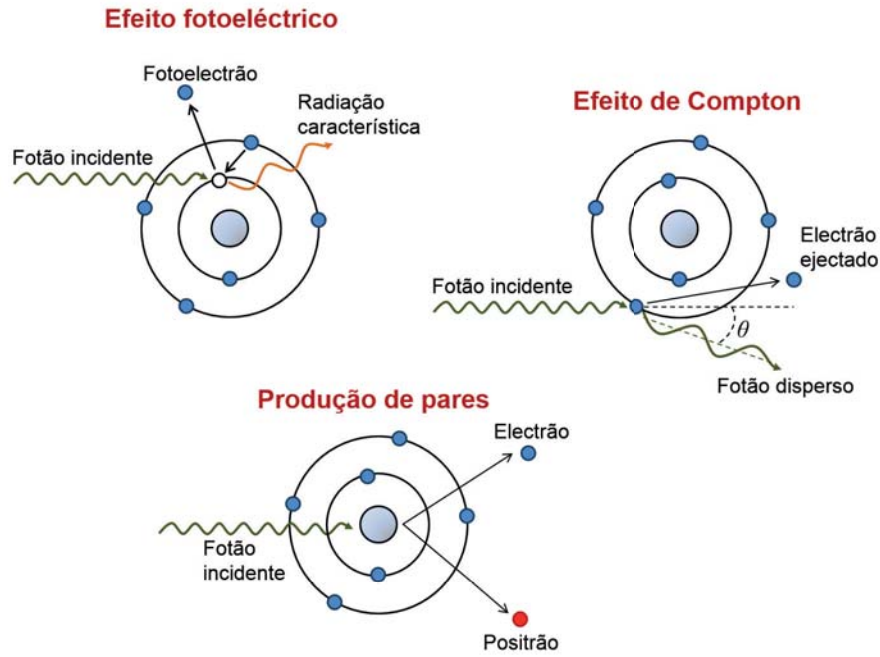


Figura 1.4: Principais mecanismos de interacção da radiação ionizante com a matéria para fótons numa gama de energias próxima da utilizada em radioterapia.

### 1.1.2 Efeito fotoelétrico

O efeito fotoelétrico explicado por Albert Einstein em 1905, diz-nos que quando um feixe de radiação electromagnética incide numa superfície transfere a sua energia para os electrões aí presentes fazendo com que sejam emitidos. Em termos atómicos o que acontece é que o fóton incidente é absorvido pelo átomo sendo emitido um electrão atómico, neste caso designado de fotoelectrão, de uma das camadas mais internas (criando uma lacuna) [10]. Este processo de interacção explica porque razão os materiais metálicos de elevado número atómico (como por exemplo o chumbo) são utilizados para absorverem raios X e raios gama de baixa energia. Como se pode ver pelo gráfico da Figura 1.5, o coeficiente de atenuação mássico para o efeito fotoelétrico é maior para as baixas energias.

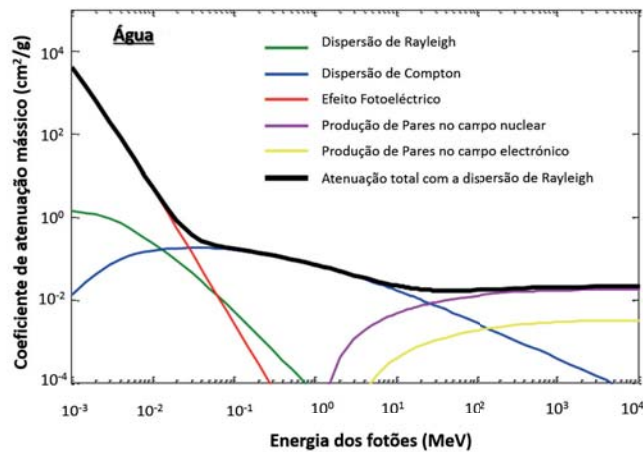


Figura 1.5: Gráfico dos coeficientes de atenuação mássicos resultantes da interacção dos fótons com a água. Dados retirados da base de dados do NIST (*National Institute of Standards and Technology*).

### 1.1.2.1 Relevância prática do efeito fotoeléctrico em radioterapia

O grau de contraste que se verifica entre os tecidos moles e as estruturas ósseas, tanto em imagens de verificação como em radiografias convencionais, ocorre devido à predominância do efeito fotoeléctrico para baixas energias (tipicamente, entre os 50 e os 120 kV) [7]. O coeficiente de atenuação mássico para este tipo de interacção é dependente do número atómico do meio atravessado pelo feixe. Assim, uma vez que o osso apresenta um número atómico efectivo maior que o dos tecidos moles, a absorção que ocorre ao nível ósseo é muito superior à que se verifica nos restantes tecidos (daí ocorrer uma diminuição no número de fotões transmitidos que chegam ao receptor de imagem quando no trajecto do feixe existem estruturas ósseas). O mesmo princípio é aplicado quando se pretende obter contraste entre duas estruturas anatómicas em particular, como por exemplo a bexiga e os tecidos circundantes com semelhante número atómico. Nestes casos poderá ser administrado um agente de contraste (bário ou iodo, por exemplo) que devido às suas propriedades, irá causar uma maior absorção na zona onde se encontra em maior concentração fazendo com que esta se destaque dos restantes tecidos [7]. Desta forma, torna-se fundamental ter em consideração a dependência existente entre o efeito fotoeléctrico e o número atómico do material a quando da elaboração do plano dosimétrico, uma vez que se o tumor estiver adjacente a um tecido de elevado número atómico poderá ocorrer uma subdosagem da lesão ou, pelo contrário, a indução de efeitos secundários inesperados nesses tecidos devido à ocorrência de uma maior absorção do que aquela que era inicialmente esperada [7]. Todos estes parâmetros devem ser tidos em consideração a quando do estudo da distribuição de dose, no sentido de minimizar ao máximo os riscos para o doente, assim como a probabilidade de aparecimento de efeitos secundários tardios.

### 1.1.3 Dispersão de Compton

Relativamente ao fenómeno da dispersão de Compton, verifica-se que o fotão incidente é disperso, ao interagir com um electrão de uma das camadas mais externas do átomo (electrão atómico quase livre) resultando um fotão com menor energia e um electrão disperso com uma energia igual à perdida pelo fotão. Uma fracção da energia do fotão incidente é então transferida para o electrão sob a forma de energia cinética mantendo, no entanto, a capacidade de interagir com os electrões presentes nas orbitais mais externas dos outros átomos. A expressão matemática que relaciona a energia do fotão disperso,  $E_{Disp.Compton}$ , com a energia do fotão incidente,  $E_0$ , e o ângulo de dispersão,  $\theta$ , para uma dada interacção pode ser obtida a partir da conservação da energia total e do momento linear:

$$E_{Disp. Compton} = \frac{hv_0}{1 + \frac{E_0}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)} \quad (1.1)$$

onde,  $m_e c^2 = 0.511 \text{ MeV}$  corresponde à energia em massa do electrão em repouso.

Após a interacção, o fotão possui uma energia inferior àquela que tinha inicialmente, sendo este o processo dominante em termos de absorção de radiação ionizante em radioterapia [10]. A dispersão de Compton não apresenta qualquer dependência com o número atómico do material absorvente apesar de ser dependente da sua densidade electrónica. Para o intervalo de energias compreendido entre 0.1 e 10 MeV, o efeito predominante na interacção com a água (principal constituinte do corpo humano) é a dispersão de Compton. No entanto, como se pode ver pelo gráfico da Figura 1.5, para esta gama de energias também ocorrem outros processos,

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

nomeadamente a dispersão de Rayleigh (ou dispersão coerente). Este fenómeno corresponde à dispersão elástica dos fótons sem que se verifique a perda de energia do fóton para o meio. A probabilidade deste processo ocorrer é maior para fótons cuja energia é inferior a 0.01 MeV, pelo que não apresenta nenhuma relevância em radioterapia.

### 1.1.3.1 Relevância prática da dispersão de Compton em radioterapia

Para energias de megavoltagem (MV), a imagem é produzida como resultado da absorção diferencial resultante da dispersão de Compton. Contrariamente ao efeito fotoeléctrico, os coeficientes de atenuação mássicos para a dispersão de Compton são independentes do número atómico verificando-se uma atenuação semelhante entre as estruturas ósseas e os tecidos moles. Contudo, as diferenças ao nível das densidades das estruturas localizadas na trajectória do feixe contribuem para a produção da imagem. Por exemplo, áreas que contenham ar (com uma densidade,  $\rho$ , de  $\rho = 0.3 \text{ g.cm}^{-3}$ ) atenuam menos o feixe do que zonas de tecido mole ( $\rho = 1.0 \text{ g.cm}^{-3}$ ) ou osso ( $\rho = 1.8 \text{ g.cm}^{-3}$ ), permitindo a chegada de um maior número de raios X transmitidos ao receptor de imagem. Para além disso, qualquer diferença ao nível da densidade de electrões irá enaltecendo este efeito [7]. Uma consideração a ter em conta quando se utiliza raios X de megavoltagem na irradiação de volumes na região torácica é o aumento da transmissão através do pulmão como resultado da diminuição da atenuação no ar devido à sua baixa densidade. Como consequência desta baixa atenuação, os tecidos moles que se encontram para lá do pulmão acabam por ficar sujeitos a uma maior taxa de dose do que aquela que era inicialmente expectável. Para além disso, a presença de lesões malignas no tecido pulmonar torna o planeamento do tratamento ainda mais complicado, uma vez que a densidade a ser considerada deve ser a do tecido mole e não a do ar.

### 1.1.4 Produção de pares

No fenómeno de produção de pares, que pode ocorrer na zona do campo nuclear (mais provável) ou do campo electrónico, o fóton incidente é convertido num par electrão-positrão. Posteriormente, o positrão irá aniquilar-se com um electrão, dando origem a dois fótons de aniquilação. Podemos descrever este um processo de duas fases:

#### - Fase 1: criação de massa a partir da energia

- Os prótons presentes no núcleo dos átomos constituintes do meio encontram-se carregados positivamente, o que resulta na formação de um campo eléctrico em torno do núcleo;
- Um fóton incidente altamente energético ao passar junto do núcleo interage com ele;
- O fóton incidente acaba por “desaparecer”, sendo a sua energia usada na formação de duas novas partículas, cada uma delas com uma massa igual à do electrão mas com cargas diferentes: uma com carga positiva (positrão) e outra negativa (electrão);
- A energia em excesso do fóton (energia além da necessária para a criação das partículas) irá aparecer sob a forma de energia cinética do electrão e do positrão.

Como já foi referido, no processo de produção de pares ocorre a formação de duas novas partículas existindo por isso um limiar energético mínimo para que o processo possa ocorrer, ou seja, o fenómeno de produção de pares só se verifica para fótons com energias superiores a

1.022 MeV [7]. O electrão e o positrão vão perdendo energia cinética à medida que atravessam o meio devido às interacções que estabelecem com as outras partículas aí presentes.

**- Fase 2: criação de energia a partir da massa**

- As duas partículas perdem toda a sua energia e param;
- Como o positrão é muito instável acaba por se recombinar com um electrão do meio;
- As duas partículas aniquilam-se criando energia a partir da massa;
- Ocorre a formação de dois fotões que são emitidos em direcções opostas, sendo estes conhecidos como radiação de aniquilação;
- Cada um dos novos fotões possui uma energia de 0.511 MeV.

Importa ainda referir que mesmo para a gama de energias de megavoltagem mais utilizadas em radioterapia (4-20 MeV), o processo predominante é a dispersão de Compton. Devido à dependência existente entre a produção de pares e o número atómico do meio atravessado pelo feixe de raios X, este fenómeno acaba por ser pouco relevante ao nível dos tecidos moles [7]. Na Tabela 1.1 encontra-se sumariada a dependência entre os principais processos de interacção e o número atómico, a densidade electrónica e a energia do feixe.

Tabela 1.1: Relação entre os processos de interacção mais frequentes e o número atómico, a densidade electrónica e a energia do feixe [11].

	Efeito fotoeléctrico	Dispersão de Compton	Produção de pares
Número atómico ( $Z$ )	Proporcional a $Z^3$	Não dependente de $Z$	Proporcional a $Z$
Densidade electrónica	Não dependente	Proporcional	Não dependente
Energia do feixe ( $E$ )	Proporcional a $1/E^3$	Proporcional a $1/E$	Apenas ocorre para energias $>1.022$ MeV

## 1.2 Acelerador linear

Os equipamentos que utilizam ondas electromagnéticas de elevada frequência para acelerar partículas carregadas através de um tubo linear com o intuito de gerar feixes de fotões designam-se por aceleradores lineares (linac, do inglês *linear particle accelerator*). Estes orientam as partículas segundo uma trajectória recta, obtendo-se um valor final de energia que é proporcional à soma das diferenças de potencial geradas a partir dos mecanismos de aceleração dispostos ao longo da trajectória. Como se pode ver na Figura 1.6, tratam-se de equipamentos multifuncionais capazes de realizar tratamentos tanto com electrões (para patologias mais superficiais) como com fotões (para tratamentos cuja deposição de dose tenha de ocorrer em profundidade) [7]. Os principais constituintes do acelerador linear, assim como a sua respectiva função encontram-se resumidos na Tabela 1.2.

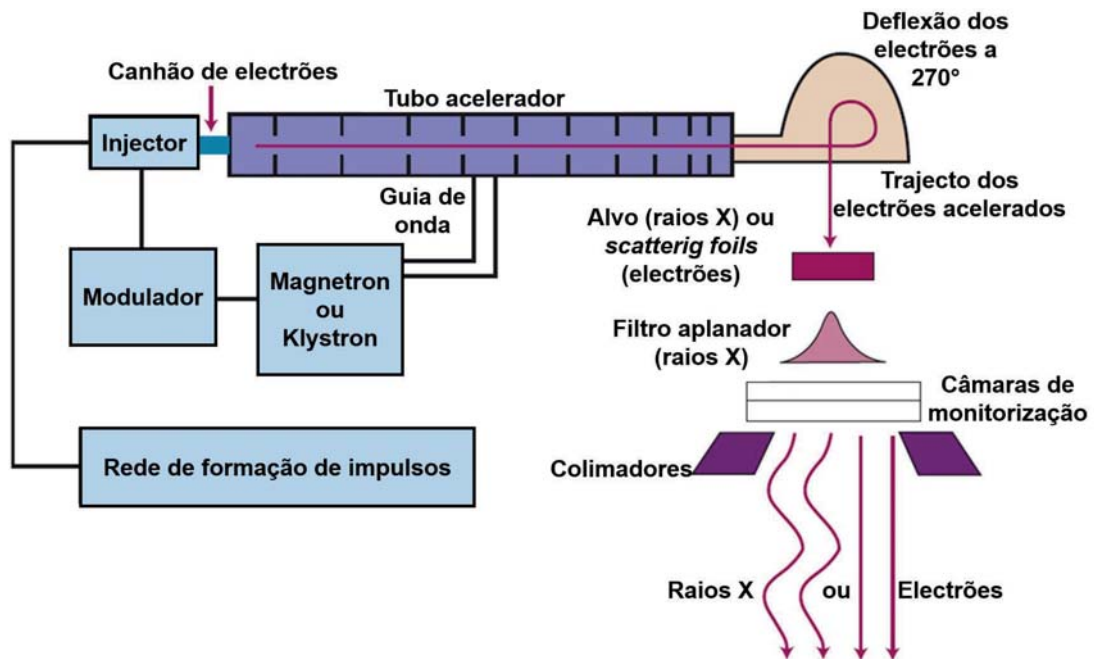


Figura 1.6: Ilustração geral de um acelerador linear padrão [12].

Tabela 1.2: Principais constituintes do linac e respectiva função [12].

Componente	Função
Canhão de electrões	Fonte de electrões
<i>Klystron</i> ou <i>Magnetron</i>	Fornecer potencial de aceleração e amplitude. No caso do <i>Klystron</i> este é utilizado para energias >10 MV e o <i>Magnetron</i> para <10 MV
Rede de formação de impulsos	Sincronizar os feixes de electrões com a fase das microondas
Injector	Injetar pulsos de corrente no canhão de electrões
Guia acelerador	Local onde os electrões são acelerados através de múltiplas cavidades de geometria linear
Íman deflector	Utilizado em tubos aceleradores de orientação horizontal com o intuito de redireccionar o feixe e seleccionar a energia
Alvo de raios X	Utilizado nos feixes de electrões para produzir raios X aquando do impacto dos electrões
Lâminas de dispersão	Dispersar os electrões com o intuito de produzir feixes uniformes
Filtro aplanador	Homogeneizar o feixe de raios X que sai do alvo no sentido de produzir feixes mais uniformes
Câmaras de monitorização	Câmaras de ionização responsáveis pela monitorização da quantidade de radiação presente no feixe
Colimadores	Definir e configurar o tamanho e a forma dos campos de irradiação

### 1.2.1 Produção do feixe de raios X

Para que o feixe de electrões proveniente do tubo acelerador atinja o alvo é necessário direccioná-lo por meio de ímanes de deflexão (do inglês, *bending magnets*). Após saírem do tubo acelerador, os electrões entram numa região de vácuo onde não existe aceleração chamada cavidade de deflexão nas extremidades da qual se encontram posicionados os ímanes responsáveis pela criação de um campo magnético que deflecte e foca o feixe de electrões [7]. A designação dos sistemas de deflexão é feita de acordo com o ângulo de curvatura a que os electrões são sujeitos, sendo os mais utilizados os de  $90^\circ$  e  $270^\circ$  (Figura 1.7).

O sistema de deflexão de  $90^\circ$  é um sistema relativamente simples no qual é utilizado apenas um íman dipolar para criar um campo magnético homogéneo. Este sistema já não se aplica nos aceleradores lineares mais recentes uma vez que os electrões que saem do tubo acelerador possuem diferentes valores de energia, tendo de ocorrer uma maior deflexão dos mais energéticos em comparação com os de menor energia. A aplicação de um sistema de  $270^\circ$  permite a convergência de todos os electrões num mesmo ponto a  $270^\circ$  (Figura 1.7), sem qualquer dispersão de energia [7].

Devido à carga positiva do núcleo, quando um electrão passa na sua proximidade fica sujeito a uma força de coulomb atractiva e sofre um desvio na direcção do núcleo, sendo essa alteração de direcção acompanhada pela perda de energia cinética. A energia que é perdida pela desaceleração do electrão é emitida sobre a forma de fotões de raios X, conhecidos como radiação de travagem ou radiação de *bremstrahlung*. Quanto mais próximo o electrão passar do núcleo do átomo do alvo maior a influência que o campo electrostático irá exercer sobre ele. Radiação de *bremstrahlung* de baixa energia é emitida quando o electrão incidente sofre uma pequena interacção com o núcleo resultando num fotão pouco energético, ao passo que a radiação de travagem de alta energia é emitida quando o electrão perde toda a sua energia devido a uma colisão frontal com o núcleo, o que o obriga a parar. Importa ainda referir que os alvos de raios X podem ser de transmissão ou de reflexão. Como os fotões mais energéticos são maioritariamente produzidos em consequência das colisões frontais que ocorrem entre o electrão e o núcleo dos átomos do alvo de raios X, os alvos de transmissão são mais eficientes do que os de reflexão por permitirem a utilização da maioria dos fotões produzidos. Por sua vez, estes fotões não se encontram distribuídos uniformemente ao longo do feixe verificando-se uma maior intensidade ao longo do eixo central em comparação com a zona da periferia (o que torna o feixe inútil em termos clínicos por impossibilitar a administração de uma dose uniforme em profundidade) [7].

De forma a homogeneizar o feixe é então aplicado um filtro cónico denominado por filtro aplanador (do inglês, *beam-flattening filter*) com maior absorção na região central do campo de raios X, uniformizando o feixe. Para que isto possa ocorrer, o filtro tem de ser mais espesso na região central indo esta espessura diminuindo gradualmente até às zonas laterais, daí o seu formato cónico. Os aceleradores lineares com dupla energia apresentam diferentes filtros aplan-

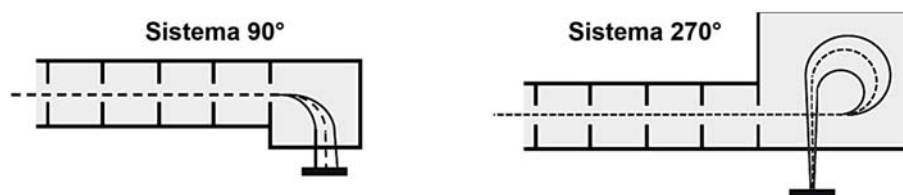


Figura 1.7: Representação de um sistema de ímanes de deflexão de  $90^\circ$  e de  $270^\circ$  [7].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

nadores, cada um deles devidamente adaptado a uma das energias. Na cabeça do linac existem ainda duas câmaras de ionização localizadas após o filtro aplanador cuja função passa pela medição da dose e monitorização da qualidade do feixe de fótons produzido. Estas câmaras de ionização são do tipo faces-paralelas apresentando-se seladas para evitar interferências induzidas pelas variações da temperatura e da pressão [7]. Para além disso, trata-se de um sistema de câmaras duplas utilizado com o intuito de monitorizar simultaneamente duas câmaras de ionização independentes em que a primeira tem como função a medição da radiação (interrompendo o feixe quando é atingido o valor de dose pretendido), e a segunda actua como reserva da primeira, entrando em acção caso esta falhe. A câmara de ionização activa tem ainda a função de fornecer um *feedback* às bobinas e aos ímanes de deflexão, no sentido de assegurar que o feixe de electrões seja plano e simétrico.

### 1.2.2 Moldagem do feixe por meio de colimadores

Os colimadores são estruturas metálicas constituintes da cabeça do acelerador linear normalmente formadas por chumbo ou tungsténio. A sua aplicação tem como objectivo a configuração/moldagem dos feixes de radiação por meio do processo de absorção permitindo a passagem dos fótons apenas através de uma abertura fixa de dimensões restritas. Estes apresentam ainda a capacidade de absorver fótons secundários e de executar uma adequada definição das zonas alvo a irradiar. Por norma, a colimação do feixe de fótons é feita através de dois tipos de colimador: o primário e o secundário [7].

O colimador primário é o responsável pela delimitação da maior dimensão que o campo geométrico pode adoptar. Trata-se de uma abertura cónica existente no interior de um bloco blindado de tungsténio em que as laterais da abertura se encontram projectadas para a periferia do alvo. A espessura do bloco blindado é estabelecida de forma a ser capaz de atenuar a intensidade do feixe primário de raios X para menos de 0,1% do valor inicial. Este tipo de colimador encontra-se normalmente adjacente à estrutura emissora de fótons ou junto à janela de saída dos electrões [7]. Já os colimadores secundários podem ser utilizados tanto como dispositivos externos que se adaptam ao acelerador como estruturas integradas no próprio equipamento. Consistem em quatro blocos, dois deles responsáveis pela formação da parte superior do colimador e os outros dois pela parte inferior, formando as mandíbulas do colimador (do inglês, *jaws*). O colimador secundário apresenta a capacidade de produzir campos rectangulares ou quadrados ao nível do isocentro do linac. A extremidade mais interna da mandíbula do colimador projecta-se para o ponto central do alvo de raios X para qualquer que seja a posição do colimador. Este têm ainda a capacidade de girar em torno do seu próprio eixo, sendo este grau de liberdade conhecido como rotação de colimação. Uma importante propriedade dos aceleradores lineares mais recentes é o seu sistema de mandíbulas independentes/assimétricas que permitem a criação de campos irregulares. Normalmente a distância estabelecida entre o colimador secundário e o alvo é de cerca de 40 a 50 cm de forma a haver espaço para posicionar o doente. Pelo contrário, as mandíbulas do colimador devem estar o mais próximo possível da superfície corporal do doente no sentido de minimizar ao máximo a penumbra geométrica formada pelos feixes de fótons [7]. Como já foi referido, este tipo de colimadores está programado apenas para construir campos rectangulares ou quadrados, o que limita o máximo de conformação que se consegue obter do feixe ao alvo. Desta limitação surgiu a necessidade de criar os chamados colimadores multifolhas (MLC, do inglês *multileaf collimator*), capazes de providenciar uma maior flexibilidade ao nível da construção dos campos.

Estes são constituídos por dezenas de pares de folhas/lâminas que se podem programar e mover individualmente permitindo a formação de campos irregulares (Figura 1.8).

Com o evoluir da tecnologia, o número de folhas constituinte do colimador multifolhas foi sendo cada vez maior permitindo uma melhor conformação dos campos e consequentemente uma maior precisão do tratamento. A título de exemplo, um modelo formado por 120 folhas (60 pares) apresenta a capacidade de criar campos com uma dimensão de  $40 \times 40 \text{ cm}^2$ , sendo para isso necessários 120 controladores individuais (um para cada uma das folhas). A criação dos MLCs surgiu como consequência do desenvolvimento de técnicas de irradiação cada vez mais conformacionais, como é exemplo a radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês *intensity-modulated radiation therapy*). Assim, através da utilização de múltiplos campos altamente conformados é possível aumentar a dose de radiação administrada ao tumor poupando-se simultaneamente os tecidos saudáveis adjacentes a uma exposição tão elevada e desnecessária. Actualmente, já são utilizados micro-colimadores multifolhas em tratamentos de radiocirurgia uma vez que apresentam a capacidade de formar campos com dimensões reduzidas (na ordem dos  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ). Um dos linacs mais utilizados em tratamentos de radiocirurgia é o *Novalis Tx™* resultante de uma colaboração entre a *Varian Medical Systems* e a *BrainLAB*. Este linac possui um MLC constituído por 120 folhas no total: 64 localizadas no núcleo do colimador com uma espessura de 2.5 mm cada e 56 folhas mais exteriores com uma espessura de 5 mm.

Sumariamente, o processo de formação do feixe ao longo dos diversos componentes que constituem o acelerador linear pode ser descrito segundo as seguintes etapas:

1. O *Klystron* gera microondas de elevada potência para posterior aceleração dos electrões no guia acelerador;
2. O guia de ondas transporta as microondas desde o local onde são produzidas até ao guia acelerador;
3. O canhão de electrões injecta electrões no guia acelerador que possui uma estrutura interna favorável à sua aceleração até às energias necessárias;
4. Aceleração do feixe de electrões até uma velocidade próxima da luz;
5. Deflexão do feixe a  $270^\circ$  no íman deflector;
6. O feixe de electrões incide num alvo de metal de elevado número atómico (normalmente tungsténio) o que leva à formação de raios X de elevada energia (radiação de *bremstrahlung*);
7. Ocorre a configuração da forma do feixe pelos colimadores;
8. Direccionamento do feixe para a zona alvo no doente.

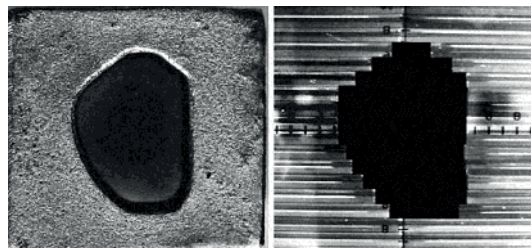


Figura 1.8: Comparação entre os blocos de chumbo utilizados inicialmente para a definição dos limites do volume alvo (à esquerda) e o actual colimador multifolhas (à direita) [7].

### 1.2.3 Produção de feixes de electrões

No sentido de gerar feixes de electrões com aplicabilidade clínica torna-se necessário alterar a configuração da cabeça do acelerador linear, removendo e/ou acrescentando alguns componentes (Figura 1.9).

Uma das principais alterações consiste na remoção do alvo e do filtro aplanador. Como se tratam de estruturas metálicas, caso se encontrem posicionadas na trajectória do feixe irão causar a paragem de todos os electrões, levando à emissão de radiação de *bremstrahlung*, como descrito anteriormente. Para além da remoção destas estruturas, o campo dos colimadores secundários tem de ser totalmente aberto para que a colimação do feixe de electrões ocorra o mais próximo possível da superfície do doente no sentido de reduzir a dose absorvida fora da região de interesse (a dispersão dos electrões, resultante da interacção com o ar, altera as suas trajectórias). Os aplicadores de electrões são constituídos por material de baixo número atómico (alumínio, por exemplo), de forma a minimizar a quantidade de raios X de *bremstrahlung* produzidos.

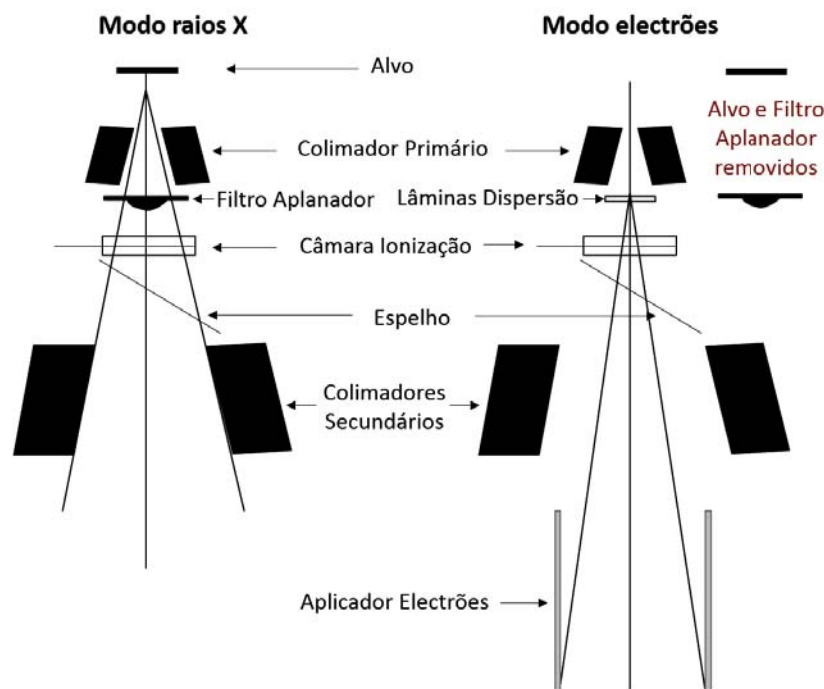


Figura 1.9: Configuração da cabeça do acelerador programado para tratamentos com fótons de raios X e electrões [7].

## 1.3 Definição de volumes em radioterapia

No sentido de desenvolver e promulgar recomendações internacionais aceites por toda a comunidade científica envolvida na área da radioterapia e das radiações, em 1925 surgiu a *International Commission on Radiation Units & Measurements* (ICRU). Tendo em conta o âmbito do seu desenvolvimento, os três principais objectivos da ICRU incluem:

1. Criação de normas relativas às quantidades/unidades de radiação e radioactividade;
2. Definição dos procedimentos mais adequados à medição e aplicação destas quantidades no diagnóstico, na terapêutica e em ambiente industrial;

3. Criação de bases de dados físicas necessárias à aplicação dos procedimentos supramencionados de maneira garantir a uniformização dos cálculos.

Só através do estabelecimento de uma linguagem própria, passível de ser reconhecida por toda a comunidade científica envolvida na área, se torna possível assegurar uma comunicação precisa, segura e efectiva entre os diferentes profissionais e instituições presentes em todo o mundo. Desta forma, a ICRU tem vindo a publicar diversos documentos relativos à nomenclatura científica a utilizar, aos volumes com maior relevância em radioterapia (Figura 1.10), assim como normas relativas aos pontos de prescrição de dose. O relatório ICRU 50 é o documento mais significativo em termos de definição dos volumes alvo, apresentando de forma descritiva os que devem ser delineados aquando do planeamento, nomeadamente:

- **Volume tumoral (GTV, do inglês *gross tumor volume*):** massa tumoral palpável ou de fácil identificação imagiológica, correspondendo à região central de crescimento tumoral.
- **Volume clínico (CTV, do inglês *clinical target volume*):** volume que corresponde ao GTV com a adição de uma margem para inclusão da possível extensão microscópica da doença.
- **Volume de planeamento (PTV, do inglês *planning target volume*):** volume criado com o intuito de seleccionar uma configuração adequada dos feixes, no sentido do plano final incluir todas as possíveis variações geométricas e incertezas para que a dose prescrita seja efectivamente recebida pelo CTV. Desta forma, o PTV corresponde ao CTV com uma margem de segurança para inclusão dos movimentos inter- e intra-fracção.
- **Órgãos de risco (OARs, do inglês *organ at risk*):** tecidos saudáveis cuja sensibilidade à radiação influencia de forma significativa o planeamento do tratamento e/ou a dose prescrita.
- **Volume tratado (do inglês, *treated volume*):** volume englobado pela superfície de uma determinada isodose, definida como sendo a mais adequada ao intuito do tratamento.
- **Volume irradiado (do inglês, *irradiated volume*):** volume exposto a uma dose considerada significativa em relação à tolerância dos tecidos saudáveis adjacentes.

Mais recentemente surgiu um suplemento da ICRU 50 (denominado por ICRU 62) no qual se fundamenta que a definição do PTV deve ser feita de acordo com dois novos conceitos: o de margem interna (IM, do inglês *internal margin*) e o de margem de configuração (SM, do inglês *setup margin*). O conceito de margem interna foi criado no sentido de se englobarem no planeamento do tratamento as incertezas induzidas pela variações que ocorrem ao nível do tamanho, da forma e da posição do CTV relativamente ao sistema de coordenadas baseado em pontos de referência anatómicos. Estas variações ocorrem como resultado do movimento involuntário e de difícil (ou até impossível) controlo dos órgãos internos (e.g. preenchimento do recto e da bexiga, movimentos respiratórios e batimento cardíaco) [13]. Já a margem de configuração foi estabelecida de forma a que as imprecisões relacionadas com os possíveis desvios no posicionamento diário do doente sejam considerados no plano, sendo esta comparação realizada já não em relação aos pontos de referência anatómicos, mas sim em comparação com o sistema de coordenadas do próprio acelerador linear. A definição de ambas as margens no planeamento é assim fundamental para o equilíbrio do plano de tratamento garantindo-se que a dose prescrita é efectivamente recebida pelo volume alvo, independentemente das variações mencionadas.

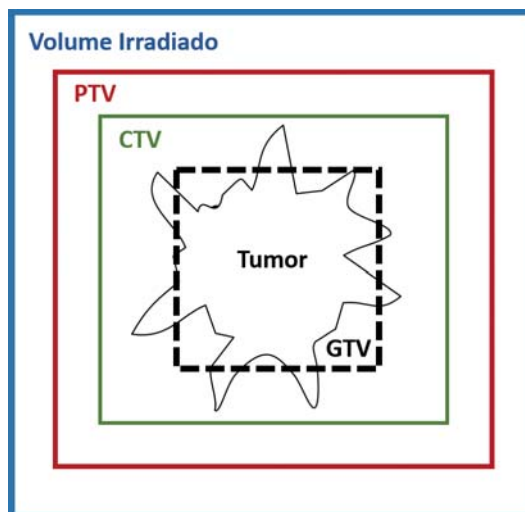


Figura 1.10: Esquema ilustrativo dos principais volumes em radioterapia segundo as normas internacionais, incluindo subdivisão genérica dos principais volumes delineados no planeamento [13].

### 1.3.1 Órgãos de risco e doses de tolerância

De forma a que o tratamento tenha o melhor resultado possível é necessário ter em consideração o conceito de rácio terapêutico a quando da prescrição e planeamento do tratamento. O que se verifica é que para que seja possível a erradicação total da lesão (em alguns casos), a dose a ser administrada tem de ser muito elevada comparativamente à tolerância dos tecidos saudáveis adjacentes. Neste sentido, decorrente da necessidade de proteger os órgãos de risco e de maximizar a dose administrada no volume alvo, surgiu o conceito de rácio terapêutico que visa estabelecer um equilíbrio entre a dose necessária à eliminação de todas as células malignas e os efeitos agudos e tardios tolerados pelos OARs. Factores como a dose total prescrita, dose administrada por fracção, volume tratado, concomitante aplicação de fármacos (quimioradioterapia), assim como factores individuais característicos de cada doente (e.g. idade, comorbidade e radiosensibilidade intrínseca dos tecidos) afectam este equilíbrio. Nalguns casos, a frequência ou o grau de severidade dos efeitos tardios conduz mesmo à redução da dose de radiação que é administrada ao doente. Por exemplo, a incidência de segundas neoplasias verificada após radioterapia aplicada ao tratamento do linfoma de Hodgkin fez com que a quimioterapia assumisse maior relevância em termos terapêuticos, sendo agora o tratamento de primeira linha prescrito para este tipo de patologia [8]. De facto, a baixa tolerância dos tecidos à radiação ionizante limita as taxas de cura passíveis de serem obtidas após radioterapia, uma vez que em certos casos a dose necessária à eliminação da lesão não coincide com aquela que é debitada. Contudo devido ao constante avanço nas técnicas de irradiação, hoje em dia a distribuição de dose já é muito mais conformada ao volume alvo o que permite a realização de escalonamento de dose, isto é, a aplicação de doses mais elevadas em determinadas regiões com a concomitante poupança dos tecidos adjacentes. Para além disso, a relação entre o desenvolvimento de determinados efeitos secundários e a dose ou probabilidade de estes ocorrerem após a sua exposição à radiação já se encontram tabelados na literatura, o que facilita a prescrição do tratamento. Em geral, a razão temporal utilizada em termos de probabilidade de surgir determinado efeito é de 5 anos, sendo estes convencionalmente expressos segundo TD5/5 e TD50/5. O TD5/5 diz respeito ao mínimo de dose tolerada pelos tecidos, dose esta que cria uma taxa de complicações inferior a 5% decorridos 5 anos após a conclusão do tratamento. Já o TD50/5 define a dose máxima de tolerância que resulta numa taxa de complicações de 50%, igualmente

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

passados 5 anos após a irradiação. Da mesma forma, já se encontram disponíveis na literatura diversos modelos matemáticos úteis no cálculo da probabilidade de obtenção de controlo tumoral (TCP, do inglês *tumor control probability*), e do aparecimento de complicações nos tecidos saudáveis (NTCP, do inglês *normal tissue complication probability*) [8]. Alguns dos valores correspondentes aos parâmetros supramencionados para alguns órgãos encontram-se resumidos na Tabela 1.3.

Tabela 1.3: Estimativas de dose toleradas por alguns órgãos de risco, segundo um fraccionamento de dose de 2 Gy/dia [8].

Órgão	Danos	TD5/5 (Gy)	TD50/5 (Gy)	Volume irradiado
Glândulas salivares	Xerostomia	50	70	50 cm <sup>3</sup>
Espinal medula	Necrose	45	55	10 cm
Retina	Retinopatia	55	70	Total
Coração	Pericardite	45	55	100 cm <sup>3</sup>
Rim	Nefrosclerose aguda e crónica	15	20	Total
Recto	Ulceração	60	80	100 cm <sup>3</sup>
Bexiga	Contractura	60	80	Total
Testículos	Infertilidade	1	2	Total

Importa ainda referir que a probabilidade de obter controlo tumoral é directamente proporcional à dose e inversamente proporcional ao volume tumoral, ou seja, quanto maior for o volume tumoral irradiado, menor será a probabilidade de obter controlo sobre a lesão. Os principais factores tumorais que afectam a TCP são a radiosensibilidade intrínseca, a localização e tamanho do tumor, assim como o tipo histológico da lesão. Já os factores relacionados com o próprio tratamento incluem o fraccionamento de dose prescrito, a taxa de dose aplicada, a utilização de radiosensibilizadores, a concomitante aplicação de outras modalidades terapêuticas, a técnica de irradiação e a modalidade de tratamento (e.g. radioterapia guiada por imagem e radioterapia adaptativa, descritas na secção 1.5) [8].

### 1.4 Técnicas de irradiação

Entre as décadas de 50 e 80 tanto o planeamento como o próprio tratamento de radioterapia externa eram realizados com base nas informações obtidas a partir de radiografias convencionais, assim como dos conhecimentos anatómicos e fisiológicos dos profissionais envolvidos. Este período ficou conhecido como a era da radioterapia 2D cuja abordagem era limitada aos seguintes parâmetros:

- Aquisição de imagens por meio de um simulador convencional, a partir das quais se obtinham pontos anatómicos de referência úteis na delimitação dos volumes de interesse;
- Planos de tratamento criados a partir de um número limitado de imagens;
- Inserção de campos de tratamento de acordo com modelos já previamente estabelecidos;

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

- Colimação rectangular e simétrica do feixe terapêutico, efectuada por meio de blocos de chumbo criados manualmente.

Com o contínuo desenvolvimento da tecnologia e dos sistemas imagiológicos, este método acabou por evoluir e dar lugar a uma abordagem tridimensional assente nos seguintes pressupostos:

- Aquisição de imagens através de vários tipos de sistemas imagiológicos nomeadamente CT, ressonância magnética (MRI, do inglês *magnetic resonance imaging*) e tomografia por emissão de positrões (PET, do inglês *positron emission tomography*). Estas modalidades podem facilmente sofrer fusão por meio de ferramentas de manipulação de imagem, permitindo a formação de um modelo anatómico 3D do tumor. Desta forma consegue-se aumentar a precisão com que é realizada a delineação do volume alvo, uma vez que se tratam de imagens com mais detalhe e melhor visualização da relação espacial entre a lesão e os tecidos saudáveis adjacentes;
- Visualização e cálculo das distribuições de dose em três dimensões, resultante dos avanços na área da computação que permitiram introduzir as diferentes modalidades de imagem nos sistemas de planeamento;
- Desenvolvimento de um MLC com a capacidade de providenciar uma conformação mais precisa do feixe terapêutico ao volume alvo em termos de *beam eye's view* (BEV).

Decorrente destas evoluções surgiu o conceito de radioterapia conformacional cujo principal intuito passa pela delineação de um volume alvo o mais restrito possível, no sentido de poder ser sujeito a uma maior dose de radiação sem prejuízo acrescido para os restantes tecidos. O termo “conformacional” é aplicado aos planeamentos nos quais:

- O volume alvo esteja definido em três dimensões nas imagens provenientes da CT de planeamento;
- O alvo seja irradiado através de feixes oriundos de diferentes direcções;
- Cada um dos feixes esteja individualmente configurado no sentido de criar uma distribuição de dose devidamente conformada ao volume de interesse clínico (tanto em forma, como em níveis de dose desejados).

A delineação dos volumes alvo e dos órgãos de risco nos cortes da CT de planeamento veio permitir o cálculo de mapas de dose de radiação volumétricos, ou seja, a visualização das distribuições de dose nas próprias imagens do doente. Estes mapas de dose fornecem estimativas precisas e detalhadas da dose a que cada tecido está exposto, permitindo o cálculo de histogramas de dose-volume (DVH, do inglês *dose-volume histogram*). Estes histogramas permitem avaliar quantitativamente a dose recebida por cada um dos volumes considerados relevantes, assim como a cobertura do PTV, CTV e GTV pela isodose dos 95% [13]. A partir da avaliação destes parâmetros é então possível estabelecer um prognóstico do tratamento, tanto em termos de rácio terapêutico como dos possíveis efeitos secundários nos OARs (Figura 1.11). Em radioterapia, a principal medida de quantificação da dose designa-se por dose absorvida ( $D$ ), definida como a quantidade de energia depositada pela radiação ionizante ( $dE$ ) por unidade de massa de material irradiado ( $dm$ ) (Equação 1.2), cuja unidade SI é o Gray ( $Gy$ ).

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.2)$$

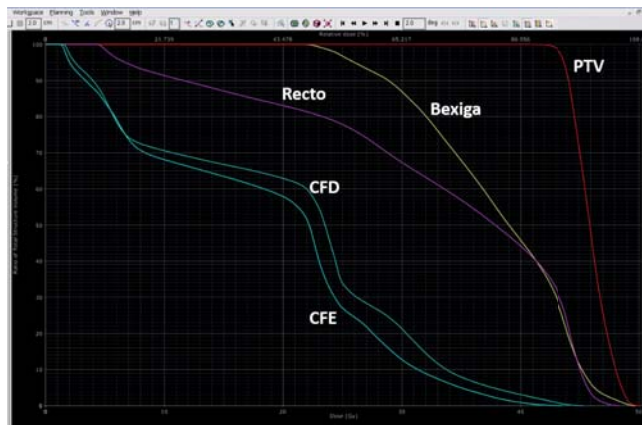


Figura 1.11: Histograma de dose-volume de um planeamento para cancro na próstata [15]. Os acrónimos CFD e CFE correspondem à cabeça do fémur direito e esquerdo, respectivamente.

Segundo as normas estabelecidas no relatório ICRU 50 de forma a ser atingido o objectivo do tratamento, 100% do PTV deve estar englobado pela isodose dos 95%, devendo apresentar um máximo inferior a 107% (parâmetro dosimétrico fundamental na avaliação da qualidade do plano de tratamento) [14].

A primeira técnica de irradiação a ser desenvolvida no âmbito desta nova era tridimensional designa-se por radioterapia conformacional em três dimensões (3D-CRT, do inglês *3D conformal radiation therapy*) sendo ainda hoje muito utilizada na prática clínica. Esta apresenta-se como uma técnica de elevada precisão cujo planeamento é feito através da aplicação de um maior número de campos de tratamento (em comparação com a radioterapia 2D), cada um deles devidamente configurado/moldado ao volume alvo por meio de um colimador.

Posteriormente surgiu a radioterapia de intensidade modulada caracterizada pela subdivisão dos feixes em múltiplos feixes finos ou segmentos (do inglês, *beamlets*) cuja intensidade é ajustável. Com a IMRT passou a ser possível a criação de planos com distribuições de dose complexas e melhores índices de conformidade e heterogeneidade. Tal como a 3D-CRT, a IMRT é administrada por meio de feixes fixos que não giram em torno do doente enquanto estão activos, apesar da sua forma poder variar. Comparativamente à 3D-CRT, esta nova modalidade necessita de um maior número de feixes por fracção e as suas direcções são definidas de forma a englobar todo o volume alvo, conseguindo-se simultaneamente evitar as estruturas adjacentes. Para além destes factores, a IMRT permite ainda uma maior flexibilidade ao nível do controlo individual de cada um dos feixes, o que traz melhorias ao nível da distribuição de dose e, conseqüentemente, da redução da toxicidade nos restantes tecidos. Com a IMRT passou a ser possível um dos maiores objectivos da radioterapia: o escalonamento de dose que permite que seja administrada uma maior dose de radiação num ponto em específico dentro de um volume, sem risco acrescido para as outras estruturas anatómicas [16]. No entanto nem tudo são benefícios. Primeiro porque os planos de IMRT são mais complexos e demoram mais tempo a ser administrados (o que aumenta o tempo total de tratamento, colocando em risco a precisão do posicionamento devido às movimentações voluntárias e involuntárias do doente) e depois porque estudos demonstram que a IMRT aumenta a dose integral debitada nas estruturas adjacentes, existindo um maior volume de tecido saudável exposto a doses baixas (Figura 1.12). De facto, um dos principais problemas associado às chamadas “técnicas especiais” como é o caso da IMRT, é o aumento da quantidade de tecido saudável que fica sujeito a doses que, mesmo baixas, cumulativamente conduzem ao aumento do risco do aparecimento de segundas neoplasias radioinduzidas.

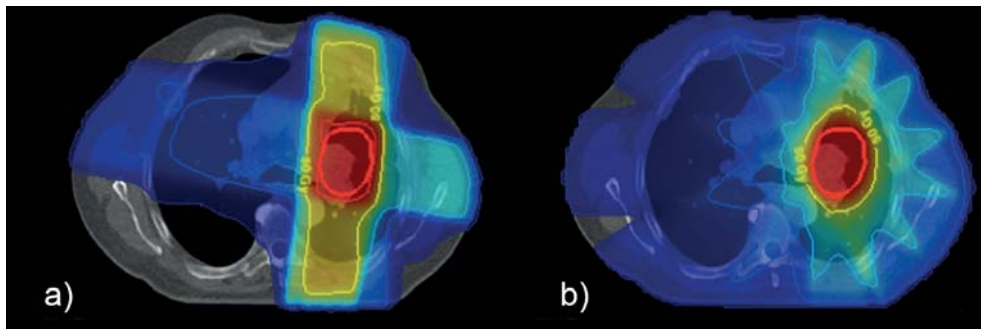


Figura 1.12: Comparação da distribuição de dose obtida com a 3D-CRT e IMRT em planos de cancro no pulmão. a) Planeamento de 3D-CRT; b) Planeamento de IMRT. Como é possível verificar, na imagem b) existe uma maior quantidade de tecido saudável exposto a doses baixas (zona a roxo) [17].

Este risco encontra-se associado ao aumento do número de unidades monitoras (MUs, do inglês *monitor units*) que é administrada em cada sessão de tratamento, o que em termos práticos se traduz numa maior quantidade de radiação dispersa a partir da cabeça do acelerador linear que não se encontra dirigida ao alvo e que, por isso, irá atingir outros tecidos que não a ROI [18]. Para além disso, sendo tratamentos mais demorados, as células tumorais dispõem de mais tempo para recuperar dos danos induzidos pela radiação.

Em termos radiobiológicos são três os possíveis danos que podem ocorrer resultantes da interação da radiação ionizante com os tecidos biológicos: os danos letais, os potencialmente letais e os subletais. Os danos letais, como a própria designação sugere, correspondem aos danos que resultam na morte da célula (danos irreversíveis). Caso o número de células mortas seja elevado poderá conduzir à morte do tecido ou até mesmo do órgão, considerando-se como principal factor responsável por este tipo de danos as rupturas de cadeia dupla das moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Já os danos potencialmente letais podem ser reparados caso as condições ambientais pós irradiação sejam alteradas, ou seja, se forem subóptimas ao crescimento celular. Caso isto se verifique, o número de células sobreviventes aumentará considerando-se que o dano potencialmente letal sofreu reparação. Neste sentido, em condições normais estes danos são passíveis de reparação, sendo potencialmente letais no caso das células irradiadas. No caso dos danos subletais, a sua reparação é possível em condições normais desde que haja um fraccionamento da dose, ou seja, desde que a dose seja subdividida em pequenas fracções administradas ao longo de um determinado período de tempo, o que possibilita o aumento do número de células sobreviventes. Desta forma, quanto maior for o tempo entre a administração das fracções, maior será o número de células sobreviventes dado que estas dispõem de mais tempo para reparar as lesões sofridas antes de acumular danos subsequentes (as células sobreviventes acabam por responder à segunda fracção como se não tivessem sido irradiadas anteriormente). Em termos de prática clínica, quando a prescrição do tratamento consiste num esquema de fraccionamento de dose, deve estabelecer-se um equilíbrio temporal de forma a que as células malignas sejam eliminadas e as saudáveis disponham do tempo necessário à recuperação dos danos sofridos antes da sessão seguinte. Geralmente, os protocolos hospitalares recomendam a administração de uma única fracção diária durante 5 dias consecutivos, com um intervalo de aproximadamente 48 horas ao fim dessas 5 sessões. Aliado ao desenvolvimento da técnica de IMRT encontra-se o conceito de colimador multifolhas que, como já foi referido, consiste numa estrutura metálica presente na cabeça do acelerador linear constituída por dezenas de pares de folhas que se podem programar e mover individualmente permitindo a formação de campos irregulares. Assim, consoante a configuração do MLC existem duas modalidades de IMRT:

a *step-and-shoot* (SS) e a *sliding window* (SW). A vertente SS diz respeito a uma modalidade de IMRT na qual a variação da fluência ao longo do campo de tratamento é criada por meio de múltiplos campos estáticos. Ou seja, para cada “*step*” as folhas do MLC são instruídas a formar uma determinada configuração e, posteriormente, é debitado o número pré-calculado de unidades monitoras (“*shoot*”). Após a administração da dose inerente àquela conformação de campo, o feixe é então interrompido e o MLC é novamente reconfigurado repetindo-se todo o processo anterior [19]. Relativamente à vertente *sliding window*, como se pode ver pela Figura 1.13 a janela formada por cada par oposto de folhas constituinte do MLC desliza transversalmente ao longo do volume enquanto o feixe está activo, ou seja, a conformação do campo e a irradiação ocorrem simultaneamente [19].

Uma nova forma de aplicação da técnica de radioterapia de intensidade modulada surgiu no final da década de 80 [20] sob a designação de tomoterapia. Esta nova modalidade conjuga num só equipamento a administração de uma forma avançada de IMRT com a precisão dos varrimentos realizados por meio de tomografia computadorizada, o que no final se traduz em feixes de raios X com formato em leque (do inglês, *fan beam*). O tratamento com tomoterapia pode ser feito em série ou de forma helicoidal [21], sendo esta última modalidade a mais utilizada actualmente. Na Figura 1.14 são apresentados alguns dos constituintes do sistema de tomoterapia helicoidal e, como se pode verificar pela imagem, através desta nova modalidade de irradiação a mesa e a *gantry* movem-se simultaneamente enquanto o feixe está activo, tornando a irradiação mais eficiente em termos temporais. Ao conjugar as potencialidades imagiológicas da CT com a administração da dose, a principal vantagem desta técnica passa exactamente pela aquisição de imagens de elevada qualidade momentos antes da irradiação e já com o doente na posição correcta, sem necessidade de o deslocar para outra sala e de o sujeitar a um novo posicionamento [21]. Desta forma, as informações obtidas pela vertente CT do equipamento são logo utilizadas como guia no tratamento, corrigindo-se possíveis desvios e aumentando-se a precisão da radiação. Os principais procedimentos inerentes a este tipo de irradiação encontram-se sumarizadas no diagrama da Figura 1.15. A introdução de melhorias nesta nova modalidade irá proporcionar tecnologias que permitem a adaptação diária do tratamento, de forma a que a localização do tumor e dos tecidos normais seja sempre coincidente. Aumentando a focalização dos feixes, torna-se possível a irradiação do volume alvo com doses superiores, o que aumenta a probabilidade de cura.

Mais recentemente em 2008, Karl Otto sugeriu a introdução de uma nova técnica designada por arcoterapia volumétrica modulada (VMAT, do inglês *volumetric modulated arc therapy*) [22] com o intuito de resolver alguns dos problemas associados aos tratamentos com campos fixos, nomeadamente, a duração do tratamento e o número de unidades monitoras administrado por sessão.

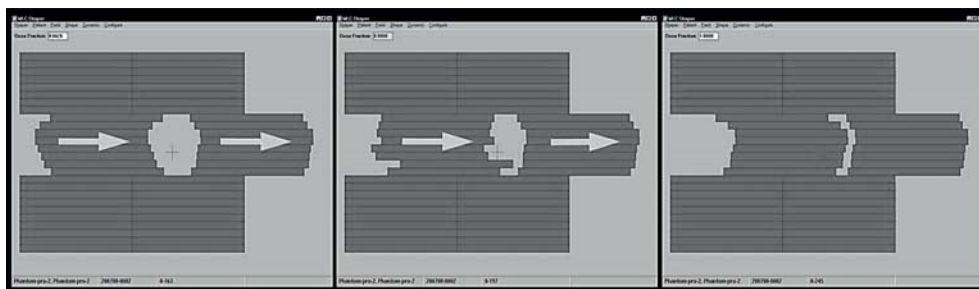


Figura 1.13: Esquematisação do movimento das folhas do colimador multifolhas durante um tratamento realizado segundo a técnica IMRT do tipo *sliding window*.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Desta forma, ao contrário do que se verifica com a IMRT, a terapia em arco alia a rotação do feixe com a administração de dose verificando-se, para a maioria dos casos, a possível irradiação do volume alvo a partir de qualquer ângulo numa ou mais rotações de 360° (Figura 1.16). Este movimento combinado em termos práticos significa que o feixe está activo durante a rotação da cabeça do acelerador linear, não existindo a necessidade de estar constantemente a interromper o feixe e a reprogramar o MLC [22]. Neste sentido, os principais factores limitantes desta técnica incluem a capacidade de movimentação das folhas do MLC, a velocidade de rotação da cabeça do acelerador linear, assim como as possíveis variações que podem ocorrer ao nível da taxa de dose. Segundo Matuszak *et al.* [24], uma fracção de 200 cGy demora cerca de 1.5 a 3 minutos a ser administrada por meio desta técnica, enquanto que Verbakel *et al.* [25] e Clivio *et al.* [26] verificaram uma redução de 75% a 80% do tempo de tratamento em casos de cancro anal e de cabeça e pescoço comparativamente à técnica de IMRT, comprovando-se a eficiência temporal inerente à VMAT. Sumariamente, as principais vantagens desta nova técnica de irradiação sobre a 3D-CRT e a IMRT incluem:

- Redução do tempo de tratamento;
- Menor número de unidades monitoras debitadas;
- Melhor e maior poupança dos órgãos de risco;
- Melhor cobertura do volume alvo.

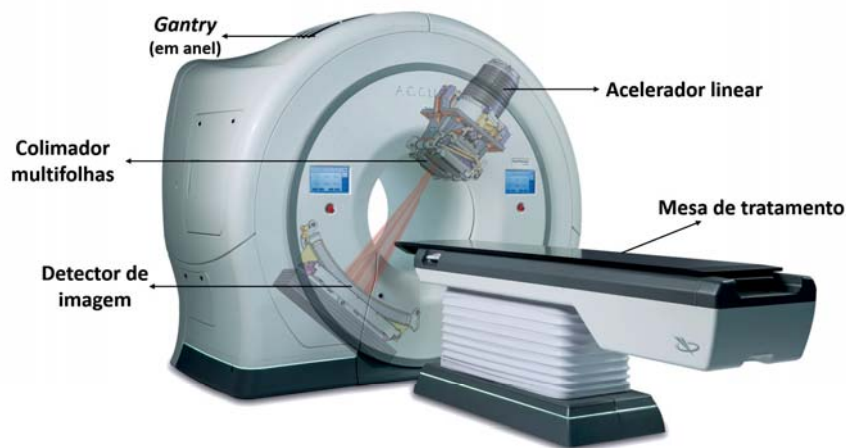


Figura 1.14: Esquema da constituição geral de um equipamento de tomoterapia [23].

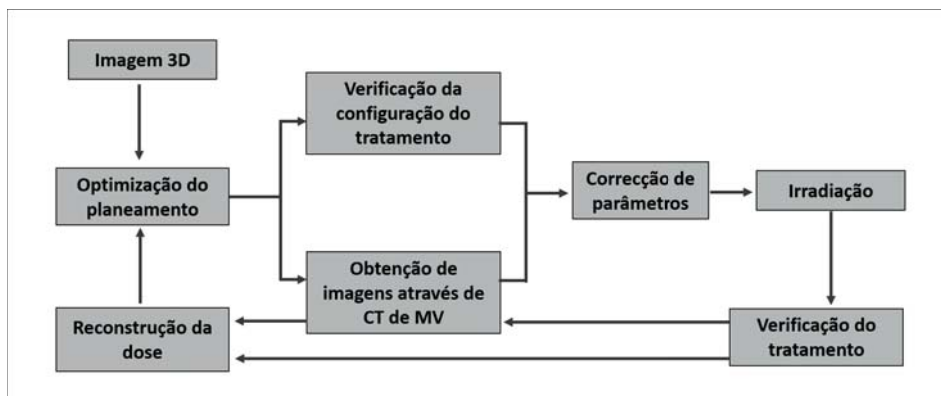


Figura 1.15: Diagrama de procedimentos inerente aos tratamentos de radioterapia realizados por meio de tomoterapia [21].

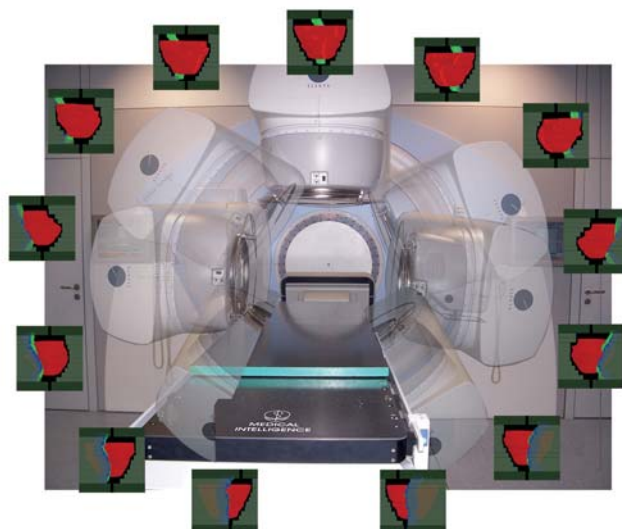


Figura 1.16: Esquema ilustrativo de um tratamento de radioterapia externa com a técnica de arcoterapia volumétrica modulada. Representação do movimento contínuo da cabeça do acelerador linear e do colimador multifolhas [15].

Ao conjugar a rotação da fonte de raios X presente na cabeça do acelerador com a irradiação do volume alvo a partir de qualquer angulação, a VMAT acaba por se aproximar da tomoterapia. Ambas as técnicas apresentam a capacidade de modular a taxa de dose para cada direcção do feixe, apesar desta modulação ser feita de forma diferente: enquanto que o acelerador linear induz variações na taxa de dose reduzindo ou aumentando directamente o número de unidades monitoras, a tomoterapia atinge o mesmo objectivo variando o tempo que as folhas do MLC demoram a abrir em cada um dos feixes [22]. A principal diferença entre os dois métodos surge do facto de a tomoterapia administrar a dose corte a corte enquanto que na VMAT a dose total da fracção pode ser administrada apenas através do recurso a um único arco de 360°. Neste sentido, a técnica VMAT acaba por ser mais eficiente em termos temporais para além de que com esta modalidade não existe a preocupação de a resolução espacial ficar comprometida pela espessura de corte utilizada [22].

Decorrente dos avanços tecnológicos ao nível da velocidade de computação e da qualidade da imagem, novas melhorias foram introduzidas na área da radioterapia. Assim, da ambição de aumentar a precisão do tratamento e de otimizar o rácio terapêutico surgiu uma nova técnica denominada por radiocirurgia estereotáxica (SRS, do inglês *stereotatic radiosurgery*) caracterizada por um elevado grau de precisão (1 a 2 mm). Apesar do nome atribuído pelo neurocirurgião Lars Leksell em 1951, esta nova modalidade<sup>1</sup> não envolve a realização de um procedimento cirúrgico antes ou durante a irradiação, sendo apenas aplicada no tratamento de lesões localizadas no cérebro [27]. Esta técnica permite a administração de uma dose elevada numa região em específico do cérebro de forma altamente precisa e em poucas sessões de tratamento (normalmente entre uma a cinco sessões) [28].

Hoje em dia esta modalidade já é igualmente aplicada no tratamento de lesões corporais, sendo neste caso utilizada a designação de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT, do inglês *stereotatic body radiotherapy*).

<sup>1</sup>A radioterapia estereotáxica inicialmente proposta utilizava uma fonte de raios gama de cobalto-60 colimada de tal modo a atingir um alvo único no cérebro.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Ambas as técnicas assentam nos seguintes pressupostos tecnológicos [29]:

- Imagiologia tridimensional e utilização de técnicas de localização do alvo que permitam a obtenção das coordenadas exactas do local a irradiar;
- Aplicação de sistemas de imobilização e posicionamento precisos e adequados ao doente;
- Elevado enfoque dos feixes de raios gama ou raios X ao volume alvo;
- Concomitante utilização de radioterapia guiada por imagem no sentido de confirmar a localização do alvo momentos antes da irradiação ou até mesmo durante a sessão.

Tanto a SRS como a SBRT se apresentam como alternativas viáveis à cirurgia invasiva, especialmente em tumores que se encontram localizados em zonas de difícil acesso ou nas imediações de órgãos vitais. O conceito inicialmente apresentado por Leksell tinha como base a utilização de sistemas de imobilização rígidos que eram fixos no crânio do doente no sentido de o manter imóvel durante a irradiação. Estes sistemas de imobilização foram igualmente evoluindo, sendo actualmente muito mais personalizados, adaptáveis e confortáveis para o doente (e.g. máscaras termoplásticas). Da mesma forma, os aceleradores lineares tiveram de sofrer algumas adaptações sendo os mais utilizados o *Novalis Tx*<sup>™</sup> que já foi referido anteriormente, assim como o acelerador *CyberKnife*<sup>™</sup> [27]. O *CyberKnife*<sup>™</sup> (Figura 1.17) consiste num sistema de radiocirurgia robótico passível de utilização no tratamento de lesões presentes em qualquer parte do corpo. Trata-se de um sistema único por diversas razões: primeiro porque utiliza *softwares* de imagem guiada com o intuito de acompanhar continuamente e em tempo real o movimento do tumor e depois porque com este equipamento deixou de ser necessária a aplicação de estruturas de imobilização tão rígidas (devido ao sistema de *tracking* tumoral implementado no próprio linac). Para além disso, o *CyberKnife*<sup>™</sup> permite a realização de tratamentos a diversas patologias e não apenas às lesões localizadas no cérebro [30].

Apesar destas modalidades de *tracking* tumoral, o movimento involuntário dos órgãos continua a ser uma preocupação em termos de planeamento e uma limitação à dose máxima passível de ser administrada à lesão tumoral. Os movimentos respiratórios e o batimento cardíaco são duas das principais fontes de movimentação responsáveis pelos desvios intra-fracção. Estes movimentos



Figura 1.17: Esquematização da constituição geral do sistema *CyberKnife*<sup>™</sup> [31].

não controlados levam à formação de artefactos nas imagens de tomografia computadorizada que irão posteriormente dificultar o cálculo da distribuição de dose [32].

Neste sentido surgiram as modalidades 4D que visam compensar as variações de posicionamento do volume alvo durante a irradiação, minimizando os danos induzidos nos tecidos normais. A radioterapia 4D (4DRT) requer que tanto o tratamento como o planeamento se baseiem em técnicas de quatro dimensões, começando logo por se adquirir imagens de 4D-CT. Grande parte dos conceitos aplicados na 4DRT são adaptados da radioterapia guiada por imagem (IGRT, do inglês *image-guided radiation therapy*) e da radioterapia adaptativa (ART, do inglês *adaptive radiotherapy*), sendo uma técnica muito promissora em termos de poupança dos OARs uma vez que ocorre a sincronização em tempo real do movimento do volume alvo com o feixe de radiação [33]. Contudo, enquanto não forem desenvolvidas novas ferramentas automáticas de planeamento e de controlo dos movimentos, a implementação da 4DRT em ambiente clínico continua a ser limitada.

Apesar disso, já é possível a realização de formas simplificadas desta modalidade de irradiação devido a pequenas modificações induzidas nos sistemas de planeamento e de administração de dose. O método mais comum baseia-se em técnicas de *gating* aplicadas tanto na imagiologia como no tratamento, de forma a diminuir a divergência entre estas duas fases. Actualmente, esta técnica é maioritariamente aplicada no tratamento do cancro no pulmão com o intuito de obter um maior controlo sobre o ciclo respiratório e os desvios tumorais decorrentes da inspiração/expiração. Como se trata de movimentos respiratórios, quando aplicada em cancro pulmonar esta modalidade é conhecida por *respiratory gating* (Figura 1.18). Esta permite que o doente respire normalmente durante a irradiação, tendo a enorme vantagem de possibilitar o tratamento de volumes alvo móveis com uma elevada precisão espacial e dosimétrica [32].

Ao ser feita a monitorização constante do ciclo respiratório através da utilização de uma câmara de infravermelhos (IR) e de um paralelepípedo posicionado na superfície corporal do doente com marcadores implementados (para fins de posicionamento), torna-se possível conhecer a posição do tumor em cada instante sendo feita a irradiação do alvo apenas quando este se encontra nas condições desejadas/planeadas. Quando estas não são verificadas, o feixe é interrompido



Figura 1.18: Técnica de *respiratory gating*. Em A é possível observar a sala de tratamento já devidamente preparada com os acessórios usados no posicionamento do doente e em B a câmara de infravermelhos que reconhece o paralelepípedo (C) localizado sobre o diafragma do doente para obtenção do ciclo respiratório [5].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

poupando-se o tecido pulmonar saudável a uma exposição desnecessária. Ao possibilitar um maior controlo sobre o movimento dos órgãos, esta técnica permite o escalonamento de dose, a redução das margens atribuídas aos volumes de interesse, a diminuição da dose nos OARs e, consequentemente, o aumento da TCP e a diminuição da NTCP [32].

O desenvolvimento de técnicas de irradiação cada vez mais conformacionais, assim como o aparecimento de aceleradores lineares dedicados a estas novas modalidades criou a necessidade de melhorar as distribuições de dose, ou seja, de limitar o volume de tratamento o mais possível às margens do tumor, assegurando-se simultaneamente a sua cobertura em todas as direcções. Os limites irregulares característicos das lesões malignas afectam a precisão máxima com que se realiza a delimitação da ROI, existindo sempre tecido saudável sujeito a radiação (mesmo que em baixa dose).

Desta forma, têm vindo a ser estudados novos métodos que permitam contornar o problema e assegurar que a dose planeada corresponda de facto à dose que é administrada ao doente, passando a incluir-se no ciclo de procedimentos a fase de monitorização que será sumariamente descrita na secção seguinte.

### 1.5 Radioterapia guiada por imagem

Inicialmente o ciclo de procedimentos inerente à radioterapia externa era constituído apenas por três etapas: definição dos objectivos clínicos, planeamento e tratamento. Com a integração da fase de monitorização este ciclo passou a incluir uma nova modalidade denominada por radioterapia guiada por imagem, através da qual é possível melhorar a qualidade geral do tratamento devido à detecção precoce de erros e imprecisões passíveis de serem corrigidas aquando da irradiação (Figura 1.19) [34].

A radioterapia guiada por imagem tem como intuito a obtenção de imagens da anatomia interna do doente na própria sala de tratamento e momentos antes da sessão começar, no sentido de se conhecer a posição do tumor naquele instante. Através da informação obtida é então possível a realização de pequenas correcções e ajustes ao nível de um conjunto de parâmetros que irão aumentar a precisão e o enfoque do feixe no volume alvo [34]. O aumento da precisão e da acuidade proporcionadas pela IGRT induz uma melhoria significativa ao nível das taxas de

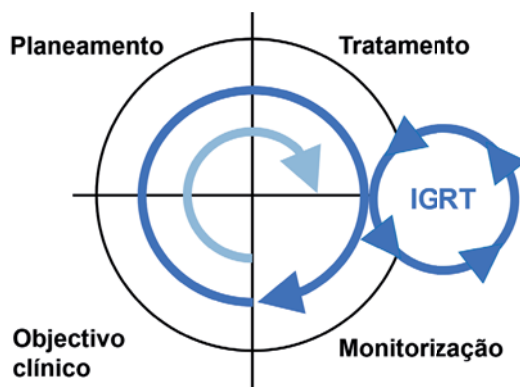


Figura 1.19: Evolução da radioterapia desde o processo de apenas 3 etapas (azul claro) até à abordagem actual que inclui o ciclo completo (azul escuro). A IGRT pertence ao ciclo total, sendo parte integrante da própria sessão de tratamento com o objectivo de obter uma maior precisão geométrica e uma maior acuidade na administração da dose [34].

controlo local da lesão, com benefícios em termos de redução da toxicidade nos tecidos saudáveis. As situações clínicas que mais poderão beneficiar desta modalidade são aquelas em que o tumor se encontra nas proximidades de tecidos mais radiosensíveis (ou seja, órgãos que não necessitam de exposições muito elevadas para sofrerem danos severos), casos em que as doses prescritas superam em larga escala as de tolerância dos OARs, assim como tumores localizados em regiões sujeitas a muita movimentação, como é o caso do pulmão e das zonas periféricas ao coração [34]. Como já foi referido, a quando da realização do plano de tratamento são delineados os volumes alvo aos quais é atribuída uma margem no sentido de se englobar as incertezas geométricas inerentes ao movimento dos órgãos internos e à configuração do doente. Estes erros podem ser categorizados em aleatórios ou sistemáticos.

Os erros sistemáticos ocorrem como resultado de uma discrepância existente entre o processo de planeamento e o tratamento em si. Estas diferenças caracterizam-se pela indução de um desvio constante do CTV em relação à posição pretendida e inicialmente planeada para todas as fracções [7]. Segundo a literatura, algumas medidas que podem ser implementadas no sentido de minimizar estes erros incluem a utilização de uma escala vertical na definição da altura da mesa, o recurso a radiografias digitalmente reconstruídas como imagens de referência ao nível da verificação do posicionamento e a utilização de uma mesa constituída por fibra de carbono em todos os equipamentos pelo qual o doente tem de passar. Como os erros sistemáticos são consistentes para cada fracção, as consequências dosimétricas do desvio da posição pretendida são mais significativas, embora certas técnicas e esquemas (como é exemplo a IMRT-*sliding window* ou o hipofraccionamento) aumentarem a susceptibilidade de ocorrerem erros aleatórios ao nível da cobertura do volume alvo [7]. Em termos protocolares, quando se verifica a detecção de um desvio aproximadamente constante pelo menos nos três primeiros dias de tratamento, o radioncologista responsável pode optar por realizar um *change request* que, em termos globais significa que a partir desse momento o posicionamento do doente passa a incluir sempre esse desvio como parte integrante do tratamento [5].

Relativamente aos erros aleatórios, como o próprio nome indica tratam-se de erros imprevisíveis que podem variar tanto inter-fracção como intra-fracção. Factores como fraca imobilização e configuração do doente, mobilidade associada às marcações na sua superfície corporal e o movimento interno dos órgãos podem contribuir para a sua ocorrência. Desta forma, são definidos protocolos de verificação aplicados ao longo do tratamento com o intuito de garantir que o PTV se mantém sempre dentro dos limites dos campos introduzidos, podendo estes ser corrigidos de forma *online* ou *offline*. Quando a imagem é adquirida pré-tratamento e são detectados erros passíveis de correcção antes da irradiação, então estamos no âmbito da correcção *online*. Este tipo de correcção é muitas vezes utilizada na detecção de erros graves antes do tratamento, sendo particularmente útil na administração da primeira fracção ou em situações em que se prescrevem esquemas de fraccionamento com maior dose diária. Como os erros aleatórios variam entre fracções, apenas podem ser corrigidos através de imagens *online*. Já a correcção *offline* é utilizada com o intuito de reduzir os erros sistemáticos sendo a imagem analisada retrospectivamente, ou seja, posteriormente à sessão de tratamento. Desta forma, os erros detectados não são corrigidos na própria fracção mas sim nas fracções posteriores [7]. Importa ainda referir que as imagens *online* podem ser especialmente vantajosas quando o erro aleatório é superior ao sistemático, no entanto a sua aplicação é controversa devido à dose adicional que é administrada ao doente. Inicialmente, a monitorização do tratamento era feita apenas com o recurso a imagens 2D adquiridas por meio de filmes convencionais. No entanto, para certo tipo de patologias o movimento interno dos órgãos provoca desvios significativos no volume alvo de tal forma que uma visualização 3D tornaria ainda mais preciso o tratamento [7].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Com o desenvolvimento da IMRT e da SBRT verificou-se que apenas o ajuste das margens atribuídas aos volumes não era suficiente para garantir a precisão do tratamento [35]. Assim, a aplicação da IGRT tem como principais objectivos:

- Redução das margens atribuídas ao volume alvo;
- Administração de maiores gradientes de dose;
- Utilização da técnica de *dose-painting-by-numbers*, o que requer o conhecimento o mais exacto possível das estruturas anatómicas durante a administração da dose em tempo real;
- Adaptação interactiva do tratamento com base na avaliação diária das alterações no volume tumoral e na sua resposta à irradiação.

A implementação de novas tecnologias em IGRT veio possibilitar a criação de tratamentos tanto mais agressivos como mais precisos, influenciando a prescrição de dose e conduzindo a uma revisão dos esquemas de fraccionamento aplicados na prática clínica [35, 36]. Actualmente são já várias as unidades de tratamento disponíveis que contêm acoplado um sistema de aquisição de imagem, podendo este ser de quilovoltagem (kV) ou megavoltagem (MV). Uma das formas mais comuns de verificação do posicionamento do doente consiste no recurso a imagiologia 2D. Segundo a periodicidade estabelecida nos protocolos hospitalares, são adquiridas radiografias (de kV ou MV) do doente de modo a reduzir possíveis erros de posicionamento. Estas técnicas de imagiologia 2D estão disponíveis desde os anos 80 com a integração dos dispositivos electrónicos de imagem portal (EPID, do inglês *electronic portal imaging device*) no próprio acelerador linear [37]. No entanto, as imagens obtidas por meio desta técnica não apresentam grande definição nem permitem a visualização de tecidos moles, apenas de estruturas ósseas. Associada a esta limitação encontra-se a impossibilidade de detectar pequenos desvios tumorais ou alterações morfológicas e fisiológicas que possam surgir como resultado da irradiação, como é o caso da variação da densidade dos tecidos ou a diminuição das dimensões do tumor. Para além disso, através da imagiologia 2D torna-se difícil detectar movimentos de rotação que ocorram, por exemplo, em tratamentos de cabeça e pescoço [38]. Tais limitações na monitorização do posicionamento do doente podem ser ultrapassadas através de técnicas de imagiologia 3D. Segundo van Herk [39], as modalidades de IGRT hoje em dia aplicadas podem agrupar-se em duas categorias (consoante estejam ou não integradas na própria sala de tratamento).

Da primeira categoria fazem parte a tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT, do inglês *cone-beam computed tomography*), a ultrassonografia, as imagens portais de MV, os marcadores fiduciais, a tomoterapia, a CT convencional, entre outros. Já a opção de sistema não integrado na sala de tratamento consiste na existência de um equipamento de CT num espaço adjacente, através do qual são adquiridas as imagens pré-irradiação [39]. Uma das principais características da IGRT é a capacidade de registar as imagens obtidas diariamente e compará-las com as adquiridas aquando da elaboração do plano de tratamento, as quais representam o posicionamento ideal (ou seja, permitem a sobreposição dos dois posicionamentos permitindo a correcção de pequenos desvios) (Figura 1.20). Devido às limitações dos raios X de megavoltagem em termos de produção de contraste na imagem, têm vindo a ser cada vez mais utilizados tubos de raios X de quilovoltagem (assim como detectores mais eficientes). Através da kV é possível obter imagens de qualidade superior, permitindo uma melhor visualização das estruturas ósseas e dos marcadores fiduciais que normalmente se utilizam para tornar o posicionamento mais preciso (técnica descrita no Capítulo 4). Para além disso, a dose necessária para obter uma boa visualização das estruturas ósseas é menor do que no caso da MV [34, 40].

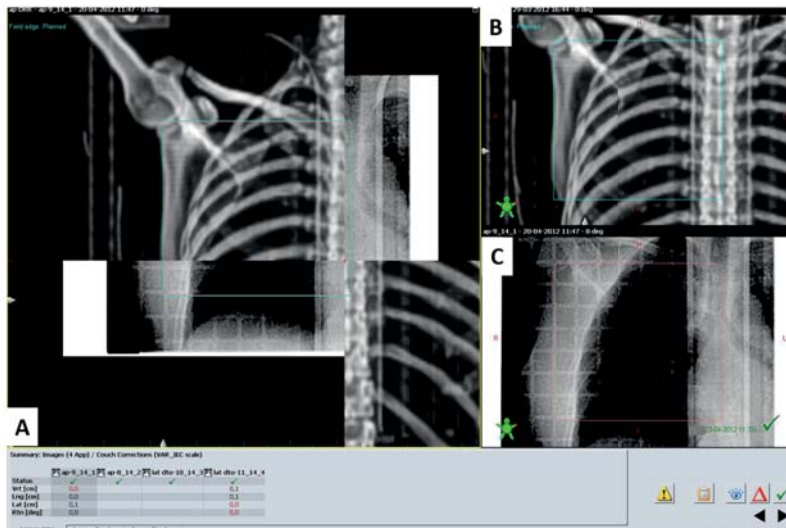


Figura 1.20: Imagem de incidência ântero-posterior para comparação entre a DRR (A) e a imagem portal de megavoltagem (B) numa situação de carcinoma da mama. Em C encontra-se a sobreposição das duas imagens [5].

Um das modalidades imagiológicas mais utilizada hoje em dia nos serviços de radioterapia é a CBCT. Ao contrário da tomografia computadorizada convencional que colima os feixes provenientes da fonte de raios X segundo um formato em leque, a CBCT ao utilizar a totalidade do campo de visão (FOV, do inglês *field-of-view*) acaba por atribuir um formato cónico ao feixe, daí a sua designação (Figura 1.21). Como a exposição incorpora todo o FOV, uma única rotação da cabeça do acelerador linear é suficiente para adquirir os dados necessários à reconstrução da imagem [41]. A CBCT pode ser de megavoltagem (MV-CBCT) ou de quilovoltagem (kV-CBCT). A principal diferença entre estas duas vertentes é que a primeira é menos susceptível a artefactos de imagem comparativamente à última. No entanto, a MV-CBCT apresenta uma menor resolução de contraste devido à maior atenuação característica das energias desta gama [41]. Para além disso, como as fontes de raios X constituintes dos aceleradores lineares são de megavoltagem a imagem MV-CBCT é produzida através da utilização da própria fonte terapêutica. Pelo contrário, para que seja possível a obtenção de imagens de kV-CBCT é necessário acoplar uma fonte de energia externa ao linac, assim como um detector apropriado.

Comercialmente, este sistema de monitorização é conhecido por *On-Board Imaging* (OBI), sendo parte integrante dos aceleradores lineares mais recentes (Figura 1.22). Apesar de ser uma modalidade imagiológica muito utilizada e de grande relevância em radioterapia, a CBCT apresenta algumas desvantagens/limitações que impedem a generalização da sua aplicação. De facto, a utilização deste método 3D tem sido alvo de alguma controvérsia dentro da comunidade científica da área uma vez que estudos demonstram que a dose adicional a que o doente é exposto para obtenção da imagem induz o aumento da probabilidade de surgirem segundas neoplasias decorrentes da irradiação [42]. Desta forma, a sua aplicação na prática clínica é feita de acordo com protocolos hospitalares que estipulam o tipo de casos clínicos aos quais é essencial a sua aplicação, assim como a frequência com que este tipo de imagens deve ser adquirido.

Assim, os três principais factores que influenciam negativamente a qualidade e a optimização desta técnica incluem a [45]:

- Dispersão dos fotões;
- Presença de artefactos que degradam a imagem e influenciam negativamente o cálculo da distribuição de dose;

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

- Dose necessária para a formação da imagem.

Como já foi referido na secção anterior, uma das técnicas de irradiação mais recentes é a radioterapia estereotáxica. Esta modalidade consiste na administração de elevadas doses de radiação a um volume tumoral muito bem definido radiograficamente e com uma localização igualmente precisa. Desta forma permite a execução de tratamentos altamente conformados assim como uma maior protecção dos tecidos saudáveis, podendo esta técnica ser utilizada como complemento à cirurgia ou como alternativa a esta em doentes que apresentem elevado risco de morbilidade e mortalidade.

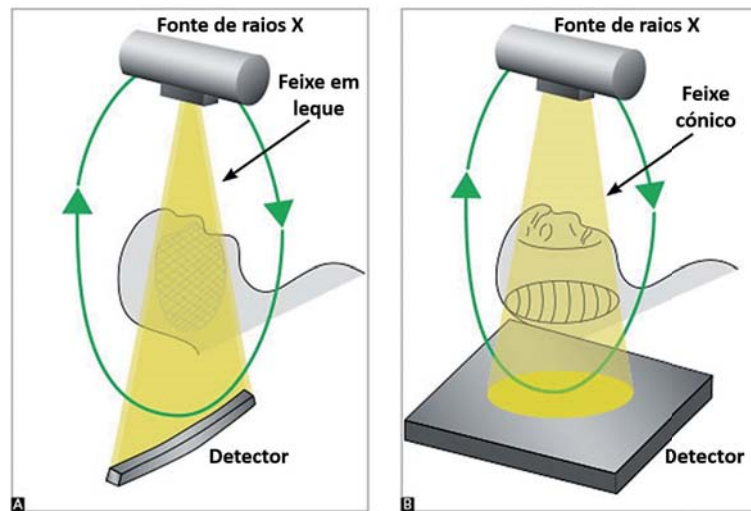


Figura 1.21: Diferenças entre a CT convencional e a *cone-beam* CT. Em A é possível observar o feixe com formato em leque (*fan beam*) característico da CT convencional, enquanto que em B é visível o feixe cónico produzido pela CBCT [43].



Figura 1.22: Fonte de quilovoltagem e respectivo detector de imagem implementados no acelerador linear *TrueBeam*™ da *Varian Medical System*. Em conjunto, estes dois componentes formam o sistema externo de aquisição de imagens *On-Board Imaging* [44].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Trata-se de uma técnica não invasiva, com um baixo risco de complicações não sendo necessário internamento ou anestesia geral. Devido à sua elevada precisão, a monitorização assume-se como um parâmetro fundamental na garantia do cumprimento do intuito terapêutico. Neste sentido foi desenvolvido um sistema imagiológico específico para este tipo de tratamento, adaptável aos aceleradores lineares da *Varian Medical System*, *Siemens* e *Elekta*. Este novo sistema de posicionamento designa-se por *ExacTrac*® e utiliza infravermelhos e raios X no posicionamento do doente. Este sistema de monitorização serve de guia ao utilizador permitindo a correcção automática da mesa com base na câmara de infravermelhos e nos marcadores corporais presentes na superfície corporal do doente, a aquisição de imagens a partir de dois tubos de raios X localizados em posições opostas, assim como a verificação por meio de fusão de imagem entre as DRRs e as imagens adquiridas no momento (Figura 1.23).

Sumariamente, as principais características deste sistema consistem [47]:

- Na aquisição de imagens de kV para ajuste do posicionamento e automatização da aquisição de raios X;
- Fusão das imagens de raios X com as DRRs;
- Ajustes 6D, resultando em desvios tanto translacionais como rotacionais;
- Aquisição diária de imagens de verificação e registos automáticos destas com as DRRs, sendo todos os 6 graus de liberdade automaticamente detectados pelo *ExacTrac*®;
- Realização de desvios translacionais sem necessidade do radioterapeuta entrar na sala de tratamento;
- Minimização do tempo de configuração dos parâmetros terapêuticos e consequente melhoria no fluxo de doentes;
- Elevada precisão do posicionamento (1-2 mm).

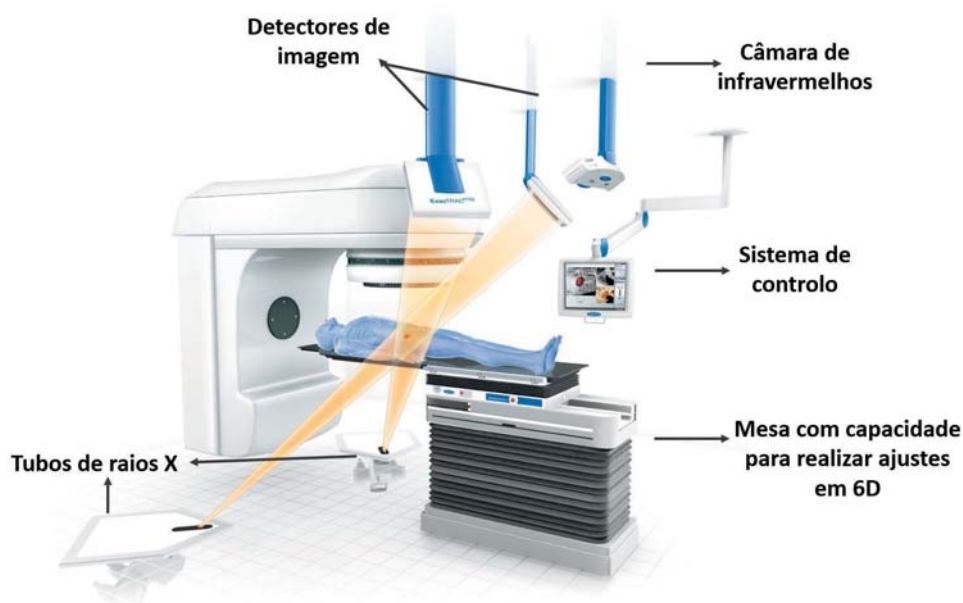


Figura 1.23: Esquemática do sistema de posicionamento *ExacTrac*®, desenvolvido pela *BrainLAB* [46].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Uma particularidade muito importante deste sistema passa exactamente pela capacidade que a mesa apresenta na realização de movimentações em 6D, ou seja, enquanto que num acelerador linear típico só podem ser realizados desvios em termos de rotação e translação da mesa, num acelerador como o *Novalis Tx™* é possível ainda ajustar a angulação do tampo da mesa para qualquer direcção ou angulação.

Ainda associado à monitorização do tratamento, encontra-se o conceito de radioterapia adaptativa, modalidade esta que segue uma estratégia terapêutica através da qual é feita a adaptação/correção diária do plano de tratamento em termos de distribuição de dose, no sentido de se englobar as eventuais variações anatómicas e/ou morfológicas com impacto na dose recebida tanto pelo PTV como pelos OARs. Esta técnica apresenta como pressuposto base o recálculo da dose ao longo do período de tratamento, podendo ser implementada *online* ou *offline* [48].

Podem enumerar-se como principais etapas da ART:

1. A detecção de variações tumorais e/ou anatómicas e fisiológicas;
2. A escolha da forma mais adequada de intervenção, consoante o caso clínico a ser sujeito a irradiação;
3. A verificação de todos os parâmetros clínicos.

Apesar de se tratar de um conceito já com algumas décadas, a radioterapia adaptativa ainda não é uma técnica muito aplicada na prática clínica devido a algumas limitações tecnológicas. No entanto, estudos recentes têm vindo a demonstrar a importância da implementação desta modalidade nomeadamente em casos de cancro de cabeça e pescoço e próstata [48]. Pela breve descrição das modalidades de radioterapia guiada por imagem feita ao longo desta secção, percebe-se que a dose adicional inerente à aquisição de imagens pré-tratamento ainda continua a ser uma preocupação em termos de efeitos secundários. Neste sentido, a IGRT continua a ser um campo com bastante interesse na investigação procurando-se o desenvolvimento de uma tecnologia de imagiologia 3D capaz de reduzir a dose administrada ao doente sem que para isso se comprometa a qualidade da imagem obtida. A imagiologia por raios ortogonais (conceito base desta dissertação) visa atingir esse objectivo, apresentando já resultados muito promissores que serão discutidos ao longo do presente documento.

## 1.6 Radioterapia externa no tratamento do cancro na próstata

A próstata é uma glândula exócrina responsável pela síntese e secreção do fluído prostático. Esta é constituída por dois lobos e subdividida em quatro regiões principais: a zona central, a transicional, a região do estroma fibromuscular anterior e a zona periférica na qual se desenvolvem aproximadamente 70% dos tumores [10] (Figura 1.24). Este tipo de neoplasia é na maior parte das vezes assintomática sendo normalmente detectada através do exame do toque rectal, pela presença de sintomas genitourinários, tais como aumento da polaquiúria, disúria e noctúria, urgência miccional, diminuição da intensidade do jacto urinário, hematospermia e hematúria ou pela avaliação dos níveis do antígeno específico da próstata (PSA, do inglês *prostate-specific antigen*). Em termos de tratamento, as opções terapêuticas recomendadas incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonoterapia, podendo algumas delas ser aplicadas de forma concomitante (como é exemplo a cirurgia seguida de radioterapia). A prescrição do tratamento depende não só das características do tumor (estadiamento, histologia e localização) como de

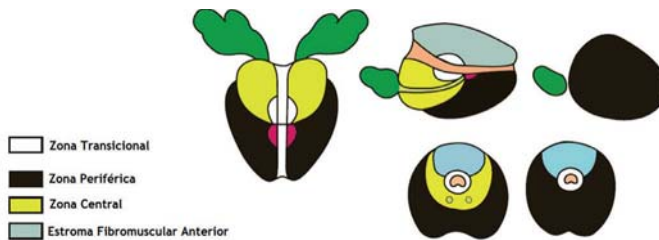


Figura 1.24: Esquema da divisão da glândula prostática nas suas quatro zonas [10].

alguns factores inerentes aos próprio doente como é o caso da idade, dos antecedentes clínicos e do seu estado geral. Em termos histológicos, o tipo mais comum é o adenocarcinoma cuja incidência ronda os 95% [8].

Relativamente ao estadiamento da lesão, este é feito de acordo com a classificação TNM cujos parâmetros considerados passam pelo tamanho do tumor (T), a invasão ganglionar (G) e a metastização (M). Como já foi referido, em termos terapêuticos, a radioterapia externa assume um papel preponderante para este tipo de neoplasia, principalmente quando os tumores apresentem dimensões consideráveis. A RTE pode mesmo ser aplicada enquanto tratamento de primeira linha caso o tumor seja de baixo grau e esteja confinado apenas à próstata, verificando-se para este tipo de cenário taxas de cura idênticas à da prostatectomia radical (muitas vezes recomendada como tratamento de primeira linha). Para casos em que já se verifica a invasão dos tecidos adjacentes à glândula, a radioterapia externa é prescrita concomitantemente à hormonoterapia, podendo ser igualmente indicada como modalidade terapêutica em casos de recidiva ou em carcinomas avançados como forma de controlo de sintomas e melhoria da qualidade de vida do doente (neste caso sendo o tratamento realizado com intuito paliativo).

Com o aparecimento dos sistemas de megavoltagem na década de 60 a RTE passou a ser considerada como uma modalidade terapêutica padrão no cancro na próstata não-metastático, cujas vantagens e desvantagens se encontram sumarizadas na Tabela 1.4. O desenvolvimento de certas técnicas de irradiação tais como a 3D-CRT, IMRT, IGRT e terapia com protões ao longo das duas últimas décadas veio contribuir para a melhoria dos índices terapêuticos associados a esta patologia [12]. Estas novas modalidades permitem a realização de tratamentos com um melhor índice de conformidade, possibilitando a administração de maiores doses no volume alvo sem prejuízo acrescido para as estruturas saudáveis adjacentes.

Tabela 1.4: Vantagens e desvantagens associadas à RTE no tratamento do cancro na próstata não-metastático [8].

Vantagens	Desvantagens
Curativo	Sessões diárias durante 6-8 semanas
Tratamento não invasivo	Efeitos secundários agudos:
Sem necessidade de anestesia	Cistite e diarreia
Não exige internamento hospitalar	Fadiga
Permite que o doente realize as suas tarefas normais do dia-a-dia	Efeitos secundários tardios:
Detecção de recidiva através da monitorização do PSA	Infertilidade;
	Danos na bexiga;
	Toxicidade rectal;
	Impotência (50% dos casos).

### 1.6.1 Órgãos de risco e distribuições de dose

Os órgãos de risco considerados na realização do plano dosimétrico para este tipo de patologia são o recto (delineado desde a curva sigmoidea até ao rebordo anal), a bexiga, as cabeças dos fêmures (delineadas até à zona do pequeno trocânter) e, em algumas situações, o bulbo peniano e o intestino delgado (caso os nódulos linfáticos também sejam considerados no tratamento). Relativamente aos volumes alvo definidos de acordo com a ICRU 50, por norma o GTV e o CTV são considerados como um volume só, não se fazendo uma distinção de zonas entre eles. Normalmente define-se apenas o CTV que corresponde ao volume identificável da glândula prostática. A este volume é então atribuída uma margem de aproximadamente 1 cm em todas as direcções no sentido de formar o PTV (Figura 1.25). No entanto, com uma margem desta dimensão uma percentagem considerável do recto poderá ficar incluída no PTV. No sentido de contornar este problema, pode aplicar-se uma margem mais reduzida na parte posterior do volume (e.g abaixo dos 0.8 cm), ou então utilizar-se ferramentas de delineação não automáticas. Em termos de distribuições de dose os planos podem ser classificados como conformacionais, complexos ou convencionais. Nos planos conformacionais a configuração dos feixes terapêuticos é feita através das folhas do colimador multifolhas, cujas posições são estabelecidas de forma a que o PTV esteja totalmente englobado pela isodose dos 95%, sem prejuízo dos OARs [8]. Uma abordagem muito utilizada passa pela realização de um planeamento com um feixe ântero-posterior (AP) e dois oblíquos posteriores com cunha virtual. Em alguns casos, a aplicação de campos laterais com cunha poderá otimizar a poupança do recto, assim como o recurso a 4 ou 6 campos coplanares definidos de forma a reduzir a dose nos OAR mais afastados do alvo. Quando também faz parte da prescrição do tratamento a irradiação dos nódulos linfáticos pélvicos, poderão ser introduzidos dois feixes laterais com cunha, um AP e ainda uma campo pósterio-anterior (PA), caso seja necessário.

A dose nos órgãos de risco é avaliada por meio de histogramas de dose-volume, sendo os planos revistos no sentido de minimizar os pontos quentes nestes tecidos mais radiosensíveis [8].

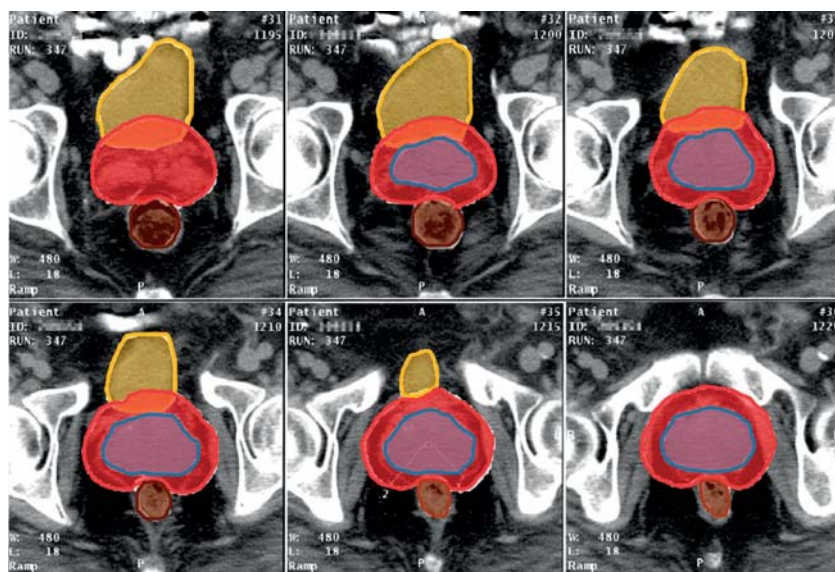


Figura 1.25: Volumes delineados no planeamento do tratamento do cancro na próstata em cortes de CT pélvicos: a amarelo encontra-se delineada a bexiga, a vermelho o PTV, a azul o CTV e a castanho o recto [13].

Já os planos de distribuições de dose complexas resultaram do aparecimento da técnica IMRT de planeamento inverso, a qual permite a realização de planos com melhores índices de conformidade. Esta modalidade assegura uma melhor cobertura do volume alvo, uma maior poupança dos OARs, um escalonamento de dose mais seguro, assim como significativas vantagens ao nível da poupança do intestino delgado quando irradiados os nódulos linfáticos pélvicos. Nesta categoria enquadram-se igualmente os planeamentos realizados com a técnica VMAT, tomoterapia ou terapias dinâmicas [8].

Dos resultados obtidos por Palma *et al.* [18] num estudo realizado com o intuito de avaliar os benefícios da utilização da técnica VMAT no tratamento do cancro na próstata em comparação com a 3D-CRT e a IMRT, verificou-se que tanto a VMAT como a IMRT produzem planos com melhores distribuições de dose e com uma maior poupança dos tecidos saudáveis circundantes (sem que para isso tivesse de existir uma subdosagem do PTV). O fraccionamento de dose normalmente utilizado em tratamentos com intuito curativo em que o volume alvo compreende a próstata e as vesículas seminais é de 74 Gy, administrados em fracções diárias de 2 Gy [8]. Das investigações realizadas ao longo das últimas décadas, tem-se verificado que a administração de maiores doses de radiação resultam numa melhoria ao nível do controlo bioquímico da lesão em cerca de 15% a 20% dos casos. No entanto, verifica-se que para uma dose de cerca de 70 Gy administrada através da técnica de 3D-CRT, ocorre apenas um ligeiro aumento dos danos induzidos no recto e na bexiga, sem benefícios em termos de controlo tumoral [49]. Neste sentido, o escalonamento de dose sendo benéfico no tratamento do cancro na próstata deverá ser feito por meio das técnicas especiais que permitem a realização de planeamentos mais conformados.

### 1.6.2 Possíveis efeitos secundários

Os efeitos secundários que podem advir da RTE aplicada no tratamento do cancro na próstata agrupam-se em quatro principais categorias: intestinais, urinários, sexuais e outras. A toxicidade intestinal é um efeito secundário agudo que surge no decorrer das sessões de tratamento, da qual é exemplo a enterite aguda cujo grau de severidade depende da quantidade de intestino englobada nos campos de tratamento [12]. Outro dos efeitos intestinais que podem surgir é a retite actínica cuja sintomatologia inclui diarreia e rectorragias. Na maioria dos casos estes sintomas acabam por desaparecer num período de duas a quatro semanas após a conclusão do tratamento existindo, no entanto, o risco de se tornarem irreversíveis. Relativamente às complicações no tracto urinário os efeitos mais frequentes são a cistite e a uretrite caracterizadas por poliúria, hematúria, disúria e urgência miccional. Ao nível do sistema reprodutor o doente poderá tornar-se impotente ou até mesmo infértil, podendo este risco ser reduzido através da exclusão do bulbo peniano do campo de irradiação. Outros factores associados ao estado geral do doente que influenciam o risco de desenvolver complicações incluem a diabetes mellitus, hemorróidas, doença inflamatória do intestino, dimensões do recto, idade avançada e severa toxicidade rectal aguda [12].

### 1.6.3 Imobilização

Inicialmente o doente é sujeito a uma CT de planeamento cujo varrimento é realizado já na posição definida para o tratamento. Por norma este é posicionado em decúbito dorsal uma vez que, segundo a literatura, esta é a posição mais confortável para o doente e para além disso a próstata fica sujeita a menos movimentações e consegue-se reduzir a dose nos órgãos de risco [8].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Em termos de protocolo hospitalar é recomendada a realização do tratamento com a bexiga “confortavelmente cheia” de forma a assegurar-se que esta apresenta o mesmo volume em todas as sessões. Caso esteja completamente preenchida, irá induzir variações na posição do intestino afastando-o do volume de tratamento, o que seria benéfico para o doente caso não provocasse igualmente o deslocamento da próstata. Pelo contrário, é aconselhada a realização do tratamento com o recto vazio dado que torna mais fácil o controlo volumétrico do órgão em questão. Para além dos protocolos, são utilizados alguns acessórios no posicionamento do doente que ajudam a controlar os chamados erros de *setup*, normalmente uma almofada quadrada para a região da cabeça e um apoio poplíteo para controlo da angulação dos joelhos e suporte dos membros inferiores. Poderá ainda utilizar-se um apoio de pés para maior estabilização dos membros inferiores (Figura 1.26).

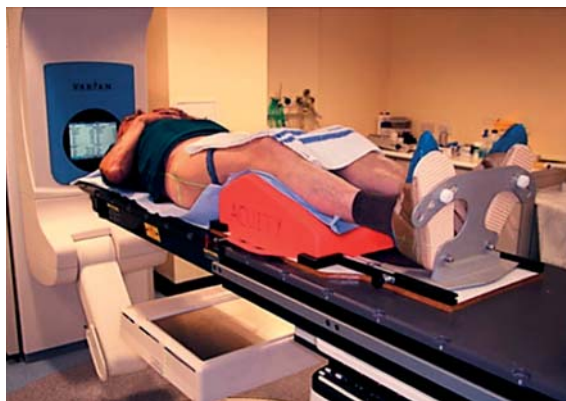


Figura 1.26: Posicionamento habitualmente definido no tratamento de RTE do cancro na próstata [8].



## Capítulo 2

### Imagiologia por raios ortogonais

O conceito de imagiologia por raios ortogonais tem como princípio base a detecção da radiação dispersa no doente e que escapa numa direcção perpendicular ao ângulo de incidência do feixe inicial, uma vez que esta apresenta uma boa correlação com a estrutura morfológica do doente tratando-se, por isso, de um sistema potencialmente útil ao nível da:

- Obtenção de imagens morfológicas de baixa dose para verificação do posicionamento do doente, imediatamente antes da irradiação (imagiologia do tipo *on-board*);
- Monitorização em tempo real do tratamento de radioterapia externa.

Esta técnica tem vindo a ser estudada no Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas (LIP - Coimbra) em colaboração com a Universidade de Coimbra, o Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPO-Coimbra), o Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E. (IPO-Porto) e o Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC).

#### 2.1 O conceito OrthoCT

Como já foi abordado no Capítulo 1, apesar dos avanços verificados ao nível das técnicas de imagiologia actualmente aplicadas na radioterapia guiada por imagem (IGRT), a dose adicional a que o doente é sujeito continua a ser uma preocupação. Neste sentido, no âmbito da imagiologia por raios ortogonais surgiu o conceito OrthoCT, representado esquematicamente na Figura 2.1. Este consiste na detecção da radiação que interage com o doente - a ser irradiado com um feixe fino proveniente do linac - e que escapa deste perpendicularmente à direcção do feixe inicial. A implementação prática deste conceito requer que seja posicionado pelo menos um sistema de detecção (composto por um colimador - responsável pela selecção de fotões dispersos a  $90^\circ$  - e um detector de radiação) com o eixo perpendicular à direcção do feixe (cf. Figura 2.1). A colimação e detecção dos fotões é efectuada de modo planar (i.e fatiado), podendo a imagem OrthoCT ser obtida a partir de um único varrimento ou da conjugação de varrimentos opostos<sup>1</sup> [50]. De acordo com os resultados que têm vindo a ser obtidos, a OrthoCT aparenta ser uma técnica bastante promissora devido à sua capacidade de gerar imagens morfológicas do tipo CT de baixa dose para o doente sem a necessidade de rotação da fonte, o que permite limitar a área de irradiação apenas à zona da qual se pretende obter imagens (Figura 2.2).

A utilização de um menor campo de irradiação (o qual, devido à não necessidade da rotação do linac, pode coincidir com o campo utilizado no tratamento) poderá potenciar a minimização da dose recebida pelas estruturas adjacentes ao volume alvo e, conseqüentemente, do aparecimento de efeitos secundários adversos nos tecidos saudáveis.

---

<sup>1</sup>Quando o conceito OrthoCT foi proposto pela primeira vez [3], ponderou-se a utilização de feixes com direcções opostas. Contudo, a partir da análise dos resultados mais recentes, verificou-se que a realização de um varrimento único deverá ser suficiente para a aquisição de imagens com esta técnica [50]

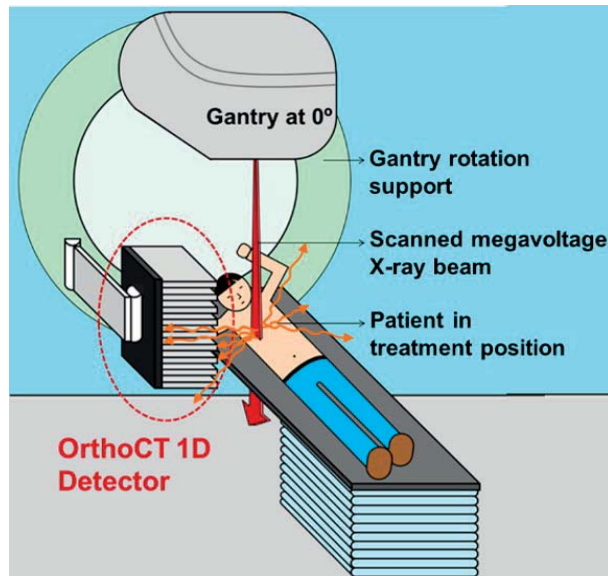


Figura 2.1: Conceito OrthoCT aplicado à monitorização da irradiação do pulmão: um feixe fino (do tipo *pencil-beam*) proveniente de uma fonte de raios X de megavoltagem (linac) varre a zona da qual se pretende obter imagens. A radiação dispersa que escapa do doente perpendicularmente à direcção do feixe é colimada (através de um colimador multifatias) e colectada pelo detector. É possível obter informação tridimensional da morfologia do doente através da combinação da posição bidimensional do feixe incidente e da fatia do detector que colecta cada um dos fotões dispersos [3, 50, 51].

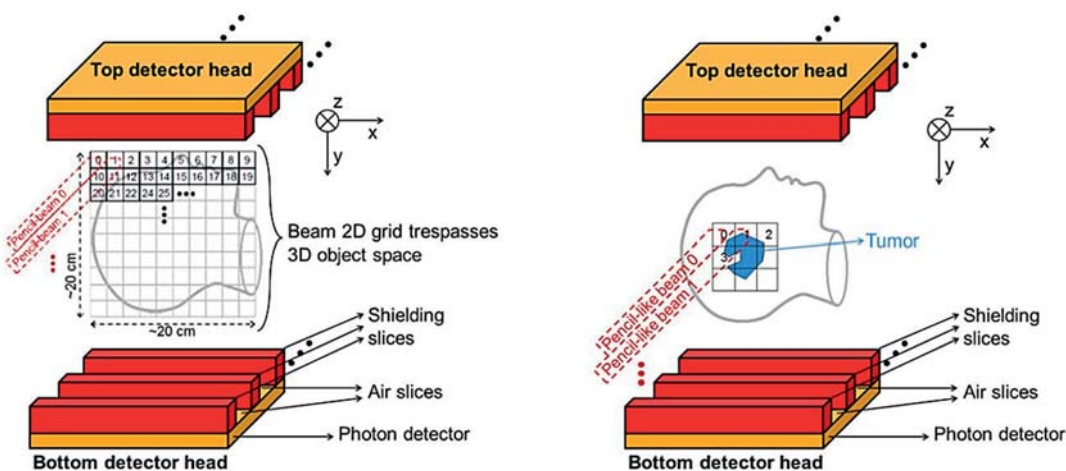


Figura 2.2: Esquema de imagiologia OrthoCT obtida por meio de varrimento bidimensional com feixes finos. Podem ser obtidas imagens do volume total (neste caso da cabeça, à esquerda) ou apenas de uma pequena porção de volume, permitindo restringir a área irradiada à região do tumor, minimizando-se a dose nos órgãos de risco adjacentes à zona de interesse imagiológico (à direita) [50]. Para que esta técnica funcione, apenas necessita de um sistema de detecção, embora possam ser utilizados mais (no esquema são mostrados dois).

O sistema OrthoCT poderá representar uma mais valia em imagiologia do tipo *on-board*, isto é, na aquisição de imagens pré-tratamento já com o doente alinhado segundo o posicionamento definido na CT de planeamento. Note-se que, caso sejam utilizados feixes terapêuticos suficientemente finos (algo ainda não utilizado na prática clínica), o próprio conceito OrthoCT poderá

ser aplicado na monitorização em tempo real do tratamento (com especial benefício em casos de patologias localizadas em zonas muito susceptíveis ao movimento, das quais são exemplos os tumores pulmonares e prostáticos). As potencialidades deste conceito têm vindo a ser estudadas por meio de simulação Monte Carlo. Este método será sucintamente abordado ao longo deste capítulo, assim como alguns dos estudos desenvolvidos previamente a esta tese.

## 2.2 Estudo de simulação

O sistema OrthoCT tem vindo a ser amplamente estudado por meio de simulação Monte Carlo utilizando-se, para isso, a ferramenta de simulação GEANT4 [52, 53] muito aplicada no estudo da passagem da radiação pela matéria. As versões utilizadas foram a 9.3 e a 9.4, tendo-se aplicado a mesma lista de física (*emstandard\_opt3*) em ambas as versões (apenas os processos electromagnéticos foram activados) [50]. As simulações foram feitas com recurso ao fantoma antropomórfico NCAT (acrónimo do inglês *NURBS - based cardiac-torso phantom*, sendo NURBS definido como *based non-uniform rational basis spline*) desenvolvido por Segars [54] e devidamente adaptado ao GEANT4 [55]. Nas simulações apresentadas ao longo deste capítulo foram utilizados feixes de fótons com um espectro com energia máxima de 6 MeV, adaptado do trabalho de Verhaegen e Seuntjens [56] (Figura 2.3). Na próxima secção será sucintamente apresentado o método Monte Carlo, assim como algumas das principais características inerentes ao GEANT4.

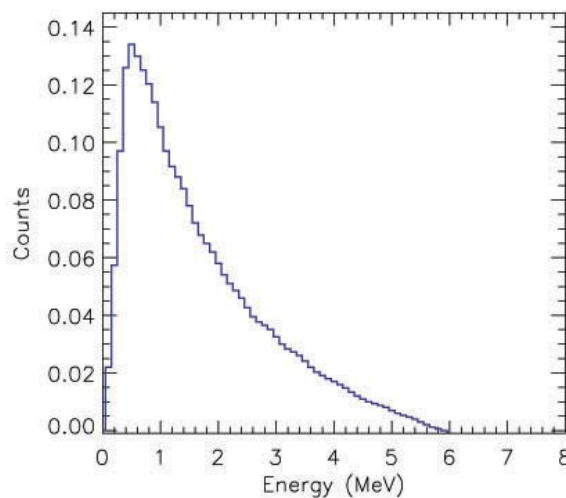


Figura 2.3: Distribuição do espectro com energia máxima de 6 MeV utilizado nas simulações, adaptado de Verhaegen e Seuntjens [56] ao GEANT4.

### 2.2.1 Simulação Monte Carlo e GEANT4

O método de Monte Carlo (MMC) pode ser descrito como uma técnica estatística na qual se utiliza uma sequência de números aleatórios para a realização de uma simulação [57]. Esta modalidade tornou-se ubíqua na área da física médica durante os últimos 50 anos, sendo actualmente muito aplicada no estudo de simulação do transporte da radiação (especialmente quando este envolve electrões ou fótons) [58]. Neste âmbito, o processo estocástico pode ser entendido como uma família de partículas cujas coordenadas individuais mudam aleatoriamente a cada colisão.

Nas simulações estatísticas o processo físico, ao contrário dos métodos convencionais baseados em equações matemáticas, é simulado directamente sem necessidade de se descreverem as equações representativas do comportamento do sistema. Para que tal seja possível, é necessário que o processo físico possa ser descrito através de funções de densidade de probabilidade (PDF, do inglês *probability density functions*), que efectuem a definição do processo físico do acontecimento observado. Desta forma, pode dizer-se que a aplicação do MMC na simulação do transporte da radiação tem como principal objectivo o estudo da história de cada uma das partículas, ou seja, o registo de todas as fases/acontecimentos sofridos por estas desde o instante em que são emitidas da fonte até ao momento em que acabam por ser absorvidas ou conseguem escapar do sistema, sendo as histórias geradas por meio de amostragens das PDF [57]. Neste sentido, o que torna esta modalidade tão atractiva é o facto de permitir a simulação do acontecimento físico que se pretende estudar invés de se resolver a equação ou o conjunto de equações que o caracterizam matematicamente, daí o primeiro passo inerente ao cálculo Monte Carlo passar pela construção de um modelo representativo do sistema real que se pretende estudar (e.g. um detector ou até mesmo o corpo humano). Depois de gerado o modelo, é então feita a simulação da sua interacção com a radiação por meio de amostragens aleatórias das PDF relativas ao processo físico em estudo. A qualidade do comportamento do sistema é directamente proporcional ao número de histórias das partículas que vai sendo registado, uma vez que ao existir mais informação as incertezas estatísticas acabam por diminuir. Importa ainda referir que na base de funcionamento do MMC se encontra o gerador de números aleatórios utilizado para a amostragem dos vários acontecimentos registados durante os processos de interesse [57]. Com o aparecimento do MMC, foram surgindo novas linguagens de simulação para aplicação desta nova modalidade. Neste contexto surgiram algumas ferramentas computacionais das quais são exemplo o EGS (do inglês, *Electron Gamma Shower*), o MCNP (do inglês, *Monte Carlo N-Particles*), o PENELOPE (do inglês, *PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons*) e o GEANT (do inglês, *GEometry ANd Tracking*) [58].

Como já foi referido, na presente investigação optou-se pela utilização do pacote de simulação GEANT4. De forma muito genérica, este código computacional pode ser descrito como um conjunto de ferramentas de computação que permitem a execução de simulações relativas à passagem da radiação pela matéria, através da aplicação do método de Monte Carlo. A primeira versão desta ferramenta foi desenvolvida na *European Organization for Nuclear Research* (CERN) em 1974 [59] e cobre um amplo intervalo de energias, desde os 250 eV até energias na ordem dos TeV [60].

### 2.2.1.1 Validação do GEANT4

De modo a proceder à validação da ferramenta de simulação GEANT4 (versões 9.3 e 9.4), foi feita uma comparação entre perfis de dose obtidos experimentalmente e por simulação [61]. Os perfis experimentais foram obtidos através da irradiação de um fantoma de água com um feixe de megavoltagem proveniente de um acelerador linear *TrueBeam™* (*Varian Medical Systems*), instalado no Serviço de Radioterapia do CHUC. Para efeitos de simulação, o fantoma consistiu num cilindro de água com 40 cm de comprimento e 40 cm de diâmetro, irradiado com um feixe de fótons divergente e com um espectro de energia semelhante ao da Figura 2.3. A Figura 2.4 mostra os resultados obtidos para campos de  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  e  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . A concordância obtida entre os perfis medidos e simulados é bastante satisfatória, o que permite ter um bom grau de confiança nas simulações realizadas nos estudos apresentados ao longo desta dissertação.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

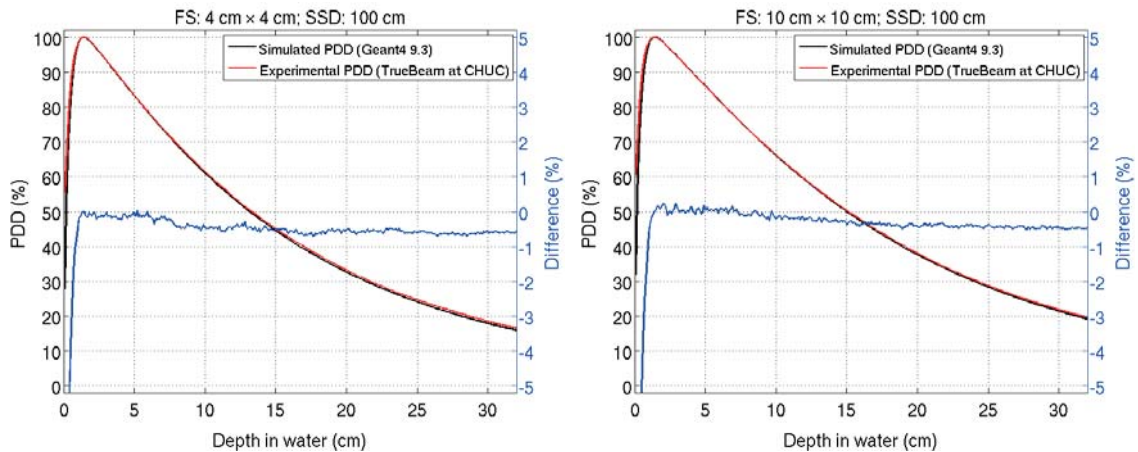


Figura 2.4: Comparação entre os perfis de dose obtidos experimentalmente e por simulação num campo de  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  (à esquerda) e  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  (à direita) [61]. O acrónimo PDD é representativo de *percent depth dose*.

### 2.2.2 Resultados obtidos com um fantoma antropomórfico

Como já foi referido anteriormente, nas simulações de estudo da viabilidade do sistema OrthoCT tem vindo a ser utilizado o fantoma antropomórfico NCAT, desenvolvido por Segars [54] e adaptado ao GEANT4 [55]. Trata-se de um fantoma voxelizado cuja constituição inclui uma diversidade de tecidos moles e estruturas ósseas com estequiometrias e densidades muito próximas dos tecidos humanos reais.

#### 2.2.2.1 A técnica *OrthoCT* na irradiação do pulmão

O cancro do pulmão é actualmente uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos, tendo-se registado 112.000 novos casos só nos EUA durante o ano de 2012 [62]. Já em Portugal, segundo os dados do Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO) referentes ao ano de 2009 [2], os tumores localizados no pulmão e brônquios correspondem à 3<sup>a</sup> neoplasia mais frequente no homem (11.5% dos casos) e à 7<sup>a</sup> mais comum na mulher. Uma das principais modalidades terapêuticas aplicada no tratamento desta patologia é a radioterapia externa. No entanto, devido à elevada mobilidade deste órgão, o cancro no pulmão continua a ser um desafio e uma preocupação para a comunidade médica e científica envolvida nesta área. De facto, os movimentos induzidos pela respiração influenciam significativamente a posição anatómica do tumor, sendo esta uma das principais causas das variações intra-fração. Da mesma forma, os movimentos induzidos pela parede torácica reduzem a precisão do alinhamento do doente pelas marcações presentes na sua superfície corporal, o que resulta em desvios de *setup*. No sentido de contornar este problema, a quando da elaboração do plano dosimétrico são atribuídas margens consideráveis ao volume alvo de forma a que este esteja sempre incluído no campo de tratamento, independentemente da posição do tumor em cada instante da inspiração/expiração.

Devido à capacidade já mencionada da OrthoCT em obter imagens sem rotação da fonte e limitadas à região tumoral, foi feito um estudo de forma a avaliar a sua potencialidade no auxílio de tratamentos de radioterapia externa ao pulmão [51]. Para tal, foram simulados quatro cenários passíveis de ocorrerem durante o período de tratamento, de modo a analisar a capacidade da técnica em detectar (1) desvios pertinentes em casos de tumor pulmonar, e (2) variações ao nível das dimensões da lesão, decorrentes de uma possível regressão ou progressão da doença:

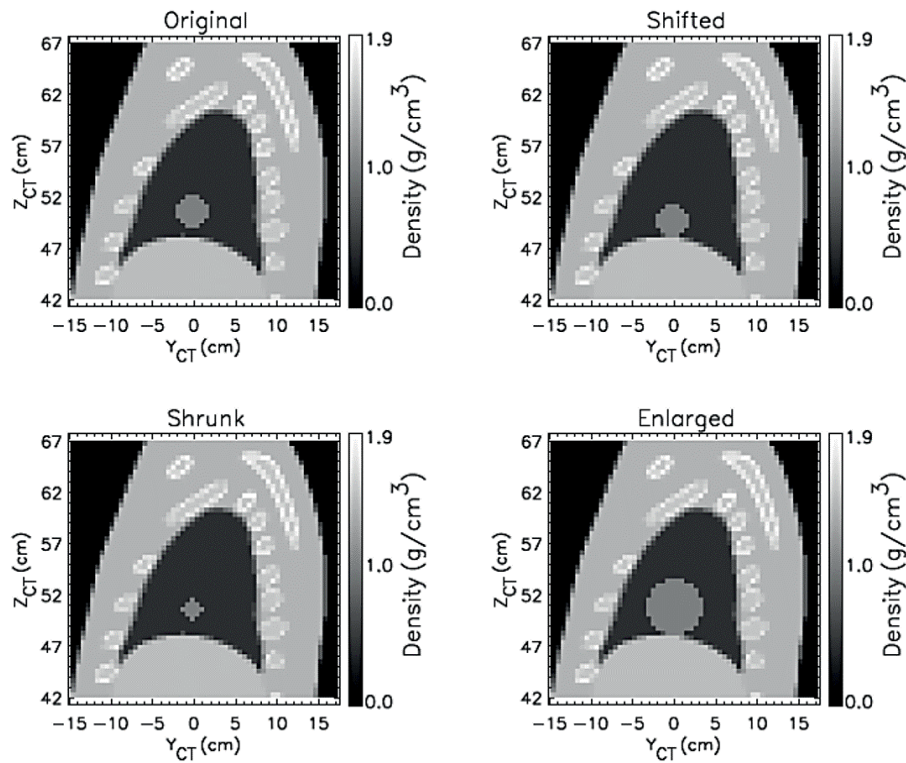


Figura 2.5: Vista sagital dos diferentes cenários tumorais simulados. Em cima: tumor original (à esquerda) e tumor desviado (à direita). Em baixo: regressão tumoral (à esquerda) e expansão tumoral (à direita) [51].

- **Cenário 1:** inicialmente foi introduzido um tumor com cerca de 30 mm de diâmetro e densidade semelhante à da água ( $1 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) no pulmão direito do fantoma. A este cenário atribuiu-se a designação de tumor original (Figura 2.5, em cima à esquerda);
- **Cenário 2:** o tumor foi deslocado 9.36 mm na direcção crânio-caudal (Figura 2.5, em cima à direita). Este cenário permite avaliar a capacidade da técnica na detecção tanto de desvios inter-fraccionais do tumor (e.g. alterações na anatomia do doente) como desvios intra-fraccionais resultantes, por exemplo, do ciclo respiratório. O desvio introduzido foi baseado nos valores presentes na literatura que reporta desvios intra-fraccionais do tumor superiores a 10 mm [63];
- **Cenário 3:** regressão tumoral (Figura 2.5, em baixo à esquerda), tendo-se diminuído o diâmetro do tumor em 9.36 mm;
- **Cenário 4:** expansão tumoral (Figura 2.5, em baixo à direita). Neste caso, o diâmetro do tumor foi aumentado para cerca do dobro do original.

A montagem implementada em GEANT4 (versão 9.3) encontra-se esquematizada na Figura 2.6. O detector ortogonal (neste caso, um detector perfeito com uma área de  $400 \times 400 \text{ mm}^2$  e uma espessura de  $100 \mu\text{m}$ ) foi posicionado na região torácica do fantoma. A irradiação foi efectuada com recurso a um feixe de fótons com uma espessura de 5 mm e com um espectro equivalente a 6 MV, tendo sido disparado na direcção  $Y$ . O varrimento foi efectuada na direcção  $Z$ , cobrindo um comprimento de 50 mm. Numa primeira fase, o colimador multifatias foi implementado matematicamente (discriminação angular e em energia).

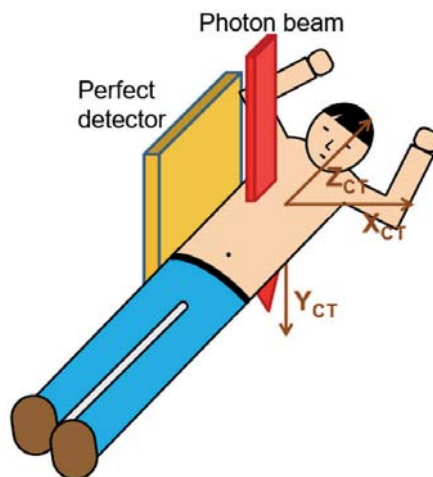


Figura 2.6: Esquema da montagem simulada em GEANT4 para a OrthoCT aplicada a lesões no pulmão [50].

Na Figura 2.7 é possível observar as distribuições de dose simuladas para cada uma das situações supramencionadas. Nas imagens superiores são apresentadas a vista sagital da distribuição de dose para o cenário original (à esquerda) e para o tumor desviado 9.36 mm na direcção crânio-caudal (à direita). Já na parte central, é apresentada a mesma vista da distribuição de dose simulada mas neste caso para o cenário 3, no qual o diâmetro do tumor foi diminuído em 9.36 mm (à esquerda) e aumentado para o dobro (à direita). A dose máxima simulada para cada um dos casos foi de 10 mGy. Na parte inferior da figura é possível visualizar as vistas axial (à esquerda) e coronal (à direita) da distribuição de dose simulada no cenário original. Através da análise destas distribuições de dose verifica-se que a técnica OrthoCT apresenta a capacidade de obter imagens através da irradiação de apenas uma pequena porção de fantoma, sendo esta coincidente com a região do tumor. Esta característica do sistema em estudo torna-o muito promissor ao nível da poupança dos tecidos saudáveis adjacentes à lesão, uma vez que evita a sua exposição a uma dose de radiação desnecessária.

Na Figura 2.8 são apresentadas as distribuições de contagens (imagens OrthoCT) obtidas para cada um dos cenários simulados. Nesta fase, apenas foram considerados como válidos os fótons que chegaram ao detector perfeito com um ângulo  $\theta_{\gamma} \leq 0.9^{\circ}$  e uma energia  $E_{\gamma} \geq 250$  keV. Em cima é possível avaliar as distribuições de contagens obtidas para o cenário original (à esquerda) e para o desvio tumoral (à direita). Já nas imagens inferiores são apresentados as distribuições para o tumor de menores dimensões (à esquerda) e para o de maior diâmetro (à direita). Pela análise das diversas figuras apresentadas verifica-se a existência de uma boa correlação visual entre as imagens OrthoCT e as estruturas presentes no fantoma antropomórfico, bem como o tumor e as respectivas alterações morfológicas estudadas. Desta forma, esta técnica apresenta potencial em termos de monitorização/auxílio nos tratamentos de radioterapia externa aplicada ao pulmão, permitindo a detecção de pequenos desvios momentos antes da irradiação. Apesar de nesta secção serem apresentadas apenas as imagens OrthoCT obtidas com colimação matemática, o estudo efectuado por Simões *et al.* [51] apresenta também resultados obtidos com um sistema realista, ou seja, um sistema que engloba um colimador multi-fatiado, cristais de oxi-ortossilicato (GSO, do inglês *gadolinium oxyorthosilicate*) e um método de leitura de eventos semelhante à integração em corrente. Mesmo após a simulação destas condições mais realistas, a OrthoCT continua a providenciar imagens que evidenciam uma boa correlação visual com a morfologia do fantoma e com o tumor [51].

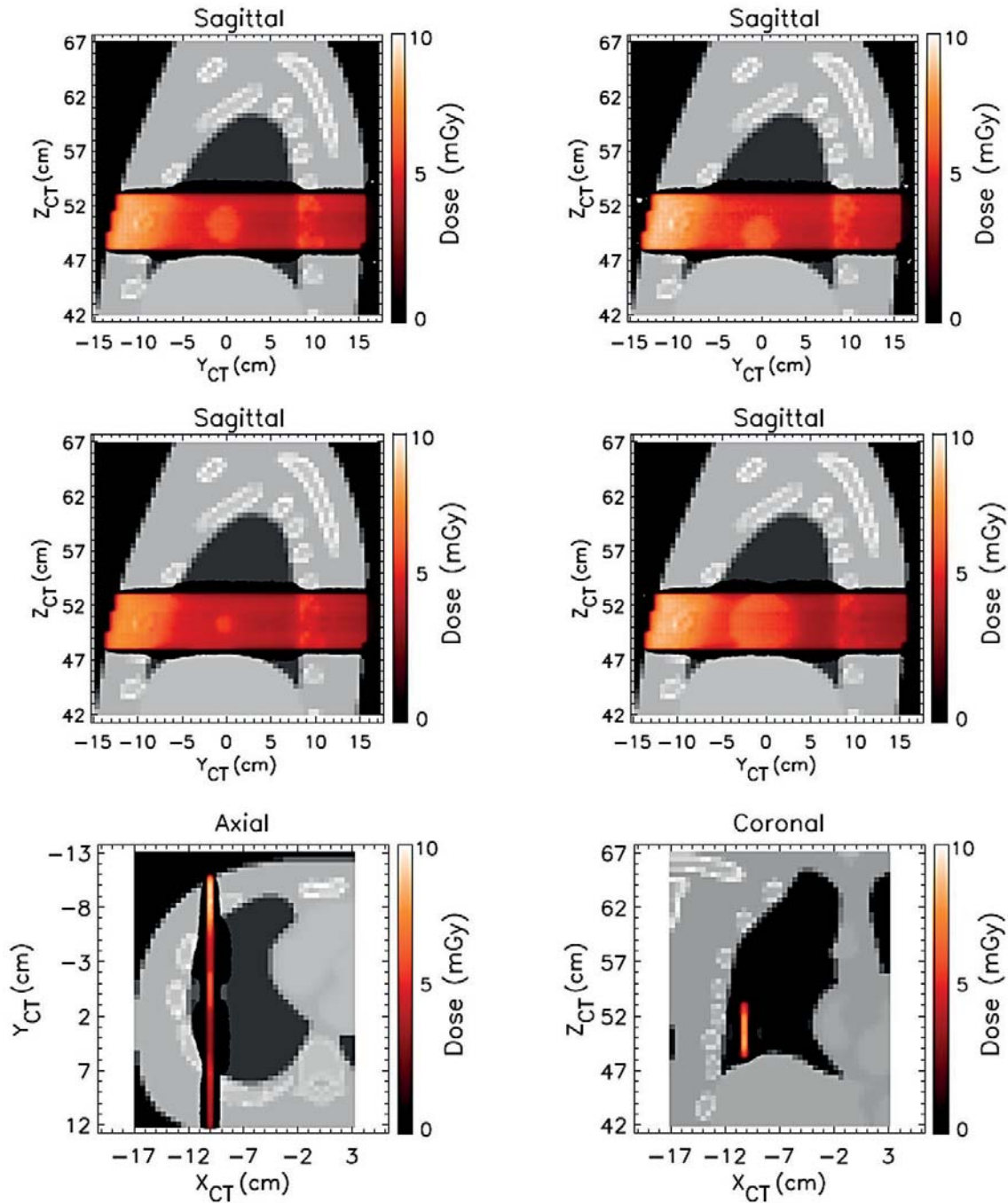


Figura 2.7: Distribuição da dose obtida para os diferentes cenários de irradiação no pulmão simulados com a técnica OrthoCT. **Em cima:** vista sagital da distribuição de dose no cenário original (à esquerda) e com o tumor desviado 9.36 mm na direcção crânio-caudal (à direita). **Ao centro:** vista sagital da distribuição de dose simulada no caso de ocorrer uma redução de 9.36 mm no volume tumoral (à esquerda) e de o tumor ter duplicado de tamanho (à direita). **Em baixo:** vista axial (à esquerda) e coronal (à direita) da distribuição de dose simulada no cenário normal (não são apresentadas as vistas axial e coronal para os restantes casos devido à sua similaridade com estas). Pela análise das vistas axial e coronal verifica-se que apenas a zona do tumor é irradiada, ao contrário do que acontece com as técnicas convencionais com raios X, nas quais a fonte de fótons gira em torno do doente (e.g. CBCT). Esta maior restrição da zona irradiada permite minimizar a exposição dos tecidos saudáveis adjacentes a uma dose desnecessária (e.g. o coração e/ou os brônquios) [50, 51].

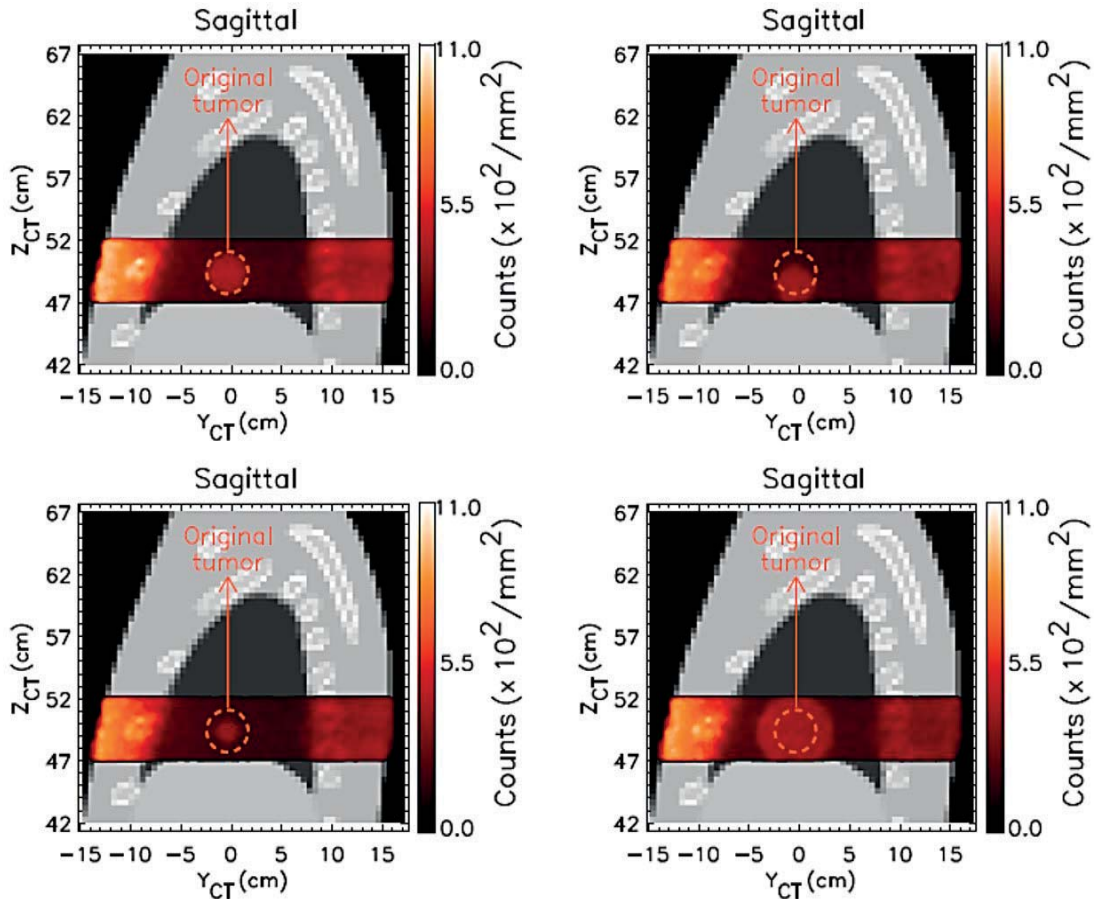


Figura 2.8: Distribuição de contagens obtidas com a técnica OrthoCT para cada cenário de lesão pulmonar simulado. **Em cima:** distribuição de contagens obtida para o cenário original (à esquerda) e para o desvio tumoral (à direita). **Em baixo:** distribuição de contagens obtida para o caso de ocorrência de uma redução tumoral (à esquerda) e para a expansão da lesão (à direita). Pela análise das imagens apresentadas verifica-se a existência de uma boa correlação visual entre as imagens OrthoCT e as estruturas morfológicas do fantoma antropomórfico e o tumor [51].

### 2.2.2.2 A técnica OrthoCT na irradiação da cabeça

Como já foi referido na apresentação do conceito OrthoCT, caso fossem utilizados feixes terapêuticos finos na prática clínica esta técnica poderia, potencialmente, ser aplicada na monitorização em tempo real do tratamento. Neste sentido, realizou-se um estudo de simulação, de modo a analisar a potencialidade deste sistema ao nível da monitorização de um tratamento do tipo IMRT a uma lesão localizada na zona da hipófise [64]. A montagem aplicada em GEANT4 encontra-se esquematizada na Figura 2.9, com o detector perfeito localizado numa posição axial em relação à cabeça do fantoma. Nesta simulação foram consideradas duas situações morfológicas distintas com o intuito de avaliar a capacidade da técnica OrthoCT na detecção de possíveis variações morfológicas que possam ocorrer e induzir incertezas no tratamento:

1. Fantoma antropomórfico com as cavidades sinusais vazias, ou seja, preenchidas com ar (Figura 2.10, à esquerda);
2. Fantoma antropomórfico morfológicamente alterado através do preenchimento das cavidades sinusais com material biológico (Figura 2.10, à direita).

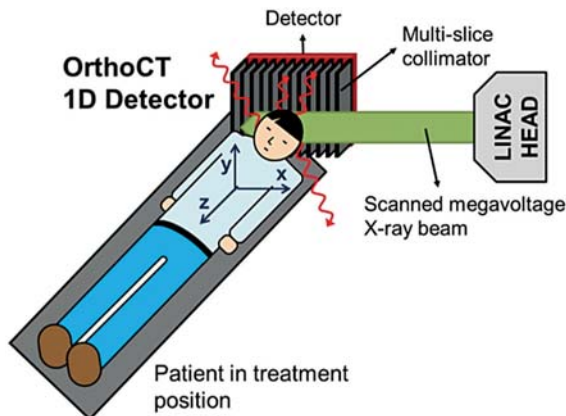


Figura 2.9: Representação esquemática da montagem simulada em GEANT4 para estudo da aplicação da técnica OrthoCT na irradiação de uma lesão tumoral na região da hipófise [64].

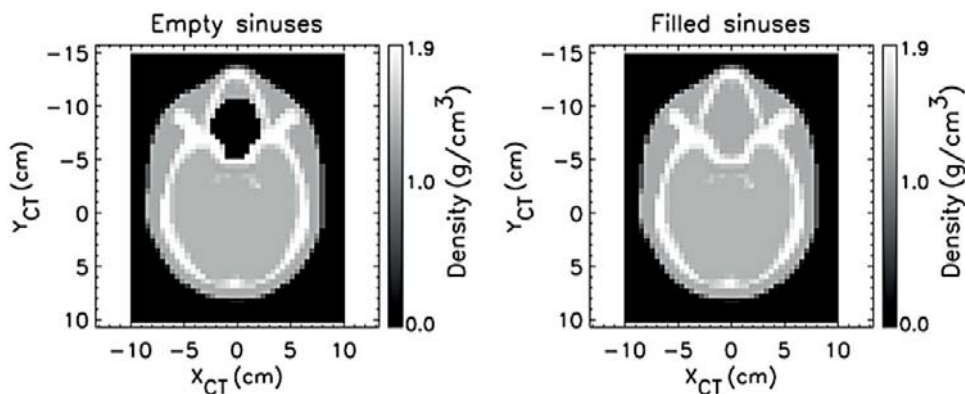


Figura 2.10: Vista axial da CT da cabeça do fantoma NCAT. **Esquerda:** fantoma com as cavidades sinusais preenchidas com ar. **Direita:** fantoma com as cavidades sinusais obstruídas (preenchidas com material biológico, por exemplo, muco nasal ou tecido tumoral) [64].

O estudo desenvolvido engloba 7 feixes finos rectangulares, direccionados para a hipófise nos dois cenários anteriormente descritos. A dose máxima de entrada na região de *buildup* encontra-se entre 1.3 e 2.8 mGy, e os ângulos de incidência escolhidos para os feixes de radiação foram 0, 75, 120, 150, 210, 240 e 285° (mimicando um tratamento realista de IMRT à cabeça) [64].

Na Figura 2.11 (em cima) é apresentada a vista axial das distribuições de dose obtidas para cada um dos cenários simulados. Na parte inferior da figura é feita a comparação entre os perfis unidimensionais obtidos na direcção vertical, sendo visível uma subdosagem do volume alvo de 9.3% (o que realça a importância da monitorização deste tipo de tratamentos) [64]. Na Figura 2.12 é possível visualizar as distribuições de contagens (imagens OrthoCT) obtidas com colimação matemática (ângulo de aceitação  $\theta_X \leq 2.0^\circ$ ). Pela análise das referidas imagens verifica-se a existência de uma boa correlação visual entre as distribuições de contagens obtidas e as estruturas anatómicas do fantoma e as alterações morfológicas estudadas. Desta forma, pode concluir-se que a técnica OrthoCT apresenta potencial para futura aplicabilidade na monitorização de tratamentos na cabeça em tempo real.

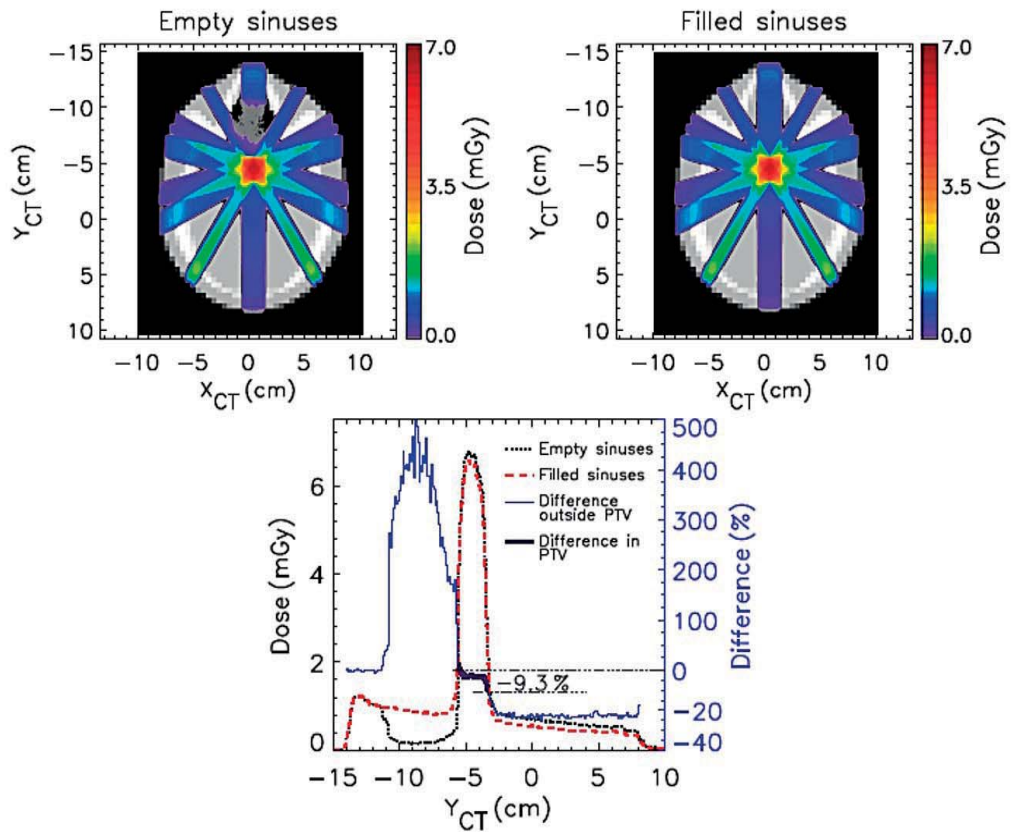


Figura 2.11: Distribuição de dose obtida na simulação de um tratamento tipo IMRT à cabeça, baseado em 7 campos. **Em cima:** vista axial das distribuições de dose obtidas nos diferentes cenários simulados. **Em baixo:** comparação entre os perfis de dose unidimensionais obtidos na direcção vertical, em que  $X_{CT} = 0$  cm para ambos os cenários [64].

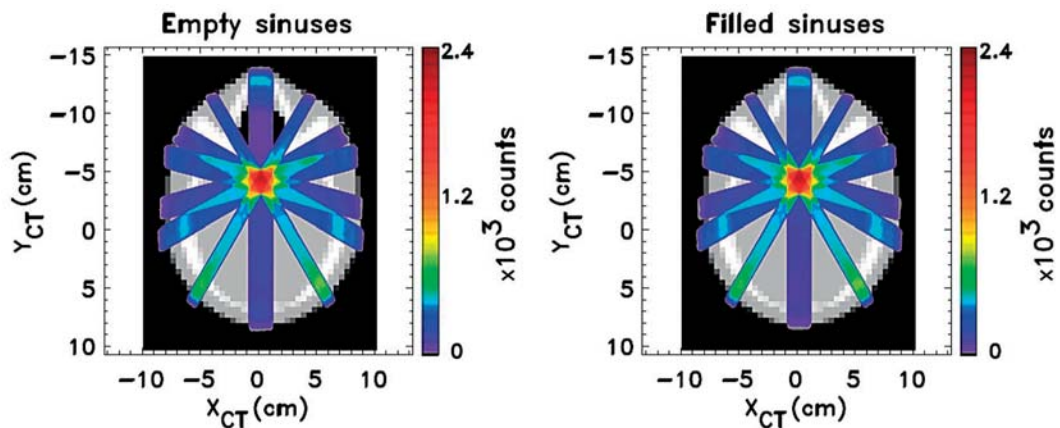


Figura 2.12: OrthoCT aplicada na irradiação da cabeça: imagens obtidas através de colimação matemática [64]. É possível verificar que a diferença entre as imagens permite identificar sem ambiguidade se as cavidades sinusais se encontram preenchidas com material biológico ou não.

### 2.3 Estudo experimental

Na secção anterior foram apresentados os resultados obtidos por meio de simulação Monte Carlo que evidenciam a capacidade imagiológica da técnica OrthoCT no auxílio dos tratamentos de radioterapia externa. Para além dos vários estudos de simulação desenvolvidos até ao momento, o conceito de imagiologia por raios ortogonais já foi avaliado experimentalmente em ambiente radioterapêutico, recorrendo-se a um sistema de detecção de pixel único [3, 65]. A Figura 2.13 esquematiza a montagem experimental testada no IPO-Coimbra. Como se pode verificar, posicionado perpendicularmente à direcção do feixe proveniente do linac encontra-se um colimador constituído por ferro e Cerrobend™ com 149 mm de altura e um orifício interior de 6 mm de diâmetro. Este colimador encontra-se localizado a 110 mm do fantoma heterogéneo cilíndrico com uma cavidade de ar localizada no centro, constituído por polimetilmetacrilato (PMMA) e com 180 mm de diâmetro. Já a distância entre a face do colimador e o eixo do feixe proveniente do linac foi de 200 mm. Para proceder à detecção dos raios X dispersos provenientes do fantoma, foram utilizados cristais de oxi-ortossilicato de lutécio e ítrio dopados com cério (LYSO:Ce, do inglês *cerium-doped lutetium yttrium oxyorthosilicate*) acoplados a um tubo fotomultiplicador (PMT). Por se tratar de um sistema de pixel único, o varrimento em profundidade foi feito através de pequenas variações do posicionamento do sistema de detecção em relação ao fantoma [3, 65]. Para a irradiação foi utilizado um feixe de raios X com um campo de  $30 \times 30 \text{ mm}^2$  ao isocentro, administrado através de um linac Siemens ONCOR Avant-Garde operado a 6 MV. Toda a informação relativa à formatação e processamento de sinal realizados neste estudo experimental pode ser consultada em [3, 50, 65].

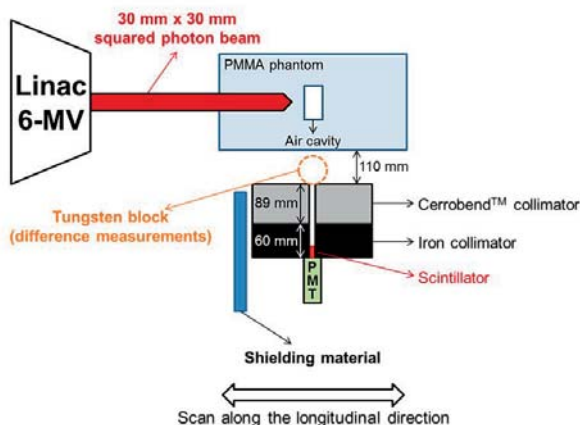
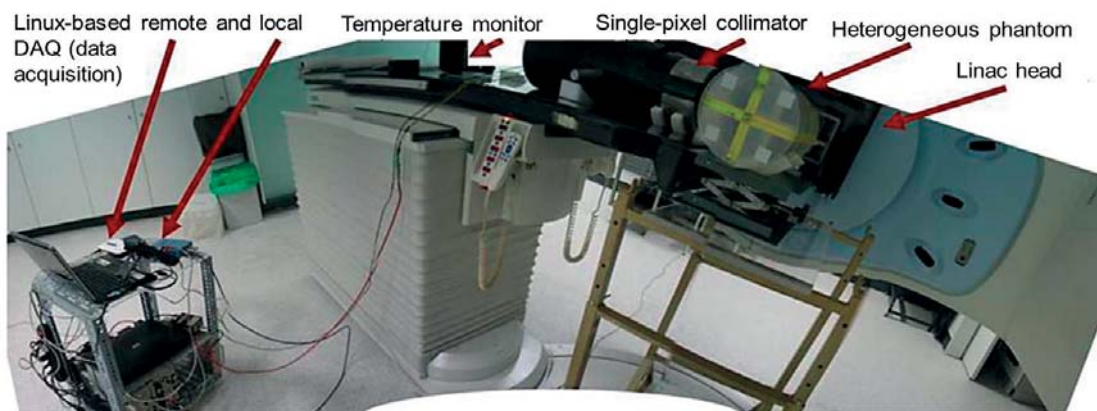


Figura 2.13: Imagiologia por raios ortogonais: montagem experimental testada em ambiente radioterapêutico no IPO-Coimbra [50].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

A Figura 2.14 mostra o perfil experimental obtido para o varrimento em profundidade ao longo da direcção longitudinal do fantoma. A correlação entre o perfil experimental (quadrados a verde) e o perfil de dose simulado (tracejado a vermelho) obtida foi de 0.9911 [65]. Os resultados aqui apresentados evidenciam a potencialidade da imagiologia por raios ortogonais (e, consequentemente, da OrthoCT) na monitorização da morfologia do doente.

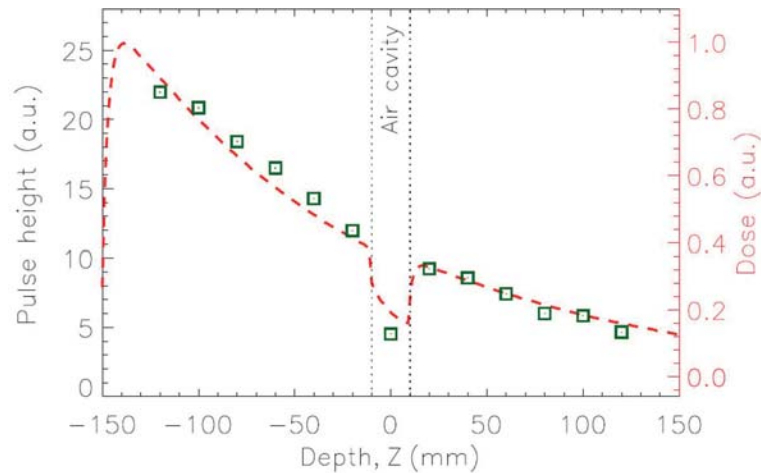


Figura 2.14: Perfil experimental da morfologia do fantoma obtido através de imagiologia por raios ortogonais em ambiente radioterapêutico, no IPO-Coimbra. A correlação entre o perfil experimental (quadrados a verde) e o perfil de dose simulado (tracejado a vermelho) obtida foi de 0.9911 [65].

Note-se que nos primeiros estudos feitos por Simões *et al.* [3] relativamente à aplicabilidade da OrthoCT em ambiente radioterapêutico, foram utilizados varrimentos opostos para a obtenção dos perfis morfológicos do fantoma. Contudo, tem surgido a evidência da não necessidade da realização destas irradiações com direcções opostas (como se pode verificar pelos resultados, tanto de simulação como experimentais, apresentados ao longo deste capítulo). Importa também referir que nos trabalhos experimentais referenciados anteriormente foi utilizado um colimador de orifício. No entanto, um sistema como a OrthoCT beneficia da utilização de um colimador em fatias, uma vez que permite aumentar o ângulo sólido de detecção dos fotões e, consequentemente, o número de contagens para uma mesma dose de irradiação (i.e. aumentar a estatística) [50]. Neste contexto, encontra-se actualmente a ser construído no LIP um pequeno protótipo bidimensional do sistema OrthoCT com colimador multifatias [50].



## Capítulo 3

### Impacto dos agentes de contraste em OrthoCT

#### 3.1 Noções gerais de tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada é uma modalidade de imagem médica que tem por base a determinação dos coeficientes de atenuação dos tecidos, ou seja, depois de reconstruída a imagem cada píxel representa (por meio de uma escala de cinzentos) as propriedades médias de atenuação dos tecidos contidos no vóxel 3D correspondente. Como a fonte de radiação X é exterior ao objecto que se pretende estudar, a imagem de CT é considerada uma imagem de transmissão [66]. O princípio da reconstrução tomográfica foi apresentado em 1917 por Johann Radon, um matemático austríaco que demonstrou que um objecto 3D poderia ser reconstruído a partir de múltiplas projecções 2D obtidas segundo diferentes ângulos. A realização de imagens de pequenas secções (cortes) do organismo, a que se deu o nome de tomografia, foi proposta inicialmente na década de 1930 tendo o desenvolvimento da CT ocorrido apenas no início dos anos 70, devido à melhoria das capacidades de cálculo computacionais. Foi assim possível, pela primeira vez, a obtenção de imagens de secções transversais da anatomia interna do doente com alta qualidade, sendo estas imagens reconstruídas a partir de um elevado número de medições da transmissão dos raios X através do doente. O primeiro tomógrafo foi desenvolvido por Godfrey Newbold Hounsfield em 1971 na Inglaterra, sob a designação de Tomografia Axial Computorizada (TAC, do inglês *Computerized Axial Tomography* (Figura 3.1) [66].

Este tomógrafo apresentava algumas limitações, não só pelo facto de apenas permitir a obtenção de imagens da região da cabeça, como também em termos do tempo de aquisição, uma vez que eram necessários pelo menos 4.5 minutos para a obtenção de apenas dois cortes. Para além disso, a escala de cinzentos continha apenas 8 valores diferentes, sendo a matriz da imagem igualmente limitada ( $80 \times 80$  píxeis, cada um com 3 mm). Actualmente, a reconstrução da imagem já é praticamente instantânea, conseguindo-se obter 64 cortes em apenas 0.4 segundos (20 000 vezes mais rápido) e a escala de cinzentos disponível contém 4096 valores diferentes, sendo a matriz de  $512 \times 512$  píxeis.



Figura 3.1: Godfrey Newbold Hounsfield (1919-2004), engenheiro electrotécnico responsável pela criação do primeiro tomógrafo, inicialmente utilizado para obter imagens da cabeça (à direita).

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Um sistema de CT típico é constituído por uma *gantry* (sistema rotativo) onde se encontram os principais elementos (fonte de raios X, detectores e o sistema de aquisição de dados), a mesa onde se posiciona o doente, o computador e a consola de controlo [66]. Contrariamente aos filmes de raios X usados em radiografia convencional, os detectores utilizados em CT não apresentam a capacidade de produzir a imagem directamente após a aquisição dos dados tendo, por isso, de ser realizada a sua reconstrução através de cálculos matemáticos computacionais. Considerando um feixe de raios X que atravessa o doente segundo uma determinada direcção, conclui-se que:

- A intensidade do feixe é atenuada através dos processos de interacção da radiação com a matéria, nomeadamente através do efeito fotoeléctrico (absorção) e dispersão elástica (dispersão de Rayleigh) e inelástica (dispersão de Compton);
- O grau de atenuação depende do espectro de energia dos raios X, assim como da densidade e dos coeficientes de atenuação dos tecidos;
- A intensidade transmitida,  $I(t)$ , é dada pela seguinte equação:

$$I(t) = I_0 e^{-\int_0^T \mu(t) dt} \quad (3.1)$$

em que  $I_0(t)$  representa a intensidade do feixe incidente,  $T$  a espessura total e  $\mu(t)$  o coeficiente de atenuação linear que varia consoante o tipo de tecido e, como tal, depende da distância  $t$  através do paciente. O tomógrafo de CT após a aquisição dos dados converte os coeficientes de atenuação lineares dos vóxeis para os chamados números CT ou unidades de Hounsfield (HU), em que para o vóxel  $i$ , o número de CT ( $N_i$ ) do píxel correspondente se relaciona com o coeficiente de atenuação linear  $\mu_i$  do vóxel de tecido, como se pode observar pela equação 3.2:

$$N_i = 1000 \times \frac{\mu_i - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \quad (3.2)$$

onde  $\mu_{H_2O}$  corresponde ao coeficiente de atenuação linear da água.

Já o factor de 1000 é utilizado para que os números CT possam ser expressos através de um valor inteiro. Desta normalização resultam números CT no intervalo dos -1000 aos +3095 (+1000 em tomógrafos mais antigos), em que -1000 corresponde ao ar ( $\mu \approx 0 \text{ cm}^{-1}$ ), o intervalo dos -300 aos -100 aos tecidos moles, a água corresponde ao 0 e os tecidos ósseos densos e os agentes de contraste administrados poderão ir até aos +3000 [66, 67] (Figura 3.2). Uma vez que tanto o  $\mu_i$  como o  $\mu_{H_2O}$  dependem da energia dos fotões, o valor das unidades de Hounsfield irá depender necessariamente do potencial (kVp) aplicado no tubo de raios X utilizado para obter a imagem. Normalmente, o kVp é da ordem dos 150 kVp com uma energia média de 75 keV. Em termos de efeitos de interacção da radiação com a matéria para esta gama de energias, verifica-se uma predominância da dispersão de Compton representando cerca de 91% das interacções que ocorrem no tecido muscular, 94% no tecido adiposo e 74% no tecido ósseo, por exemplo [66]. Sendo a dispersão de Compton o processo dominante, o contraste nas imagens CT acaba por ser essencialmente influenciado pelas propriedades dos tecidos das quais este depende, ou seja, da sua densidade física e electrónica. Nas situações em que os tecidos na região em estudo apresentam propriedades de atenuação muito semelhantes, poderá manipular-se o contraste na janela de visualização no sentido de acentuar as pequenas diferenças nos números CT. Para isso é definida uma janela específica de HU através da escolha do intervalo de valores da largura

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

(W, do inglês *window*) e do nível (L, do inglês *level*) da janela da imagem CT (Figura 3.3). Enquanto que a largura, W, caracteriza o contraste da imagem, o nível, L, corresponde ao número CT no centro da janela, sendo estes valores os responsáveis pela definição do intervalo de unidades de Hounsfield exibidas nas imagens. Todos os valores inferiores a  $L - \frac{W}{2}$  e superiores a  $L + \frac{W}{2}$  apresentam saturação para o preto e para o branco, respectivamente, o que impede a visualização dos tecidos contidos nestas regiões [66].

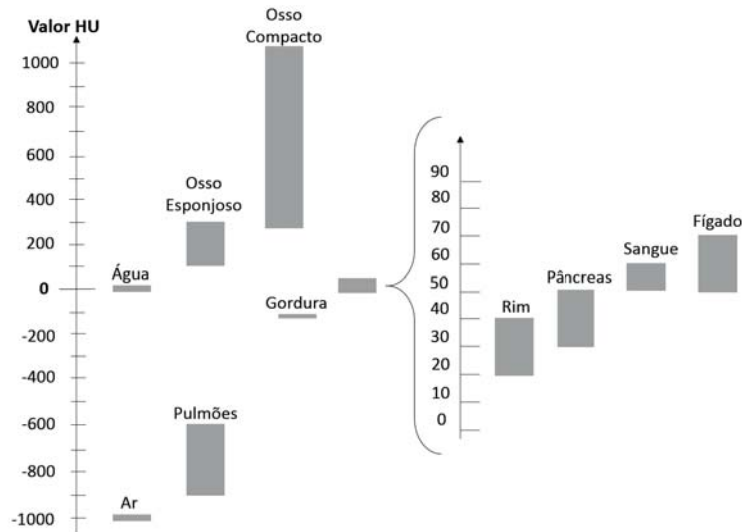


Figura 3.2: Valores de números de CT ou unidades de Hounsfield (HU) para alguns tipos de tecidos [66].

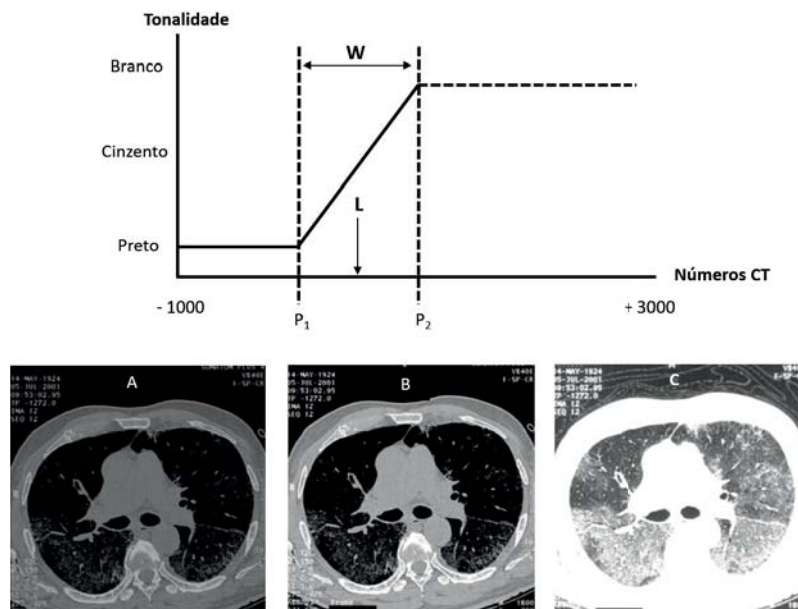


Figura 3.3: Demonstração prática da variação do contraste com diferentes configurações da largura e do nível da janela para visualização pulmonar. Em A é apresentado o *display* da imagem com amplos valores da largura e nível da janela ( $W=2950$  e  $L=1100$ ), o que permite uma boa visualização óssea mas não dos tecidos moles. Já em B, foram definidos valores médios ( $W=650$  e  $L=-100$ ) que resultam numa boa visualização do mediastino e dos vasos, sendo que em C a largura reduzida da janela e o valor de nível escolhido ( $W=750$  e  $L=-700$ ) permitem um maior contraste nos tecidos pulmonares [66].

### 3.2 Agentes de contraste aplicados em tomografia computadorizada

Após a descoberta dos raios X pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen em 1895 verificou-se que, em termos imagiológicos, algumas estruturas se apresentavam de tal forma semelhantes que era quase impossível distingui-las entre si. Este problema levou à crescente necessidade de encontrar novas formas (artificiais) de acentuar o contraste entre estas estruturas de forma a ser possível a sua diferenciação [68, 69]. Genericamente, entende-se por contraste o efeito de oposição qualitativa ou quantitativa existente entre dois objectos, no qual um deles se faz realçar em relação ao outro [70]. Aplicando este conceito à imagiologia, pode dizer-se que determinadas características anatómicas permitem a criação de imagens com contrastes naturais, isto é, com diferentes graus de atenuação dos feixes dependendo das suas propriedades. A intensidade de cada um destes graus vai variar de acordo com o número de electrões que se encontra na trajectória do feixe, estando este relacionado com a espessura, densidade e número atómico da estrutura que se pretende estudar. As primeiras investigações remontam a 1896, ano em que Haschek e Lindenthal conseguiram opacificar os vasos sanguíneos de uma mão amputada através da introdução de contraste de sulfureto de mercúrio e cal, tendo a exposição à radiação ocorrido durante 57 minutos [71]. Já em 1900, deu-se início aos estudos *in vivo* com produtos de contraste positivos aplicados com o intuito de visualizar cavidades viscerais e estruturas tubulares. Posteriormente, entre 1904 e 1950, deu-se início ao estudo dos contrastes negativos (como o ar, oxigénio e dióxido de carbono) aplicados em cistografias gasosas, artrografias do joelho, entre outros.

Portugal foi um dos pioneiros na utilização de contraste artificial, tendo sido Egas Moniz (Figura 3.4) o primeiro a executar uma angiografia cerebral com a administração de uma suspensão coloidal de dióxido de tório, vulgarmente conhecida por *Torotraste*. Inicialmente, este agente de contraste era visto como um material ideal devido à sua radiopacidade e isotonicidade, no entanto, anos mais tarde veio a descobrir-se ser um produto cancerígeno, uma vez que as suas partículas radioactivas são captadas pelo sistema reticulo-endotelial, induzindo a formação de tumores malignos [71]. Ainda em Portugal, em 1931, Lopo de Carvalho, Egas Moniz e Almeida Lima destacaram-se pelo seu trabalho sobre “*A visualização aos Rx dos vasos pulmonares obtida por injeção de um líquido opaco*”, no qual apresentaram os fundamentos da técnica de angiopneumografia que revolucionou a área da pneumologia em Portugal [68, 71]. Apesar de todas as investigações levadas a cabo até à data, a verdade é que os produtos de contraste até então criados apresentavam inúmeras desvantagens e efeitos adversos que resultavam, essencialmente, da sua dissociação iónica após injeção intravascular.



Figura 3.4: António Egas Moniz (1874-1955), médico neurologista português pioneiro na angiografia cerebral com contraste (à esquerda) [71]. Recebeu o prémio nobel da medicina em 1949 (à direita) [72].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Como já foi referido, caso exista uma diferença considerável entre as densidades de duas estruturas adjacentes é possível distinguir de forma nítida os limites de cada uma delas apenas através dos contrastes naturais. No entanto, existem situações em que estas diferenças não são significativas o que se verifica, por exemplo, ao nível dos tecidos moles que possuem coeficientes de atenuação muito próximos. Uma forma de contrariar esta similaridade passa exactamente pela administração de um agente de contraste que permita aumentar (ou até diminuir, dependendo do meio utilizado) a atenuação da radiação incidente por parte do objecto em estudo, criando zonas hiper e hipodensas facilmente distinguíveis. No entanto, a melhor forma de melhorar o contraste da imagem ainda passa pela manipulação de variáveis externas ao doente, como é o caso da resposta do detector e o potencial de quilovoltagem da fonte de raios X. Isto porque os factores dependentes do doente (espessura, densidade física e composição elementar dos tecidos) são de difícil, ou até impossível manipulação aquando da realização do varrimento [73]. De entre as principais características anatómicas destacam-se duas ao nível da produção de agentes de contraste: a densidade e o número atómico médio. A densidade de um órgão considerado pode ser reduzida, através do seu preenchimento com gás ou ar (contraste negativo), ou pode ser aumentada caso se aplique um líquido cujo Z seja relativamente superior ao seu, da qual são exemplo os produtos de contraste iodados (soluções ou suspensões de substâncias não tóxicas que contêm uma proporção significativa de elementos de elevado número atómico, neste caso, iodo). Desta forma, os agentes de contraste são assim designados por aumentarem a diferença dos coeficientes de atenuação entre estruturas anatómicas que não são normalmente discriminadas. Ao conseguirem aumentar a nitidez dos limites e superfícies dos tecidos em estudo, os agentes assumem um papel determinante na avaliação da presença e extensão de lesões [71]. Segundo a literatura, uma diferença de 25-30 HU [73] entre os tecidos que se pretende visualizar será o suficiente para obter uma boa distinção dos mesmos, no entanto, em situações de diagnóstico tumoral quanto maior a diferença entre as densidades da lesão e do tecido circundante, melhor a qualidade da imagem e, conseqüentemente, mais exacto o diagnóstico e a prescrição do tratamento.

### 3.2.1 Biodistribuição

Segundo a literatura [73], depois de administrado por via periférica, o meio de contraste percorre os vasos sanguíneos até chegar ao lado direito do coração, progride através da circulação pulmonar e preenche a parte cardíaca esquerda, dando início à circulação arterial. Devido ao facto de na sua constituição se encontrarem moléculas de pequenas dimensões, o agente tem a capacidade de se difundir de forma eficaz e bastante rápida para o espaço intersticial dos vários órgãos. A forma como este se comporta nos diferentes tecidos depende de alguns factores, tais como taxa de perfusão e volume injectado, composição, microvascularização e interface celular do órgão. Desta forma, depois de administrado, o contraste começa por se difundir pelo espaço intravascular e só posteriormente passa para o extracelular, acumulando-se na região intersticial assim que termina a injeção [73]. Logo após a ocorrência destas trocas, atinge-se um ponto de equilíbrio no qual a quantidade de iodo depositada em cada compartimento é igual. Assim, as diferenças de concentração de iodo entre os vários órgãos momentos antes do ponto de equilíbrio acentuam as disparidades entre os diferentes tecidos, nomeadamente entre tecido sã e tumor, sendo esta a altura mais favorável à realização do varrimento de CT. Segundo Bae *et al.* [73], os órgãos que apresentam maior concentração de contraste durante a fase inicial da sua circulação pelo organismo são os de maior perfusão, ou seja, rins, baço e fígado.

### 3.2.2 Fases de incorporação

O principal objectivo da introdução de um agente de contraste no organismo a quando da realização de um exame de CT (designado por CECT - *contrast-enhanced CT*) passa pela localização de lesões patológicas devido ao aumento da diferença no número de HU entre a lesão e os tecidos adjacentes, aumento este induzido pela presença de contraste artificial. Por vezes, o que se verifica é que a lesão pode ser hipovascular ou hipervascular em relação aos restantes tecidos, sendo fundamental o conhecimento das diferentes fases de incorporação do contraste, no sentido de escolher aquela que mais se adequa à realização do varrimento (sempre em função da patologia que se pretende estudar) [74].

1. **CT sem contraste:** útil na detecção de calcificações, tumores adiposos e aglomerados de gordura semelhantes aos encontrados em certos casos de inflamação (por exemplo, apendicites e diverticulites);
2. **Fase arterial inicial:** ocorre nos primeiros 15-20 segundos após a injeção do agente de contraste. Nesta fase, como o produto ainda se encontra nas artérias, não se verifica o aumento da densidade dos órgãos principais, assim como de outros tecidos moles;
3. **Fase arterial tardia:** ocorre 35-40 segundos após a injeção do agente. Pode também ser designada como “fase arterial” ou “fase portal venosa inicial”, devido ao facto de já ser possível a visualização de algum realce da veia portal. Todas as estruturas irrigadas pela corrente sanguínea arterial irão apresentar um nível de contraste considerado ideal;
4. **Fase hepática ou portal tardia:** ocorre 70-80 segundos após a administração do agente. A designação considerada mais adequada é a de “fase hepática”, uma vez que nesta etapa o parênquima hepático sofre uma intensificação de contraste induzida pelo suprimento sanguíneo fornecido pela veia portal;
5. **Fase nefrogénica:** ocorre aproximadamente 100 segundos após a introdução do agente. É nesta fase que ocorre o aumento da densidade de todo o parênquima renal e da espinal medula. De salientar que a detecção de pequenas lesões malignas nos rins só é possível nesta fase;
6. **Fase tardia:** verifica-se 6 a 10 minutos após a administração do agente de contraste, sendo também conhecida por “fase de equilíbrio”. Nesta etapa ocorre uma dispersão equitativa do produto por todas as estruturas abdominais, à excepção do tecido fibrótico (a sua elevada densidade dificulta a incorporação do agente).

### 3.2.3 Princípio de funcionamento

Como é de conhecimento geral, materiais com maior densidade ( $PD$ , do inglês *physical density*) ou maior número atómico ( $Z$ ) tendem a absorver maior quantidade de radiação, sendo esta relação expressa pela equação do coeficiente de absorção de raios X (equação 3.3),

$$\mu = \frac{PD \cdot Z^4}{AE^3} \quad (3.3)$$

onde  $A$  representa a massa atómica,  $PD$  a densidade e  $E$  a energia dos raios X [75].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Quando os raios X incidentes possuem energia superior ou igual à energia de ligação do electrão na camada *K* (camada mais interna do átomo), verifica-se um aumento exponencial do coeficiente de absorção. Este valor de energia é designado por *k-edge* (*k*), o qual aumenta com o número atómico do elemento [75]. Assim, para que os agentes de contraste sejam capazes de atenuar uma grande quantidade da radiação incidente devem possuir na sua constituição elementos de elevado *Z*, podendo a energia da fonte de raios X incidentes ser ajustada de forma a ser o mais próxima possível, mas superior, ao valor do *k-edge* dos principais elementos constituintes do agente maximizando-se, desta forma, o efeito da atenuação. São já vários os materiais apontados como adequados à prática clínica, nomeadamente: iodo (*Z*=53), bário (*Z*=56), nanopartículas de ouro (*Z*=79), bismuto (*Z*=83) e gadolínio (*Z*=64). A ampla utilização do bário e do iodo enquanto agentes de contraste deve-se ao facto de poderem ser incorporados em produtos químicos que não apresentam toxicidade para o organismo, mesmo quando introduzidos em grandes quantidades. Uma vez que o objectivo da aplicação dos agentes é amplificar o contraste, tal só é possível se os coeficientes de atenuação linear forem significativamente diferentes daqueles que se encontram presentes no organismo (Figura 3.5).

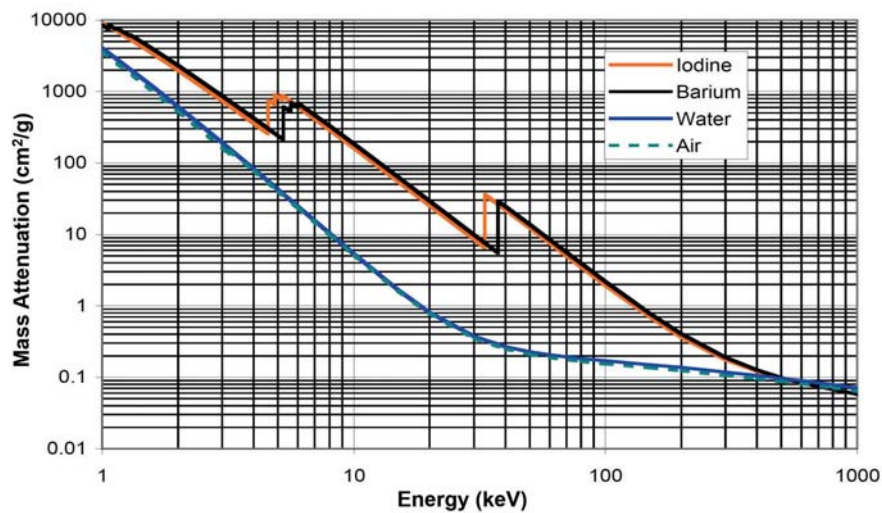


Figura 3.5: Coeficientes de atenuação mássicos ( $\text{cm}^2/\text{g}$ ) para alguns agentes de contraste: iodo, bário, água e ar [75]. Como se pode ver, tanto o iodo como o bário apresentam coeficientes de atenuação bastante distintos da água (principal constituinte do corpo humano) para energia até  $\approx 300$  keV.

Um dos agentes de contraste iodado mais utilizado é o Hydopaque no qual um centímetro cúbico (cc) possui 0.25 g de  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{I}_3\text{O}_9$ , 0.50 g de  $\text{C}_{11}\text{H}_3\text{I}_3\text{N}_2\text{O}_4$  e 0.6 g de água, com uma densidade de  $1.35 \text{ g}/\text{cm}^3$ . Neste caso, a atenuação deve-se maioritariamente à presença do iodo que corresponde ao elemento de maior *Z*. Para além disso, no caso específico destes dois elementos, o *k-edge* ocorre exactamente na região central do espectro de energias utilizado em diagnóstico: enquanto que para o bário ocorre aos 37.4 keV (daí ser maioritariamente aplicado em CT abdominal), no iodo ocorre aos 33.2 keV. Para que um determinado agente de contraste tenha aplicação clínica necessita de preencher certos requisitos [67], nomeadamente:

- Ser capaz de melhorar a visualização do tecido alvo através da amplificação das diferenças de atenuação (entre o alvo e os tecidos/flúidos circundantes) num factor de aproximadamente duas vezes;
- A imagem resultante deverá apresentar uma elevada percentagem molar de átomos capazes de atenuar raios X, de forma a reduzir o volume e a concentração do agente;

- O tempo de retenção deve ser o suficiente para permitir a finalização do varrimento;
- Apresentar perfis de biodistribuição e farmacocinética adequados;
- O próprio agente e os respectivos metabolitos não devem ser tóxicos ao organismo;
- Ser solúvel ou passível de formar suspensões estáveis em condições fisiológicas aquosas (pH e osmolaridade adequados), com baixa viscosidade;
- Tempo de depuração relativamente curto (de apenas algumas horas, nunca ultrapassando as 24 horas).

A viscosidade do agente de contraste, assim como a osmolaridade assumem grande importância dado que comprometem a administração de grandes volumes de forma rápida e fácil, conduzindo igualmente ao aumento do tempo de retenção nos rins o que poderá ter efeitos nocivos no organismo. Actualmente, os agentes utilizados apresentam elevada solubilidade em água, baixa capacidade de ligação a receptores biológicos, reduzida toxicidade e elevada biotolerância [67].

### 3.2.4 Principais agentes de contraste

Actualmente, os principais agentes de contraste utilizados em CT têm por base moléculas de iodo ou de gadolínio. Contudo, apresentam diversos problemas dos quais são exemplo a biodistribuição não específica, os tempos de vida de circulação diminutos (inferiores a 10 minutos em casos de compostos convencionais de iodo), a necessidade de cateterização, a elevada toxicidade renal e o baixo contraste em pacientes de maiores dimensões [76]. Nos últimos anos, com o despoletar da Nanotecnologia, têm vindo a ser investigados diversos nanomateriais passíveis de serem utilizados enquanto agentes de contraste. Alguns destes nanomateriais incluem nanopartículas de sulfureto de bismuto ( $\text{Bi}_2\text{S}_3$ ), nanopartículas de iodo e de ouro (AuNP).

#### 3.2.4.1 Agentes iodados

Como já foi referido anteriormente, uma forma de obter níveis de atenuação superiores aos normais passa pela introdução de elementos de elevado Z nas moléculas que constituem os meios de contraste. O iodo ao possuir elevado número atómico assume um papel preponderante em termos de imagiologia por CT. No entanto, devido à toxicidade associada às elevadas concentrações necessárias para a obtenção da imagem, o recurso a ligações covalentes aquando da formação do produto de contraste demonstra ser uma opção viável. Desta configuração surgem duas categorias de agentes moleculares iodados: a das moléculas iónicas e a das não iónicas [67]. Estudos realizados até ao momento indicam que as moléculas iónicas correspondem a espécies carregadas negativamente e que, apesar de serem amplamente utilizadas em ambiente clínico, possuem inúmeras desvantagens comparativamente às moléculas não iónicas, nomeadamente a elevada tendência para interagir com estruturas biológicas (e.g. péptidos e membranas celulares), o facto das formas aquosas destes agentes apresentarem uma elevada osmolaridade intrínseca (o que poderá induzir toxicidade renal, assim como outros problemas fisiológicos tais como vasodilatação, bradicardia e hipertensão arterial) e, por último, a elevada sensação de calor e dor em comparação com os agentes que apresentam mais baixa osmolaridade.

De maneira a contornar os problemas associados à elevada osmolaridade (que conduz a uma menor radiodensidade), são utilizados agentes de contraste iodados não iónicos uma vez que apresentam menor diluição osmótica e incidência de efeitos secundários adversos [67].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Na Tabela 3.1 encontram-se sumarizados os principais agentes de contraste constituídos por iodo actualmente aceites em contexto clínico.

Tabela 3.1: Tabela dos agentes iodados actualmente mais utilizados em ambiente clínico [67].

Nome do Composto	Nome Comercial	Produtor	Indicações Clínicas
Iohexol	Omnipaque	GE Healthcare	Administrado via intratecal em pacientes adultos para a realização de mielografias e CT de alto contraste.
Iopromida	Ultravist	Bayer Healthcare	Administrado via intravenosa para a obtenção de imagens de CT das regiões da cabeça, intratorácica, intra-abdominal e retroperitoneal com o intuito de avaliar lesões neoplásicas e não neoplásicas.
Iodixanol	Visipaque	GE Healthcare	Administrado via intravenosa para a realização de CT à zona da cabeça e tórax, essencialmente.
Ioxaglato	Hexabrix	Mallinckrodt Imaging	Angiocardiografia pediátrica, angiografias coronária e cerebral, assim como CT de contraste à cabeça e ao corpo.
Iotalamato	Cysto-Conray II	Mallinckrodt Imaging	Cistografia retrógrada e cistouretrografia.
Iopamidol	Isovue	Bracco Imaging	Angiografia do sistema cardiovascular, incluindo arteriografia cerebral e periférica. Igualmente aplicado em CT de alto contraste, tanto em adultos como em crianças.
Iomeprol	Iomeron	Bracco Imaging	Urografia intravenosa, TC corporal, angiografia convencional, angiocardiografia, entre outros.

Apesar dos avanços verificados nas últimas décadas nesta área, têm vindo a ser realizadas novas investigações no sentido de aumentar a solubilidade dos agentes em meio aquoso, reduzir a sua osmolaridade e viscosidade, criar propriedades que lhes permita aumentar o enfoque nos tecidos de interesse, assim como a redução dos efeitos secundários adversos (nefropatias, problemas cardíacos, entre outros). No entanto, apesar de serem frequentemente utilizados e classificados como seguros e eficazes, os agentes de contraste iodados apresentam algumas desvantagens [67] as quais limitam a sua aplicação:

- Biodistribuição não específica;
- Dimensões demasiado diminutas associadas a uma rápida depuração;
- Elevada osmolaridade e/ou viscosidade, o que poderá induzir toxicidade renal;
- Necessidade de elevadas concentrações por dose;
- Elevadas taxas de extravasão e equilíbrio entre as regiões intravascular e extravascular, o que dificulta a obtenção de imagens com qualidade.

Quando um contraste iodado é utilizado em tomografia computadorizada, são várias as interações fisiológicas e farmacocinéticas envolvidas no processo. Estas interações apresentam influência na forma como o agente de contraste é recebido pelos tecidos e órgãos e dependem tanto de factores inerentes ao próprio doente, como à forma como este é administrado. Os principais factores relacionados com o doente incluem o estado cardiovascular e dos fluidos, o peso e a função renal (factores dos quais irá depender o tempo de trânsito, a taxa de excreção e as características realçadas no órgão). Já os factores inerentes à introdução do agente incluem o volume de material administrado, a concentração aplicada e a taxa de injeção [77].

Como foi referido anteriormente, o processo de interacção dominante entre os fotões de raios X incidentes e os átomos de iodo, do agente de contraste, para as energias de diagnóstico, é o efeito fotoeléctrico. Dado que, a energia de ligação dos electrões na camada K do iodo é de 33.2 keV (próxima da energia média dos raios X em CT de diagnóstico), haverá um elevado número de interações por efeito fotoeléctrico que ocorrem ao nível desta camada. Como consequência, verificar-se-á o aumento da absorção de raios X nestes átomos em comparação com os outros elementos presentes nos tecidos, daí a zona de maior concentração do agente de contraste se apresentar hiperdensa. Assim, quanto maior a concentração de agente maior a atenuação, verificando-se a existência de uma relação linear entre os dois parâmetros: por cada miligrama de iodo presente num mililitro de sangue ou num centímetro cúbico de tecido, ocorre um aumento da atenuação que se pode traduzir em cerca de 25 HU [77].

### 3.2.4.2 Nanopartículas de ouro

Sendo o ouro um material de elevada densidade ( $PD = 19.3 \text{ g/cm}^3$ ) e número atómico ( $Z=79$ ) torna-se um elemento de contraste bastante promissor em termos imagiológicos, uma vez que apresenta boas propriedades de atenuação. Segundo *Lusic et al.* [67], comparativamente ao iodo, as nanopartículas de ouro (AuNP) proporcionam um contraste cerca de 2.7 vezes superior. Comparativamente a outros materiais igualmente aplicados em imagiologia (como o bário, por exemplo) o ouro apresenta maiores coeficientes de atenuação na gama de energias normalmente utilizada em diagnóstico. Devido às propriedades de superfície, estas possuem ainda uma elevada estabilidade coloidal e possibilitam a realização de administrações direccionadas. Durante a última década verificou-se um aumento significativo do número de investigações levadas a cabo com o intuito de avaliar a potencialidade das AuNP na área da imagiologia médica. Estas investigações podem ser classificadas em três categorias diferentes, consoante a finalidade do diagnóstico: *blood pool*, direccionamento passivo e direccionamento activo [78]. Relativamente aos agentes de contraste da categoria *blood pool*, estes são projectados de forma a permanecerem na corrente sanguínea por longos períodos de tempo, limitando assim a difusão através do endotélio vascular (Figura 3.6 A). Já o direccionamento passivo tem como princípio base a acumulação não específica das AuNP no interior do local que se pretende estudar, o que só é possível devido ao aumento da permeabilidade, assim como do efeito de retenção no qual moléculas de dimensões adequadas são maioritariamente incorporadas na lesão, comparativamente aos tecidos circundantes. Considera-se ainda que a vascularização tumoral conduz à dispersão do agente de contraste devido à deformação da camada endotelial dos vasos sanguíneos, o que confere às nanopartículas a capacidade de saírem da vasculatura e entrarem no microambiente tumoral (Figura 3.6 B). Por último, o direccionamento activo corresponde à capacidade de administrar e reter o agente de contraste num local específico por meio de ligações estabelecidas com outras moléculas na superfície das nanopartículas, tal como se ilustra na Figura 3.6 C.

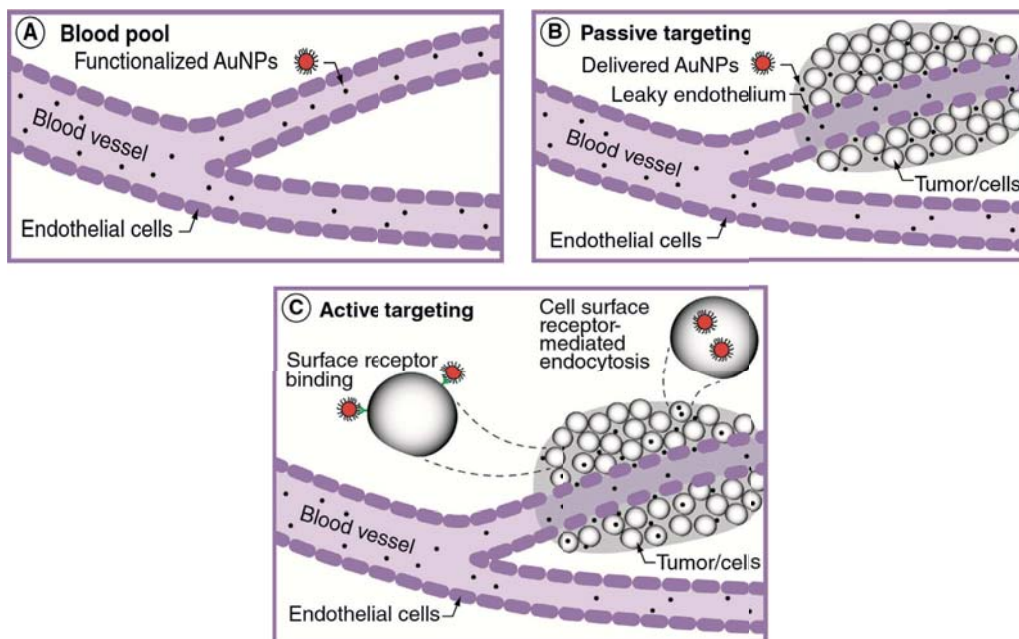


Figura 3.6: Esquema representativo do processo de actuação das nanopartículas de ouro da categoria *blood pool* (A), direccionamento passivo (B) e direccionamento activo (C) [78].

A quando da projecção das nanopartículas de ouro é necessário ter em atenção que estas devem obedecer a um conjunto de funcionalidades relacionadas com a inserção, toxicidade, direccionamento e contraste produzido (Figura 3.7), nomeadamente:

- Entrega *in vivo* e transporte até ao local de interesse;
- Evitar possíveis danos nos órgãos aquando da sua administração e depuração;
- Acumulação e retenção em zonas específicas;
- Aumento da atenuação dos fótons na região da lesão, comparativamente aos tecidos circundantes.

O cumprimento destes requisitos pode ser obtido através da manipulação de determinadas características estruturais aquando do desenvolvimento das nanopartículas. As propriedades chave incluem o coeficiente de atenuação da partícula, a estabilidade coloidal, o tempo de retenção, a biodistribuição e a citotoxicidade. Estas características físicas e biológicas dependem da composição da nanopartícula, da sua concentração mássica, assim como do seu tamanho e morfologia. Estudos realizados com fantasmas demonstram que a atenuação provocada pelas AuNP aumenta linearmente com a concentração mássica, o que indica que a administração de uma maior concentração no local de interesse irá resultar num aumento significativo do contraste produzido naquela região [78]. Um dos factores que influencia directamente o contraste produzido é o ruído de fundo na região de interesse, que será elevado quando a maior parte da radiação é atenuada. Assim, uma matriz que apresente um fundo de elevada atenuação aos raios X (osso, por exemplo) irá necessitar de uma maior quantidade de nanopartículas de ouro para produzir o mesmo contraste que numa região em que não haja tanta atenuação (tumores, por exemplo). Segundo *Cole et al.* [78], para que seja possível obter uma diferença de 30 HU com uma energia de 80 keV, a concentração de nanopartículas de ouro a aplicar no osso será de 0.34% *versus* 0.18% no caso dos tecidos moles.

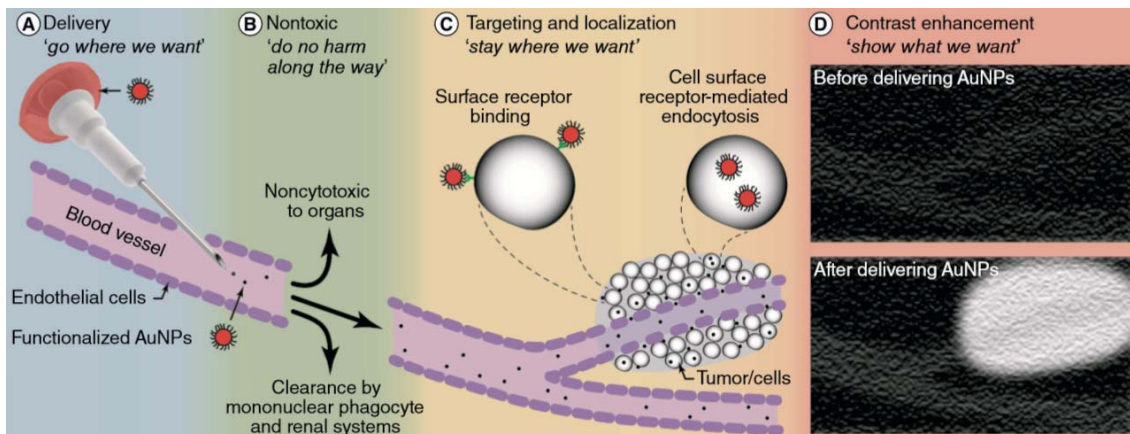


Figura 3.7: Diagrama esquemático ilustrativo dos requisitos necessários à funcionalidade dos agentes de contraste sob a forma de AuNP: entrega (A), não-toxicidade (B), direccionamento e retenção (C) e aumento do contraste (D) [78].

Relativamente ao tamanho e morfologia das nanopartículas, estes não apresentam repercussões directas na atenuação condicionando, no entanto, a administração de elevadas concentrações.

### 3.2.4.3 Bismuto e outros tipos de elementos

Para além dos agentes de contraste baseados em iodo e bário muito utilizados em imagiologia, têm vindo a ser explorados outros tipos de materiais (tanto *in vivo* como *in vitro*) no sentido de encontrar novos contrastes com aplicação em CT. Estes nanomateriais são vistos como alternativas viáveis às AuNP em situações de imagiologia cardiovascular, do sistema linfático e dos tecidos tumorais. As características específicas destes materiais permitem-lhes ter um espectro mais vasto de funcionalidades, o que se traduz num melhor direccionamento do agente para o alvo, assim como na criação de meios de contraste com aplicação em várias modalidades de imagem. O bismuto é um elemento que apresenta uma melhor atenuação aos raios X do que o próprio ouro. Segundo *Lusic et al.* [67], estudos recentes demonstram que as dificuldades sentidas ao nível da manipulação da forma, tamanho e versatilidade da superfície das nanopartículas são facilmente ultrapassadas quando o material utilizado é o bismuto. Contudo, é necessário a realização de mais estudos *in vivo* para avaliação dos riscos inerentes à sua toxicidade. Um outro meio que começa a assumir alguma importância é o gás xénon ( $Z=54$  e  $k=34.6$  keV) que apresenta propriedades de atenuação semelhantes às do iodo. O xénon é um gás inerte, biocompatível, não alergénico que poderá ser um meio seguro em doentes que apresentem disfunções renais, com baixa solubilidade no sangue e alta no tecido adiposo. O xénon tem a capacidade de atravessar as membranas celulares, realizar trocas entre o sangue e os tecidos, assim como atravessar a barreira hematoencefálica. Enquanto agente de contraste aplicado em CT, não é recomendada a sua utilização em doentes com problemas respiratórios severos, doentes que não possam ser sedados correctamente e aqueles que se apresentem com o estômago preenchido a quando da realização do exame [67]. Os efeitos laterais associados às suas propriedades anestésicas podem ser minimizados através do controlo da concentração de gás inalada e da duração temporal de todo o procedimento. A rápida taxa de depuração do organismo assume-se como uma das suas principais desvantagens, uma vez que poderá implicar a repetição dos procedimentos. Em termos de aplicabilidade, destaca-se ao nível da avaliação do fluxo sanguíneo cerebral [67].

### 3.2.5 Possíveis efeitos secundários

Apesar dos avanços ao nível da síntese dos agentes de contraste, o risco de aparecimento de efeitos considerados perigosos após a injeção do produto permanece uma preocupação. As reacções adversas locais são as mais frequentes sendo, na maioria dos casos, o resultado da ocorrência de lesões vasculares, extravasão do contraste com lesão tecidual e formação de trombos. A fase de eliminação do contraste pelo organismo é uma das principais etapas a ter em atenção relativamente a possíveis efeitos nocivos, destacando-se a nefrotoxicidade induzida por contraste (NIC) [71]. São dois os principais aspectos a considerar na fisiopatologia da NIC: a diminuição da perfusão renal (através de um efeito directo sobre o rim) e efeitos tóxicos nas células tubulares. Os factores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade induzida por contraste incluem a injeção de doses elevadas de produtos de contraste iodado, múltiplas injeções num período de 72 horas, desidratação, idade superior a 70 anos e o uso concomitante de fármacos nefrotóxicos [69]. De forma mais generalizada, alguns dos principais efeitos secundários induzidos pelos agentes de contraste incluem hipersensibilidade (manifestada por prurido e irritação), edema pulmonar, vômitos e diarreia, sensação de calor e dor no local da injeção, convulsões, disfunções renais e hepáticas, reacções anafilactoides (como dispneia e edema faringolaríngeo), tosse e rouquidão, aumento da pressão arterial e dor no peito [79].

### 3.3 Caracterização do agente de contraste simulado nesta tese

O agente de contraste simulado na presente investigação designa-se por Ultravist, tendo sido simulado um volume de 100 mL com uma concentração de 370 mg/mL. O Ultravist 370 (nome comercial) é um agente de contraste iodado cuja substância activa é a iopromida, sendo que 1 mL de Ultravist contém 769 mg de iopromida. Esta corresponde a um derivado do ácido isoftálico tri-iodado, não iónico, hidrossolúvel, com um peso molecular de 791.12 (Figura 3.8) [80]. A injeção desta substância opacifica os vasos e cavidades presentes ao longo do trajecto do fluxo de agente de contraste, permitindo a visualização radiográfica das estruturas internas até que ocorra uma diluição significativa do agente. Para além destes componentes, o Ultravist contém ainda edetato de cálcio e sódio (enquanto agente estabilizador), trometamol, ácido clorídrico (tampão) e água para as preparações injectáveis. O Ultravist 370 é normalmente utilizado em exames de tomografia computadorizada, arteriografia (incluindo angiografia intravenosa por subtracção digital - DSA), angiocardiografia, urografia intravenosa e para visualização de cavidades corporais (à excepção de exames do espaço subaracnóide) [80].

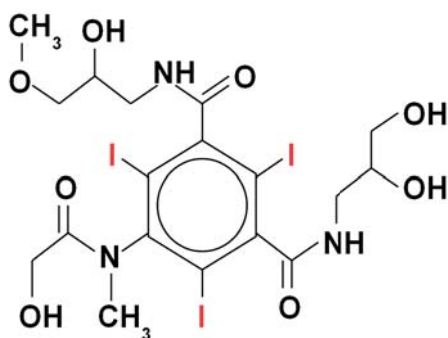


Figura 3.8: Estrutura química 2D da iopromida (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>I<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>).

As especificidades físico-químicas da solução injectável de iopromida encontram-se sumarizadas na Tabela 3.2 [80].

Tabela 3.2: Especificidades físico-químicas do agente de contraste Ultravist 370.

Propriedades	Caracterização
Princípio activo	Iopromida
Concentração	370 mgI/mL
Fórmula química	$C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$
Designação química	1-N,3-N-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-5-[(2-methoxyacetyl)amino]-3-N-methylbenzene-1,3-dicarboxamide
Densidade	1.399 g/mL (a 37°C)
Peso molecular	791.12
pH	6.5 a 8.0
Osmolalidade	0.77 (osm/kg água) a 37°C
Viscosidade	10.0 MPa.s a 37°C
Composição	769 mg de iopromida, trometamol, ácido clorídrico e água para injetáveis

Após a administração intravenosa deste agente de contraste, a concentração plasmática da iopromida declina rapidamente devido à sua distribuição pelo espaço extracelular, e posterior eliminação. A iopromida não é metabolizada pelo organismo e a sua meia vida terminal é de aproximadamente duas horas, independentemente da dose administrada. Em termos de reacções adversas, os efeitos secundários mais frequentes incluem cefaleias, náuseas e vasodilatação (verificado em cerca de 4% dos doentes sujeitos à aplicação de Ultravist), registando-se como reacções mais graves o choque anafilactoide, paragem respiratória, broncoespasmo, edema laríngeo e faríngeo, asma e coma [80].

### 3.4 Criação do modelo de simulação a aplicar em GEANT4

Como já foi referido no Capítulo 2, o GEANT4 [52, 53] é uma ferramenta de computação muito útil na simulação da passagem da radiação pela matéria através da aplicação do método de Monte Carlo. Para se poder dar início ao estudo de simulação com o agente de contraste iodado Ultravist 370, começou por construir-se um modelo representativo do sistema real que se pretende estudar (neste caso, o corpo humano), ou seja, por definir a estequiometria de cada um dos tecidos presentes no fantoma antropomórfico NCAT (acrónimo do inglês, *NURBS - based cardiac-torso phantom*, sendo o acrónimo NURBS definido como *non-uniform rational basis spline*). Para além da constituição elementar dos tecidos, a definição da densidade de cada uma das estruturas assume-se como outro factor de máxima importância, tendo em conta a natureza deste estudo.

Ao longo desta secção, serão apresentados os materiais, métodos e resultados referentes ao estudo do impacto dos agentes de contraste em imagiologia por raios ortogonais.

### 3.4.1 Definição das estruturas a implementar no fantoma

Tendo em conta a localização da patologia em estudo, os órgãos cuja visualização e análise assume maior relevância são a próstata (onde se encontra a lesão), assim como a bexiga e o recto devido à sua localização. No sentido de tornar a investigação o mais realista possível, realizou-se a definição estequiométrica destas estruturas de acordo com os dados obtidos por Oliveira *et al.* [81], resultantes de medições realizadas em CT's de 100 doentes diagnosticados com cancro na próstata. Relativamente aos restantes tecidos, optou-se por manter as características iniciais do fantoma NCAT.

A definição da lesão foi feita com base na incidência de cada um dos estadios aquando do diagnóstico, assim como das taxas de sobrevivência. De acordo com os dados analisados na literatura, verifica-se que a maioria dos casos de cancro na próstata se encontram em estadios T1-T2 na altura do diagnóstico e que são estes mesmos os estadios que apresentam as melhores taxas de sobrevivência após os tratamentos [82]. Desta forma, no sentido de reproduzir da forma mais realista possível as características de uma lesão prostática mais frequente, optou-se pelo estadiamento cT2bN0M0 representativo de um tumor confinado à próstata, cuja extensão invade pelo menos metade de um lobo (T2b), sem invasão ganglionar (N0) ou presença de metástases à distância (M0). Sabendo que uma lesão T2b corresponde à expansão tumoral através de, pelo menos, metade de um dos lobos da próstata e que 70% dos tumores se desenvolve na zona periférica, para o cálculo matemático realizado para a definição da lesão foram consideradas as dimensões representadas na Figura 3.9. Estas foram definidas de acordo com as dimensões médias da próstata referidas na literatura [83]. Relativamente à estequiometria do tumor, optou-se por manter a constituição elementar da glândula prostática com variação apenas ao nível da densidade. Isto porque, sendo o tumor um aglomerado de células resultante de uma proliferação descontrolada das mesmas e considerando a equação 3.4, então quanto maior for a massa ( $m$ ) de um volume ( $V$ ) pequeno (considerando um estadio inicial da doença), maior será a sua densidade física.

$$PD = \frac{m}{V} \quad (3.4)$$

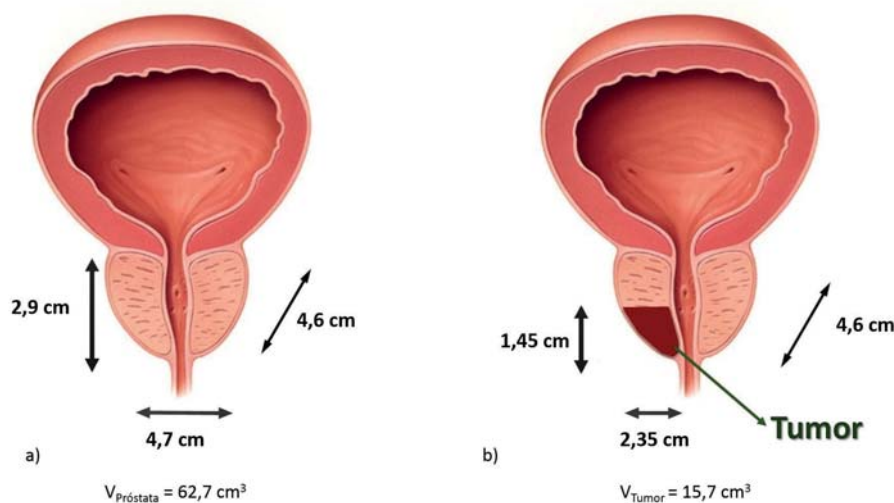


Figura 3.9: Representação esquemática das dimensões médias da glândula prostática de acordo com a literatura (a), assim como do tamanho da lesão cT2bN0M0 considerada para a construção do modelo matemático desenvolvido neste estudo (b).

Apesar do modelo de simulação desenvolvido para esta investigação ter por base uma lesão tumoral com as características supramencionadas, para que fosse possível a sua implementação em GEANT4 e no fantoma NCAT (o qual consiste num volume dividido em vóxeis com dimensões  $4.68 \times 4.68 \times 4.68 \text{ mm}^3$ ) alguns parâmetros tiveram de ser adaptados, nomeadamente em termos de dimensão, geometria, volume e posição. Desta forma, acabou por ser implementado um tumor na região central da glândula prostática com uma altura, espessura e comprimento correspondente ao tamanho de 5 vóxeis contíguos, organizados numa geometria aproximadamente esférica. Assim, como se pode observar pelo esquema da Figura 3.10, o tumor apresenta um diâmetro de 23.4 mm. Já a definição das densidades dos diversos tecidos foi feita de acordo com a curva de calibração de CT presente no estudo de Oliveira *et al.* [84], a qual expressa a relação entre a densidade e o correspondente valor das unidades de Hounsfield (Figura 3.11). Esta curva de calibração é constituída pela união de duas rectas, uma relativa às HU com valores negativos (3.5) e outra às HU positivas (3.6):

$$PD = 0.001019 HU + 1.009538, \text{ se } HU \leq 0, \quad (3.5)$$

$$PD = 0.000648 HU + 1.006951, \text{ se } HU > 0. \quad (3.6)$$

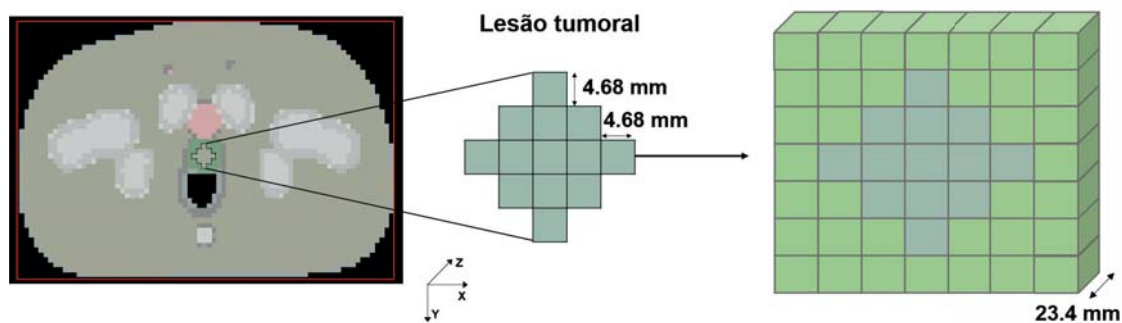


Figura 3.10: Lesão tumoral implementada no fantoma NCAT, com uma espessura máxima de 23.4 mm.

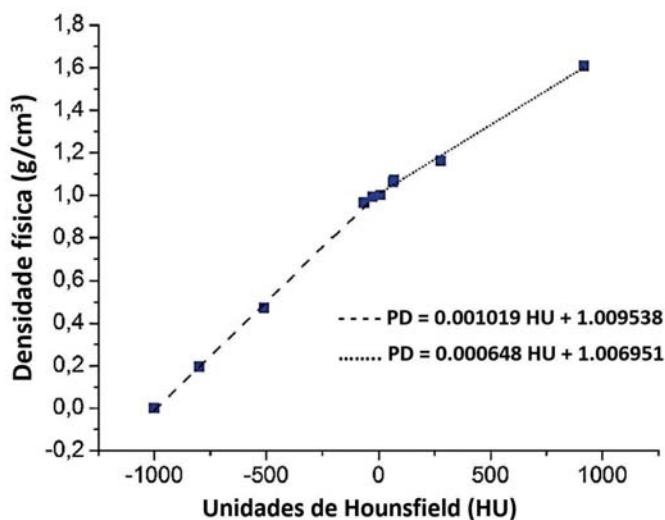


Figura 3.11: Curva de calibração de CT: densidade física dada em função das unidades de Hounsfield. Enquanto que a linha a tracejado representa as HU inferiores ou iguais a 0, a linha a picotado representa os valores positivos [84].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

A variação da densidade da lesão em relação ao tumor foi feita com base nos dados obtidos por Luczynska *et al.* [85] num estudo realizado em 2014, no qual se avaliou a diferença entre o tecido prostático saudável e o tumor (tanto em termos de HU, como de densidade física), após a administração do agente de contraste iodado Ultravist 370 (Figura 3.12). Apesar de no gráfico ser representado apenas o comportamento dos tecidos tumoral e normal após a administração do referido contraste sabe-se, de acordo com a literatura, que durante os primeiros 5 segundos após a injeção do meio este ainda não foi incorporado pelos principais órgãos da região pélvica [85]. Assim, nestes primeiros instantes a densidade dos tecidos depende apenas da sua estequiometria original, não apresentando qualquer dependência com a constituição atômica do agente. Para além disso, recorrendo-se à visualização de imagens de CT da região pélvica antes e após a administração de um agente de contraste iodado (cf. Apêndice A), verifica-se que a diferença em termos de hipo e hiperdensidades é praticamente nula nas regiões envolventes à próstata, observando-se apenas o aparecimento de uma ligeira hiperdensidade na lesão e nos vasos sanguíneos (como já era esperado, dado tratar-se da via de circulação do agente pelo organismo). Desta forma, por meio da ferramenta matemática MATLAB<sup>®</sup>, realizou-se o cálculo da média do valor das HU registadas entre os instantes T=0 seg e T=5 seg, registando-se uma diferença de aproximadamente 5 HU entre o tumor e o tecido saudável. Recorrendo às equações da curva de calibração da CT procedeu-se à conversão das HU obtidas para os respectivos valores de densidade física (necessários para a criação do modelo em GEANT4).

Segundo os dados consultados noutro estudo de Oliveira *et al.* [81], o tecido prostático normal apresenta uma densidade  $PD_P = 1.027 \text{ g/cm}^3$ , a qual pela equação 3.6, corresponde a 31 HU. Sabendo que a diferença entre o tecido prostático normal e a lesão é de 5 HU, então o tumor a implementar no fantoma NCAT apresenta 36 HU.

Substituindo na equação 3.6, vem que:

$$PD_T = 0.000648 \times 36 + 1.006951 \Leftrightarrow PD_T \approx 1.031 \text{ g/cm}^3, \quad (3.7)$$

da qual se conclui que, sem a incorporação do agente de contraste, o tumor apresenta uma densidade de aproximadamente  $PD_T = 1.031 \text{ g/cm}^3$ .

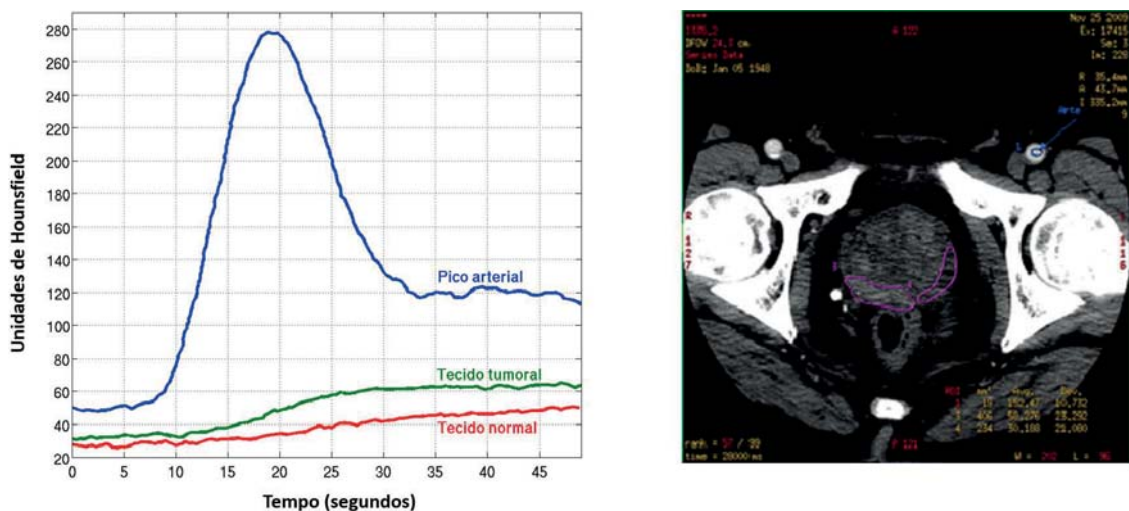


Figura 3.12: Curva de tempo/atenuação para cancro na próstata e tecido saudável, adquirida após a injeção do contraste Ultravist 370. A curva foi obtida através da definição de uma região de interesse (ROI) na zona do pico arterial (artéria ilíaca externa), outra no tecido neoplásico e outra no tecido prostático saudável [85].

### 3.4.2 Caracterização da próstata e do tumor após a incorporação do agente de contraste

De forma a calcular a densidade do tecido prostático saudável e da lesão tumoral depois da incorporação do agente de contraste iodado, recorreu-se novamente à curva tempo/atenuação mencionada anteriormente. Como se trata de uma lesão na região pélvica, optou-se por utilizar os valores das unidades de Hounsfield registadas após a ocorrência do pico arterial, uma vez que a esta altura ainda não se verifica a concentração do agente nos órgãos adjacentes (tal como se pode verificar pela análise visual da Figura 3.12 à direita, inerente ao referido estudo).

As novas densidades foram calculadas através do modelo desenvolvido por Amato *et al.* [86], o qual permite realizar o cálculo da densidade do tecido já com uma determinada quantidade de iodo incorporada. Os autores defendem que, quando um tecido capta o agente de contraste (representado por  $TBI$  na equação 3.8), o coeficiente de atenuação mássico total ( $\frac{\mu_{TBI}}{PD_{TBI}}$ ) pode ser calculado (para o intervalo de energias utilizado em CT) através da seguinte equação:

$$\frac{\mu_{TBI}}{PD_{TBI}} = \varphi_{TB} \cdot \frac{\mu_{TB}}{PD_{TB}} + \varphi_I \cdot \frac{\mu_I}{PD_I} \quad (3.8)$$

na qual  $\varphi_I$  (equação 3.9) corresponde à fracção mássica de agente de contraste iodado e  $\varphi_{TB}$  (equação 3.10) à fracção mássica de tecido biológico inicial, as quais são descritas pelas seguintes equações:

$$\varphi_I = \frac{m_I}{(m_{TB} + m_I)}; \quad (3.9)$$

$$\varphi_{TB} = \frac{m_{TB}}{(m_{TB} + m_I)} \quad \text{ou} \quad \varphi_{TB} = 1 - \varphi_I. \quad (3.10)$$

Para pequenas quantidades de agente iodado, o volume de tecido com agente de contraste ( $V_{TBI}$ ) pode ser considerado aproximadamente igual ao volume de tecido original ( $V_{TB}$ ). Assim, o cálculo da densidade do tecido após a incorporação do agente de contraste é feito através da seguinte equação:

$$PD_{TBI} \cong \frac{m_{TB} + m_I}{V_{TB}} \quad (3.11)$$

na qual  $m_{TB}$  corresponde à massa do tecido e  $m_I$  à massa do agente de contraste iodado.

Para o cálculo das densidades dos tecidos após a incorporação do agente de contraste consideraram-se os instantes  $T=25$  seg e  $T=30$  seg da curva tempo/atenuação, conforme representado na Figura 3.13.

#### 3.4.2.1 Lesão tumoral

Como já foi referido anteriormente, para o cálculo da densidade da lesão tumoral já com o iodo incorporado considerou-se a média dos valores das HU registadas entre os instantes  $T=25$  seg e  $T=30$  seg, tendo-se verificado um acréscimo de cerca de 27.5 HU no tumor. Pelos dados apresentados na secção anterior sabe-se que, antes da administração do agente de contraste, o tumor apresentava uma densidade  $PD_T=1.031$  g/cm<sup>3</sup> (a qual corresponde a  $HU_T = 36$  HU).

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

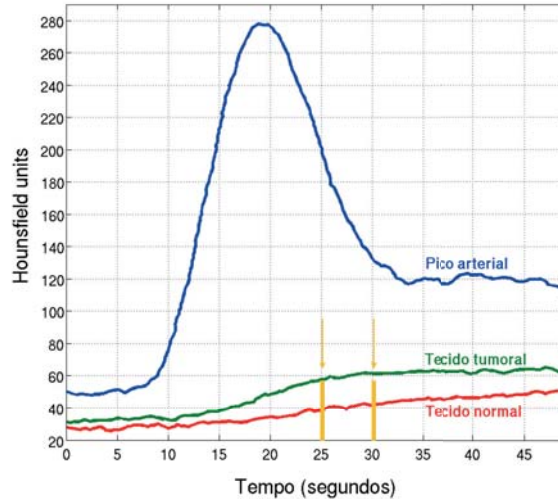


Figura 3.13: Representação dos momentos considerados como sendo os mais adequados à realização do varrimento após a injeção do agente de contraste iodado. A média das HU foi obtida entre os instantes T=25 seg e T=30 seg (representados a amarelo), tanto para a lesão tumoral como para o tecido prostático normal.

Verificado um aumento de 27.5 HU após a incorporação do agente de contraste, vem que:

$$HU_{TI} = HU_T + \Delta HU = 36 + 27.5 = 63.5 \text{ HU.}$$

A partir da equação 3.6 é então possível calcular o valor da nova densidade tumoral ( $PD_{TI}$ ):

$$PD_{TI} = 0.000648 \text{ HU} + 1.006951 \Leftrightarrow PD_{TI} = 0.000648 \times 63.5 + 1.006951 \Leftrightarrow PD_{TI} = 1.048 \text{ g/cm}^3.$$

Sabendo que  $PD_T = 1.031 \text{ g/cm}^3$ ,  $V_T = 15.7 \text{ cm}^3$ ,  $PD_{TI} = 1.048 \text{ g/cm}^3$ , e tendo em conta as equações 3.4, 3.9 e 3.10, vem que:

$$m_T = PD_T \times V_T \Leftrightarrow m_T = 1.031 \times 15.7 \Leftrightarrow m_T = 16.2 \text{ g}$$

$$PD_{TI} = \frac{(m_T + m_I)}{V_T} \Leftrightarrow m_I = (1.048 \times 15.7) - 16.2 \Leftrightarrow m_I = 0.25 \text{ g}$$

$$\varphi_I = \frac{m_I}{(m_T + m_I)} \Leftrightarrow \varphi_I = \frac{0.25}{(0.25 + 16.2)} \Leftrightarrow \varphi_I = 0.015$$

$$\varphi_T = 1 - \varphi_I \Leftrightarrow \varphi_T = 1 - 0.015 \Leftrightarrow \varphi_T = 0.985.$$

Conhecendo-se a fracção mássica de agente de contraste ( $\varphi_I = 0.015$ ) e de tumor ( $\varphi_T = 0.985$ ), é possível determinar a estequiometria da lesão após a incorporação do Ultravist 370, a qual é descrita na Tabela 3.3. Importa referir que apenas os elementos que inicialmente apresentavam maior percentagem de massa na constituição do tumor (i.e., H, C e O) foram considerados na definição da nova estequiometria, uma vez que os restantes apresentam já percentagens muito diminutas.

Tabela 3.3: Estequiometria e densidade do tumor após a administração do agente de contraste.

Tecido	PD (g/cm <sup>3</sup> )	Constituição Atômica - (% massa)									
		H	C	N	O	Na	P	S	Cl	K	I
Tumor	1.048	10.498	25.596	2.7	60.195	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2	0.015

### 3.4.2.2 Tecido prostático normal

Através dos dados obtidos anteriormente concluiu-se que, antes da administração do agente de contraste, o tecido prostático normal apresentava uma densidade de  $PD_P = 1.027 \text{ g/cm}^3$  (a qual corresponde a 31 HU). Tendo-se verificado um aumento de 13.5 HU depois da injeção do Ultravist 370, por meio da equação 3.6 obteve-se então o novo valor da densidade do tecido prostático normal já com o iodo incorporado ( $PI$ ):

$$HU_{PI} = 31 + 13.5 = 44.5 \text{ HU}$$

$$PD_{PI} = 0.000648 \text{ HU} + 1.006951 \Leftrightarrow PD_{PI} = 0.000648 \times 44.5 + 1.006951 \Leftrightarrow PD_{PI} = 1.036 \text{ g/cm}^3.$$

Depois de efectuado o cálculo das massas, recorreu-se novamente ao modelo matemático desenvolvido por Amato *et al.* [86] de forma a encontrar os valores das respectivas fracções mássicas.

Tendo em conta que  $PD_P = 1.027 \text{ g/cm}^3$ ,  $V_P = 47 \text{ cm}^3$  e  $PD_{PI} = 1.036 \text{ g/cm}^3$ , vem que:

$$m_P = PD_P \times V_P \Leftrightarrow m_P = 1.027 \times 47 \Leftrightarrow m_P = 48.3 \text{ g}$$

$$PD_{PI} = \frac{m_P + m_I}{V_P} \Leftrightarrow m_I = 1.036 \times 47 - 48.3 \Leftrightarrow m_I = 0.392 \text{ g}$$

$$\varphi_I = \frac{m_I}{(m_P + m_I)} \Leftrightarrow \varphi_I = \frac{0.392}{(0.392 + 48.3)} \Leftrightarrow \varphi_I = 0.008$$

$$\varphi_P = 1 - \varphi_I \Leftrightarrow \varphi_P = 1 - 0.008 \Leftrightarrow \varphi_P = 0.992.$$

Assim, conhecendo os valores das fracções mássicas de agente de contraste ( $\varphi_I = 0.008$ ) e de tecido normal ( $\varphi_P = 0.992$ ), obteve-se a estequiometria para a próstata após a incorporação do Ultravist 370, descrita na Tabela 3.4. Novamente, apenas foram considerados nos cálculos da nova estequiometria os elementos com maior percentagem de massa (i.e., H, C e O).

Tabela 3.4: Estequiometria e densidade do tecido prostático normal após a administração do agente de contraste.

Tecido	PD (g/cm <sup>3</sup> )	Constituição Atômica - (% massa)									
		H	C	N	O	Na	P	S	Cl	K	I
Próstata	1.036	10.499	25.598	2.7	60.195	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2	0.008

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Na Tabela 3.5 encontra-se sumarizada a constituição atômica (dada em % em massa) e densidade (em g/cm<sup>3</sup>) de todas as estruturas implementadas no fantoma NCAT, antes e depois da incorporação do agente de contraste Ultravist 370.

Tabela 3.5: Estequiometria dos tecidos e estruturas presentes no fantoma NCAT, antes e depois da incorporação do agente de contraste.

Tecido	PD (g/cm <sup>3</sup> )	Composição elementar - (% em massa)												
		H	C	N	O	Fe	Na	P	S	Cl	Ca	K	Mg	I
Ar	0.00129	-	-	70	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pulmão	0.300	10.3	10.5	3.1	74.9	-	0.2	0.2	0.3	0.2	-	0.3	-	-
Recto	0.932	10.6	11.5	2.2	75.1	-	0.1	0.1	0.1	0.2	-	0.1	-	-
Intestino	0.932	10.6	11.5	2.2	75.1	-	0.1	0.1	0.1	0.2	-	0.1	-	-
Tecido adiposo	0.950	11.4	59.8	0.7	27.8	-	0.1	-	0.1	0.1	-	-	-	-
Água Fantoma	1.018	11.2	-	-	88.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bexiga	1.014	10.5	9.6	2.6	76.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	-	-	-	-
Próstata	1.027	10.5	25.6	2.7	60.2	-	0.1	0.2	0.3	0.2	-	0.2	-	-
Próstata*	1.036	10.499	25.598	2.7	60.192	-	0.1	0.2	0.3	0.2	-	0.2	-	0.008
Tumor	1.031	10.5	25.6	2.7	60.2	-	0.1	0.2	0.3	0.2	-	0.2	-	-
Tumor*	1.048	10.498	25.596	2.7	60.191	-	0.1	0.2	0.3	0.2	-	0.2	-	0.015
Nodos linfáticos	1.030	10.8	4.1	1.1	83.2	-	0.3	-	0.1	0.4	-	-	-	-
Pâncreas	1.040	10.7	14.5	2.2	71.2	-	0.2	0.4	0.2	0.3	-	0.3	-	-
Cérebro	1.040	10.7	14.5	2.2	71.2	-	0.2	0.4	0.2	0.3	-	0.3	-	-
Músculo	1.050	10.2	14.3	3.4	71.0	-	0.1	0.2	0.3	0.1	0.4	-	-	-
Rim	1.050	10.3	13.2	3.0	72.4	-	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	-	-
Coração	1.050	10.4	13.9	2.9	71.8	-	0.1	0.2	0.2	0.2	-	0.3	-	-
Fígado	1.060	10.2	13.9	3.0	71.6	-	0.2	0.3	0.3	0.2	-	0.3	-	-
Sangue	1.060	10.2	11.0	3.3	74.5	0.1	0.2	0.3	0.3	0.2	-	0.3	-	-
Baço	1.060	10.3	11.3	3.2	74.1	-	0.1	0.3	0.2	0.2	-	0.3	-	-
Cartilagem	1.100	9.6	9.9	2.2	74.4	-	0.5	2.2	0.9	0.3	-	-	-	-
Osso trabecular	1.159	8.5	40.4	5.8	36.7	0.1	0.1	3.4	0.2	0.2	4.4	0.1	0.1	-
Osso trabecular denso**	1.300	8.5	40.4	5.8	36.7	0.1	0.1	3.4	0.2	0.2	4.4	0.1	0.1	-
Osso denso	1.575	5.6	23.5	5.0	43.4	-	0.1	7.2	0.3	0.1	14.6	-	0.1	-
Vértebra	1.420	6.3	26.1	3.9	43.6	-	0.1	6.1	0.3	0.1	13.3	0.1	0.1	-
Crânio	1.610	5.0	21.2	4.0	43.5	-	0.1	8.1	0.3	-	17.6	-	0.2	-
Costela	1.920	3.4	15.5	4.2	43.5	-	0.1	10.3	0.3	-	22.5	-	0.2	-

\*Após a incorporação do agente de contraste iodado.

\*\*Mesma constituição atômica que o osso trabecular, mas ligeiramente mais denso.

### 3.5 Simulações Monte Carlo

De forma a avaliar a potencial aplicabilidade dos agentes de contraste iodados em imagiologia por raios ortogonais, foi feita uma simulação de acordo com a montagem da Figura 3.14. Para tal, utilizou-se o pacote de simulação Monte Carlo GEANT4 (versão 9.3) e a lista de física *emstandard\_opt3* (apenas os processos electromagnéticos foram activados). Foi ainda utilizado o fantoma antropomórfico NCAT, desenvolvido por Segars [54] e adaptado ao GEANT4 [55]. O estudo do impacto do agente de contraste Ultravist 370 no sistema OrthoCT foi feito em duas fases:

1. Inicialmente, obtiveram-se imagens da região pélvica já com a lesão tumoral implementada no interior da próstata, mas ainda sem o agente de contraste incorporado;
2. Posteriormente, efectuou-se a manipulação da densidade e estequiometria do tumor e do tecido prostático normal no sentido de obter imagens OrthoCT após a incorporação do referido contraste.

Para ambas as fases supramencionadas, foi simulado um feixe de fotões com um espectro de energia máxima de 6 MeV, adaptado do trabalho de Verhaegen e Seuntjens [56]. O feixe apresentou uma secção eficaz de  $5 \times 5 \text{ mm}^2$ , tendo sido o varrimento efectuado na direcção crânio-caudal e abrangido uma distância de 50 mm de forma a englobar toda a região prostática. O feixe de radiação incidiu segundo um ângulo de  $100^\circ$ , tendo as imagens OrthoCT sido obtidas por meio de colimação matemática através de discriminação em ângulo e energia.

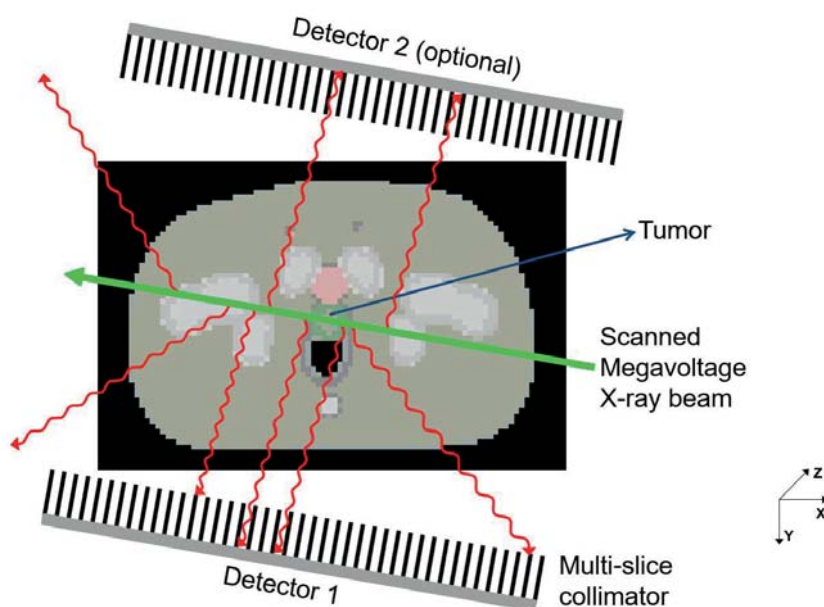


Figura 3.14: Esquema representativo do conceito aplicado no presente estudo de simulação no sentido de avaliar a influência do agente de contraste iodado Ultravist 370 em imagiologia OrthoCT da glândula prostática. Para que o sistema OrthoCT funcione apenas é necessário um detector (podendo ser utilizados mais, como é o caso neste estudo).

### 3.5.1 Análise da influência do agente de contraste Ultravist 370 em OrthoCT da região pélvica

Como já foi referido, inicialmente realizou-se uma simulação ainda sem a incorporação do agente de contraste iodado de forma a obter imagens OrthoCT da região pélvica para posterior comparação com as imagens obtidas após a introdução do Ultravist 370. Aquando deste estudo, a lesão tumoral já tinha sido implementada na região central da glândula prostática do fantoma NCAT com as dimensões, estequiometria e densidade apresentadas anteriormente. Foram introduzidos dois detectores perfeitos (embora seja necessário apenas um), como se pode observar na Figura 3.14, com o objectivo de perceber qual a posição mais adequada do detector OrthoCT para este tipo de irradiação pélvica, tendo em conta as possíveis variações no número de contagens resultantes da espessura de tecido atravessada pelo feixe, assim como da constituição e densidade das estruturas aí presentes. Foram simulados 960 milhões de fotões, o que corresponde a uma dose máxima na região de *build up* de 2.4 mGy. As imagens OrthoCT foram obtidas por colimação matemática, tendo sido considerados como válidos apenas os fotões que atingiram cada um dos detectores perfeitos com um ângulo de aceitação  $\theta_{X'_{CT}} \leq 1.5^\circ$  e uma energia  $E_\gamma \geq 200$  keV. De modo a remover algum ruído, foi aplicado um filtro da mediana com uma janela de 4 píxeis. De salientar ainda que o eixo  $X'_{CT}$  foi obtido por meio de um corte com uma inclinação de  $10^\circ$  em relação ao plano  $XY$  (i.e., plano coronal), uma vez que o feixe incidiu segundo um ângulo de  $100^\circ$ . Posteriormente, para avaliação do impacto do agente de contraste iodado nas imagens OrthoCT, realizou-se uma nova simulação já com o referido contraste incorporado no tecido prostático e na lesão tumoral. Desta forma, começou por alterar-se a estequiometria e densidade dos tecidos mencionados, de acordo com os valores apresentados nas Tabelas 3.3 e 3.4. Para este novo estudo de simulação foram aplicados exactamente os mesmos parâmetros da simulação realizada sem o agente de contraste, e que se encontram descritos no início desta subsecção.

Na Figura 3.15 são apresentadas as várias vistas de distribuição da dose simulada obtidas para os dois cenários estudados. Como se pode verificar pela análise da referida imagem, a técnica OrthoCT permite obter imagens da zona de interesse (neste caso, a próstata) através da irradiação de apenas uma pequena porção do fantoma. Esta propriedade é de extrema importância ao nível da redução dos possíveis efeitos secundários que podem surgir nos tecidos saudáveis, uma vez que potencialmente se consegue restringir a área irradiada apenas à zona tumoral. Devido à semelhança dos resultados obtidos antes e após a introdução do agente de contraste, apenas serão apresentadas as vistas axial e sagital das distribuições de dose simuladas para o cenário sem contraste.

Já na Figura 3.16 são apresentadas as imagens OrthoCT obtidas antes e após a incorporação do Ultravist 370, com ambos os detectores perfeitos. Como se pode verificar através da análise visual das referidas imagens, em nenhum dos cenários estudados é possível identificar a glândula prostática ou a lesão tumoral. Ainda assim, apesar da técnica OrthoCT não permitir a distinção de tecidos moles com as densidades simuladas (quer com agente de contraste, quer sem agente) possibilita a identificação dos contornos das estruturas ósseas pélvicas, bem como do fantoma, mesmo com doses de radiação muito baixas (cerca de 2.4 mGy). Relativamente aos detectores, através da comparação das imagens formadas por ambos verifica-se que a posição do detector 1 é a mais adequada a este tipo de irradiação, uma vez que a imagem obtida permite uma melhor visualização da pélvis e da cabeça do fémur direito.

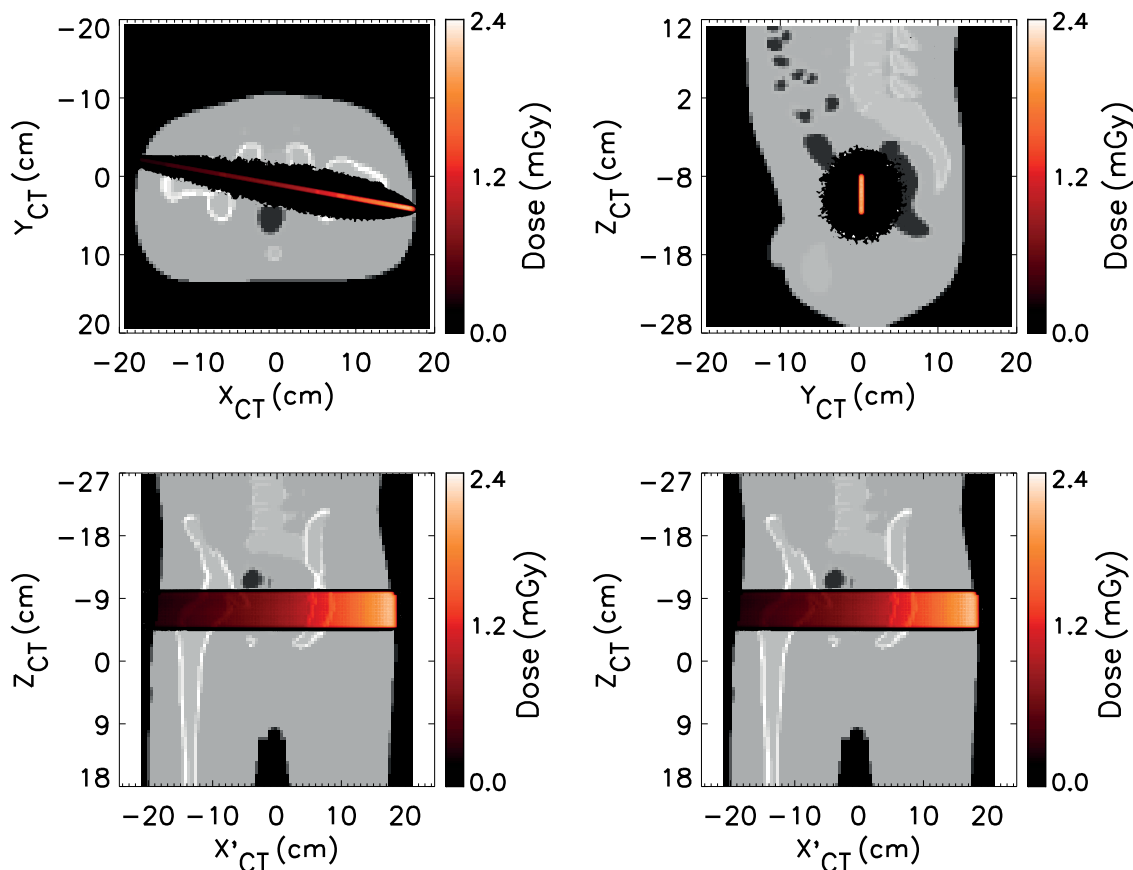


Figura 3.15: Distribuições de dose simuladas com e sem agente de contraste. **Em cima:** vistas axial (à esquerda) e sagital (à direita) da distribuição de dose simulada na irradiação da próstata sem agente de contraste incorporado. Devido à semelhança dos resultados, estas vistas de distribuição de dose para o cenário após incorporação do agente de contraste não serão apresentadas. **Em baixo:** distribuição de dose simulada ao longo do eixo  $X'_{CT}$  sem a presença do agente de contraste (à esquerda) e depois da incorporação do Ultravist 370, tanto na próstata como na lesão tumoral (à direita). O eixo  $X'_{CT}$  foi obtido por meio de um corte com uma inclinação de  $10^\circ$  em relação ao plano  $XY$  (plano coronal).

De salientar que o fémur esquerdo não é detectado devido ao facto de o feixe incidir segundo um ângulo de  $100^\circ$  não se tratando, por isso, de uma típica vista coronal mas sim de um plano inclinado. Apesar de o detector 2 ter registado um maior número de contagens máximas, o que *a priori* podia levar a prever a formação de uma imagem com maior qualidade comparativamente ao detector 1, tal não se verificou devido ao facto de a maior intensidade de contagens se ter registado apenas na região de entrada do feixe no fantoma. Como os fótons dispersos no doente e que atingiram o detector 2 tiveram de atravessar uma maior espessura de tecido e que nesta zona do fantoma se encontram maioritariamente estruturas ósseas (de maior densidade, logo que atenuam mais o feixe), a imagem OrthoCT final não apresentou a resolução inicialmente esperada para a zona mais distal.

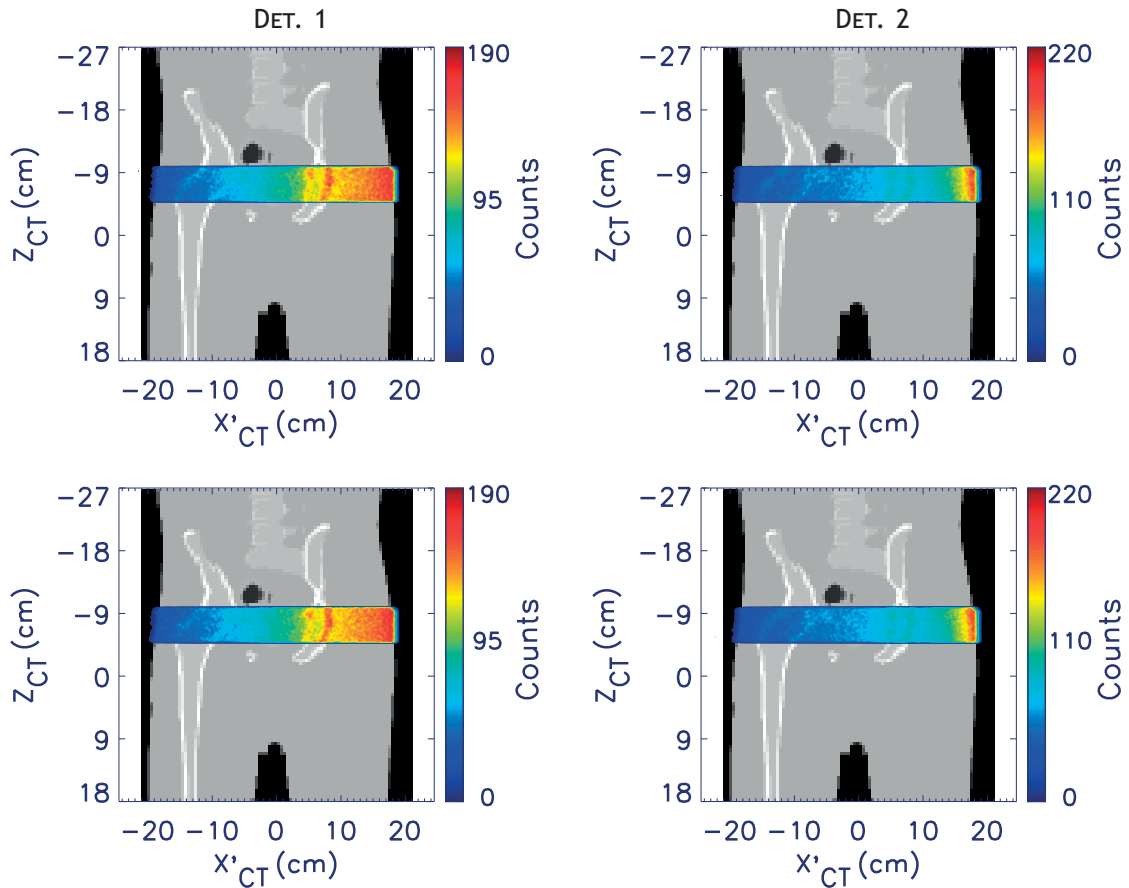


Figura 3.16: Distribuição de contagens obtidas por ambos os detectores, antes e após a introdução do agente de contraste. **Em cima:** imagens OrthoCT obtidas antes da incorporação do agente de contraste Ultravist 370, com o detector 1 (à esquerda) e com o detector 2 (à direita). **Em baixo:** imagens OrthoCT obtidas após a incorporação do agente de contraste na próstata e no tumor, com o detector 1 (à esquerda) e com o detector 2 (à direita). Como se pode verificar, apesar do detector 2 ter registado um maior número de contagens máximo, o detector 1 permite a formação de imagens OrthoCT nas quais são mais facilmente identificáveis as estruturas ósseas pélvicas. No entanto, em nenhum dos cenários foi possível identificar a próstata ou a lesão tumoral.

Uma vez que não foi possível a visualização do tecido tumoral tanto com a sua densidade inicial ( $PD = 1.031 \text{ g/cm}^3$ ), como com a densidade após a incorporação do iodo ( $PD = 1.036 \text{ g/cm}^3$ ), numa fase posterior deste estudo criou-se um fantoma cilíndrico de água no interior do qual foram introduzidos (em diferentes momentos), cilindros com densidades correspondentes a alguns tecidos presentes no fantoma NCAT. Este novo estudo teve como principal intuito o cálculo da variação da densidade mínima necessária à identificação/visualização dos diferentes tecidos em imagiologia por raios ortogonais, bem como o cálculo da quantidade de agente de contraste iodado que é necessário administrar ao doente para que tal seja possível.

### 3.5.2 Análise da capacidade da OrthoCT em discriminar diferentes variações de densidade

Uma vez que através dos resultados obtidos no estudo de simulação anterior não foi possível obter imagens OrthoCT nas quais a glândula prostática fosse visível, optou-se por realizar um novo estudo de simulação Monte Carlo no sentido de avaliar a capacidade da técnica em visualizar diferentes variações de densidade. Para isso foi criado um fantoma cilíndrico de água (diâmetro: 18 cm ; comprimento: 12 cm), com uma densidade física  $PD = 1.018 \text{ g/cm}^3$  no interior do qual se introduziu concentricamente uma outra estrutura cilíndrica de menores dimensões (diâmetro: 3 cm ; comprimento: 2 cm), tal como se pode observar na Figura 3.17. De entre as várias estruturas presentes no fantoma antropomórfico NCAT utilizado na investigação anterior, fez-se uma selecção de 10 tecidos com diferentes densidades, num intervalo  $1.027 \text{ g/cm}^3 \leq PD \leq 1.575 \text{ g/cm}^3$ . Foram então realizadas simulações individuais para cada um desses tecidos, segundo o conceito apresentado na Figura 3.17. Os tecidos escolhidos para este estudo foram o osso compacto, a vértebra, o osso trabecular denso, osso trabecular, a cartilagem, o fígado, o tumor com e sem contraste e a próstata igualmente com e sem contraste, cujas estequiometria e densidade se encontram descritas na Tabela 3.5. Neste estudo utilizou-se apenas um detector perfeito de acordo com a Figura 3.17, tendo o colimador multifatias sido implementado matematicamente. Foram considerados como válidos apenas os fótons que atingiram o detector perfeito com um ângulo de aceitação  $\theta_z \leq 5^\circ$  e uma energia  $E_\gamma \geq 100 \text{ keV}$ . Para cada um dos estudos foi simulado um feixe de fótons com um espectro com energia máxima de 6 MeV (adaptado de [56]) e uma secção eficaz de  $5 \times 5 \text{ mm}^2$ , tendo sido o varrimento efectuado na direcção Y, abrangendo uma distância de 100 mm. Foram simulados 6 400 milhões de fótons para cada um dos cenários, o que corresponde a uma dose máxima na região de *build up* de 7.5 mGy.

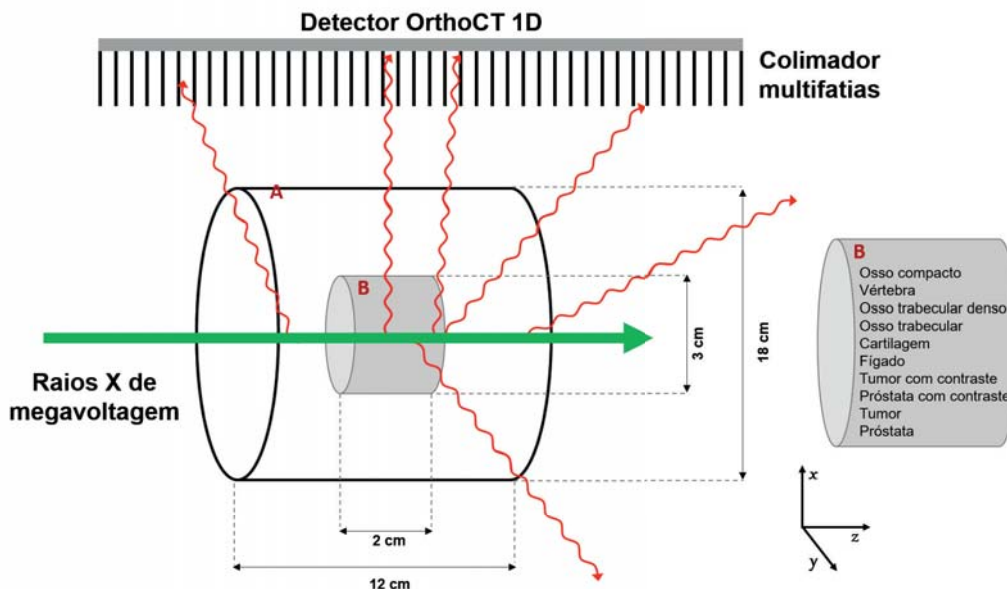


Figura 3.17: Esquema representativo do conceito aplicado em GEANT4 com o objectivo de encontrar o valor mínimo de densidade física passível de detecção em imagiologia por raios ortogonais. O cilindro A corresponde a um fantoma de água com densidade  $PD = 1.018 \text{ g/cm}^3$  enquanto o cilindro B, de menores dimensões, foi simulado com diferentes tipos de tecidos (dentro do intervalo de densidades  $1.027 \text{ g/cm}^3 \leq PD \leq 1.575 \text{ g/cm}^3$ ), mencionados no cilindro à direita. A este intervalo de densidades corresponde uma variação de densidades  $0.009 \text{ g/cm}^3 \leq \Delta PD \leq 0.557 \text{ g/cm}^3$ .

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

O cálculo das HU referentes a cada um dos tecidos simulados foi feito com base na equação 3.6 mencionada anteriormente. Os cálculos realizados para cada uma das estruturas são apresentados em seguida com exceção da próstata (HU=31) e do tumor (HU=36), as quais já foram calculadas na secção 3.4.

$$PD = 0.000648 HU + 1.006951, \text{ se } HU > 0$$

### 1. Osso compacto

$$1.575 = 0.000648 HU + 1.006951 \Leftrightarrow HU = \frac{1.575 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow HU = 876.6$$

### 2. Vértebra

$$1.420 = 0.000648 HU + 1.006951 \Leftrightarrow HU = \frac{1.420 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow HU = 637.4$$

### 3. Osso trabecular denso

$$1.300 = 0.000648 HU + 1.006951 \Leftrightarrow HU = \frac{1.300 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow HU = 452.2$$

### 4. Osso trabecular

$$1.159 = 0.000648 HU + 1.006951 \Leftrightarrow HU = \frac{1.159 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow HU = 234.6$$

### 5. Cartilagem

$$1.100 = 0.000648 HU + 1.006951 \Leftrightarrow HU = \frac{1.100 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow HU = 143.6$$

### 6. Fígado

$$1.071 = 0.000648 HU + 1.006951 \Leftrightarrow HU = \frac{1.071 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow HU = 98.8$$

### 7. Tumor com contraste

$$1.048 = 0.000648 HU + 1.006951 \Leftrightarrow HU = \frac{1.048 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow HU = 63.3$$

### 8. Próstata com contraste

$$1.036 = 0.000648 HU + 1.006951 \Leftrightarrow HU = \frac{1.036 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow HU = 44.8$$

Na Tabela 3.6 encontram-se sumarizados os valores de densidade referentes a cada uma das estruturas simuladas, as unidades de Hounsfield, a variação verificada entre a densidade de cada estrutura e o fantoma de água (em g/cm<sup>3</sup>), bem como os rácios de dose e contagens obtidos.

A forma de cálculo dos referidos rácios encontra-se esquematizada na Figura 3.18. Como se pode observar, para cada um dos cenários simulados, o rácio foi considerado como sendo a razão entre a média de contagens (ou dose) obtidas no cilindro B em relação à média de contagens (ou dose)

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Tabela 3.6: Características das estruturas implementadas no interior do fantoma cilíndrico de água, assim como o valor da variação de densidade registada entre cada um dos tecidos e o referido fantoma, o rácio de dose e o rácio de contagens obtidos por meio de simulação Monte Carlo.

Estrutura	PD (g/cm <sup>3</sup> )	$\Delta PD$ (g/cm <sup>3</sup> )*	Rácio de dose	Rácio de contagens	HU
Osso compacto	1.575	0.557	1.0983	1.2614	876.6
Vértebra	1.420	0.402	1.0794	1.1981	637.4
Osso trabecular denso	1.300	0.282	1.0550	1.1202	452.2
Osso trabecular	1.159	0.141	1.0396	1.0651	234.6
Cartilagem	1.100	0.082	1.0284	1.0259	143.6
Fígado	1.071	0.053	1.0156	1.0225	98.8
Tumor**	1.048	0.030	1.0143	1.0092	63.3
Próstata**	1.036	0.018	1.0133	1.0017	44.8
Tumor	1.031	0.013	1.0031	0.9877	36.0
Próstata	1.027	0.009	1.0088	0.9912	31.0

\*Diferença entre a densidade da estrutura e a densidade do fantoma de água ( $PD = 1.018 \text{ g/cm}^3$ ).

\*\*Após a incorporação do agente de contraste iodado.

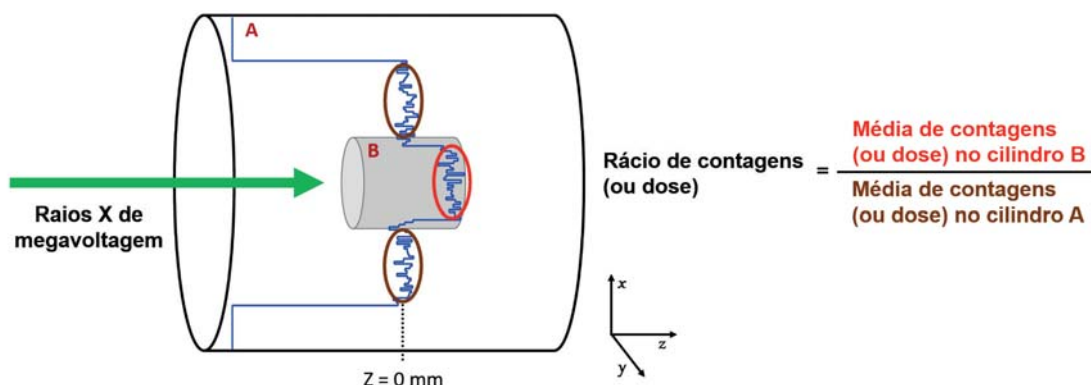


Figura 3.18: Esquema representativo do procedimento utilizado no cálculo dos rácios de contagens e dose, para os vários tipos de tecidos estudados. O rácio foi considerado como sendo a razão entre a média de contagens (ou dose) obtidas no cilindro B em relação à média de contagens (ou dose) registadas no cilindro A, na região atravessada pelo feixe, em torno de  $Z = 0 \text{ mm}$ .

registadas no cilindro A, na região atravessada pelo feixe. Importa ainda referir que os vários perfis foram obtidos transversalmente à direcção do feixe, em torno de  $Z = 0 \text{ mm}$  (plano que contém o centro dos cilindros). Todos estes cálculos foram realizados com recurso à ferramenta matemática MATLAB®.

No gráfico da Figura 3.19 é apresentada a relação entre a variação da densidade ( $\Delta PD$ ) e o rácio de contagens. Como se pode concluir através da análise do referido gráfico, as duas variáveis estudadas apresentam uma relação bem representada por um ajuste linear ( $R^2 = 0.9952$ ), ou seja, à medida que a variação da densidade aumenta, o número de contagens também aumenta, de acordo com a equação da recta:

$$y = 0.4942x + 0.9899. \quad (3.12)$$

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

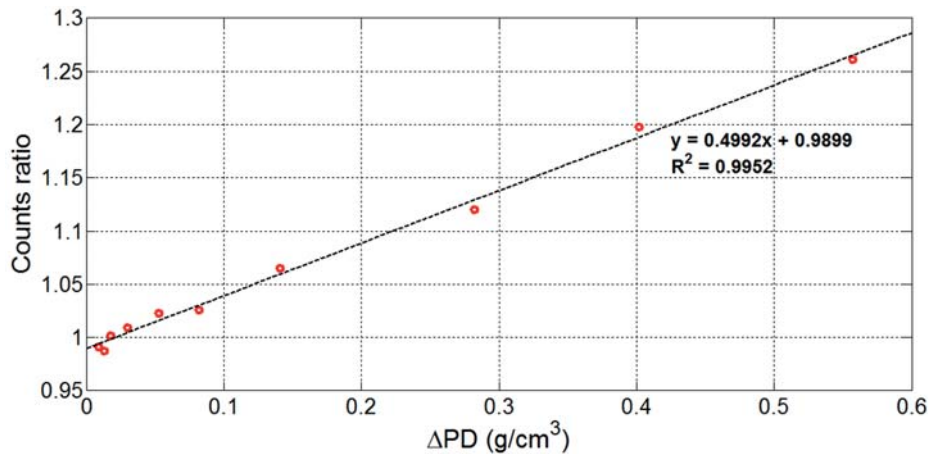


Figura 3.19: Gráfico ilustrativo da relação obtida entre a variação de densidade ( $\Delta PD$ ) e o rácio de contagens, obtido por meio de simulação Monte Carlo.  $\Delta PD$  corresponde à diferença entre a densidade da estrutura simulada e a densidade do fantoma de água ( $PD = 1.018 \text{ g/cm}^3$ ). Como se pode observar, verifica-se a existência de uma relação aproximadamente linear entre as duas variáveis estudadas ( $R^2 = 0.9952$ ).

Na Figura 3.20 são apresentadas as distribuições de contagens obtidas com a técnica OrthoCT para três dos tecidos estudados: osso compacto (em cima), osso trabecular denso (ao centro) e próstata (em baixo). É também mostrado o respectivo perfil transversal à direcção do feixe. Este perfil, bem como o perfil de dose a seguir apresentado, foi calculado como sendo o perfil médio obtido em torno de  $Z=0 \text{ mm}$ , ou seja,  $-1 \leq Z \leq 1 \text{ mm}$ . Para esta análise foi escolhido o perfil transversal de modo a garantir uma intensidade homogénea das contagens e da energia do feixe (algo que não se verifica na direcção longitudinal, devido à diminuição exponencial da intensidade do feixe). Como se pode verificar, tanto no caso do osso compacto (com um rácio de contagens de aproximadamente 1.26), como do osso trabecular denso (rácio de contagens de aproximadamente 1.12) é possível distinguir ambas as estruturas morfológicas. Já no caso da próstata, tal não se verifica.

Analisando a Figura 3.21, correspondente às distribuições de dose simuladas em cada uma das estruturas aqui mencionadas, é possível constatar que uma potencial variação de dose induzida pela presença do tecido prostático (a qual corresponde um  $\Delta PD = 0.009 \text{ g/cm}^3$ ) também não é visível, tanto na imagem bidimensional (à esquerda), como no perfil transversal obtido em torno de  $Z=0 \text{ mm}$  (à direita). A incapacidade de visualizar a variação de dose no tecido prostático valida os resultados obtidos pela imagiologia OrthoCT para este cenário. Ainda assim, importa referir que no caso do osso compacto se verificou um rácio de dose e de contagens de aproximadamente 1.1 e 1.26, respectivamente, e que para o caso do osso trabecular denso se obtiveram rácios de aproximadamente 1.055 e 1.12. Tal permite concluir que pequenas variações de dose (na ordem dos 5%) são detectáveis em imagiologia OrthoCT para doses de alguns mGy. Como se comprova pelos resultados apresentados nas Figuras 3.19, 3.20 e 3.21, a técnica OrthoCT permite uma fácil identificação do osso trabecular denso ( $PD = 1.300 \text{ g/cm}^3$ ), o qual corresponde a uma variação de densidade e contagens de  $\Delta PD = 0.282 \text{ g/cm}^3$  e 12%, respectivamente.

A Figura 3.22 compara os perfis transversais de dose, de contagens e a distribuição bidimensional de contagens obtidas para o estudo de simulação realizado com o osso trabecular na sua configuração original e com a cartilagem, tecidos estes que, de entre os estudados, apresentam as densidades imediatamente inferiores.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

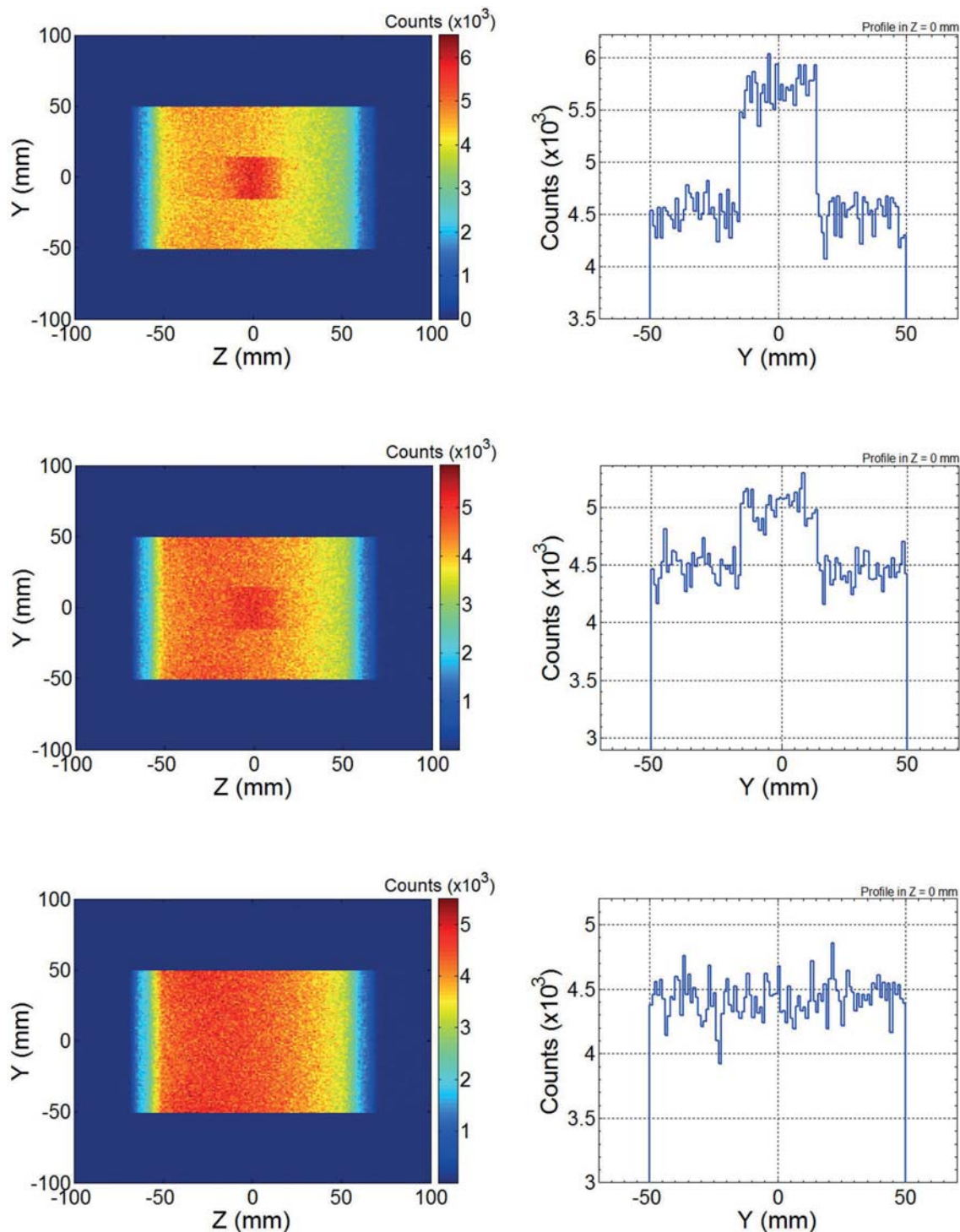


Figura 3.20: Distribuições bidimensionais de contagens obtidas com a técnica OrthoCT. **Em cima:** distribuição de contagens obtidas para o osso compacto com uma densidade  $PD = 1.575 \text{ g/cm}^3$ , i.e.  $\Delta PD = 0.557 \text{ g/cm}^3$  (à esquerda) e respectivo perfil transversal (à direita). **Ao centro:** distribuição de contagens obtidas para o osso trabecular denso com uma densidade  $PD = 1.300 \text{ g/cm}^3$ , i.e.  $\Delta PD = 0.282 \text{ g/cm}^3$  (à esquerda) e respectivo perfil transversal (à direita). **Em baixo:** distribuição de contagens obtidas para a próstata com uma densidade  $PD = 1.027 \text{ g/cm}^3$ , i.e.  $\Delta PD = 0.009 \text{ g/cm}^3$  (à esquerda) e respectivo perfil transversal (à direita). Os perfis transversais foram calculados como sendo o perfil médio obtido em torno de  $Z=0 \text{ mm}$ , ou seja,  $-1 \leq Z \leq 1 \text{ mm}$ . De salientar que não foi aplicada qualquer filtragem nas imagens e perfis apresentados.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

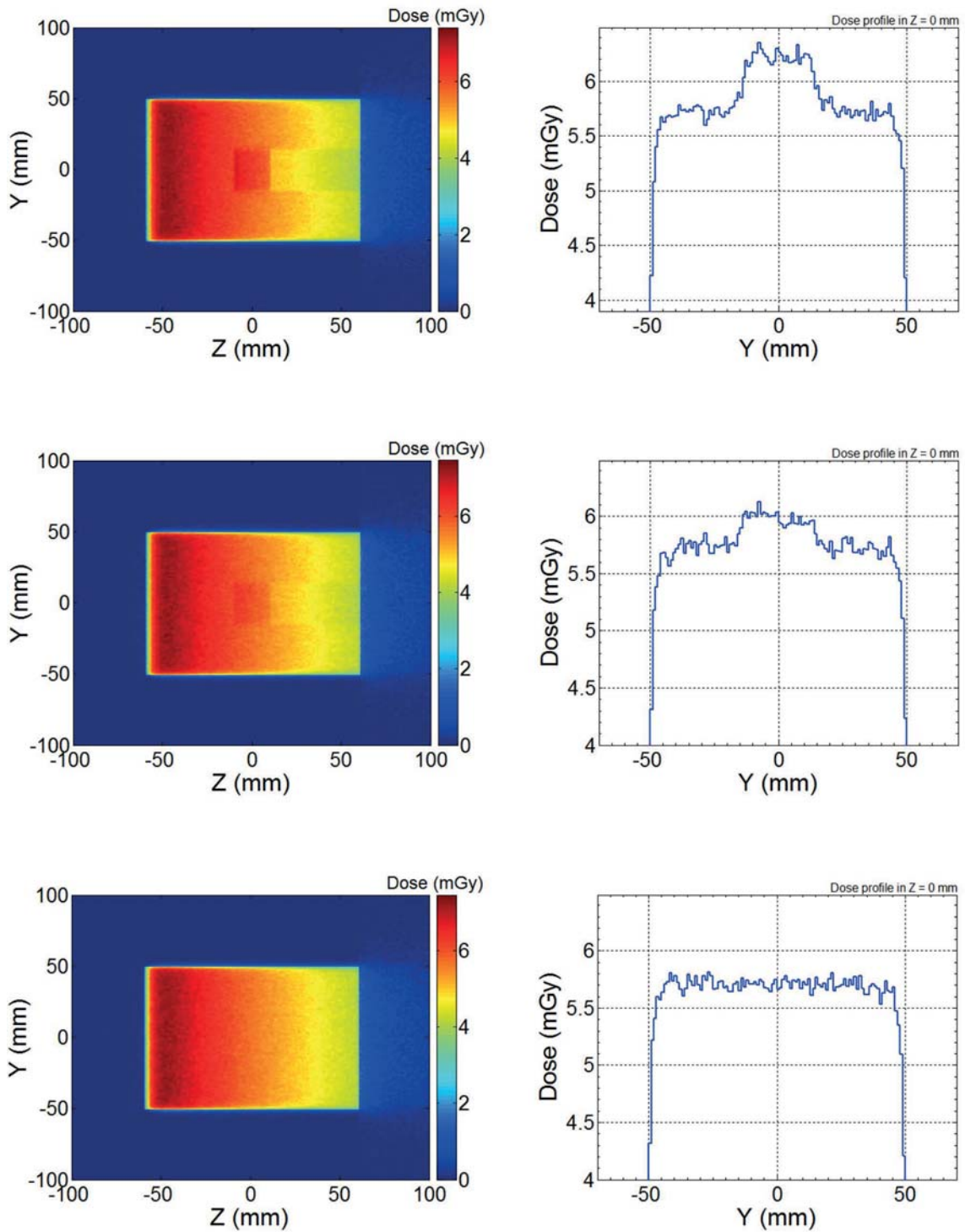


Figura 3.21: Distribuições de dose simuladas para a obtenção das imagens OrthoCT apresentadas na Figura 3.20. **Em cima:** distribuição de dose obtida para o osso compacto (à esquerda) e respectivo perfil transversal (à direita). **Ao centro:** Distribuição de dose simulada obtida para o osso trabecular denso (à esquerda) e respectivo perfil transversal (à direita). **Em baixo:** Distribuição de dose obtida para a próstata (à esquerda) e respectivo perfil transversal (à direita). Os perfis transversais de dose foram calculados como sendo o perfil médio obtido em torno de  $Z=0$  mm, ou seja,  $-1 \leq Z \leq 1$  mm.

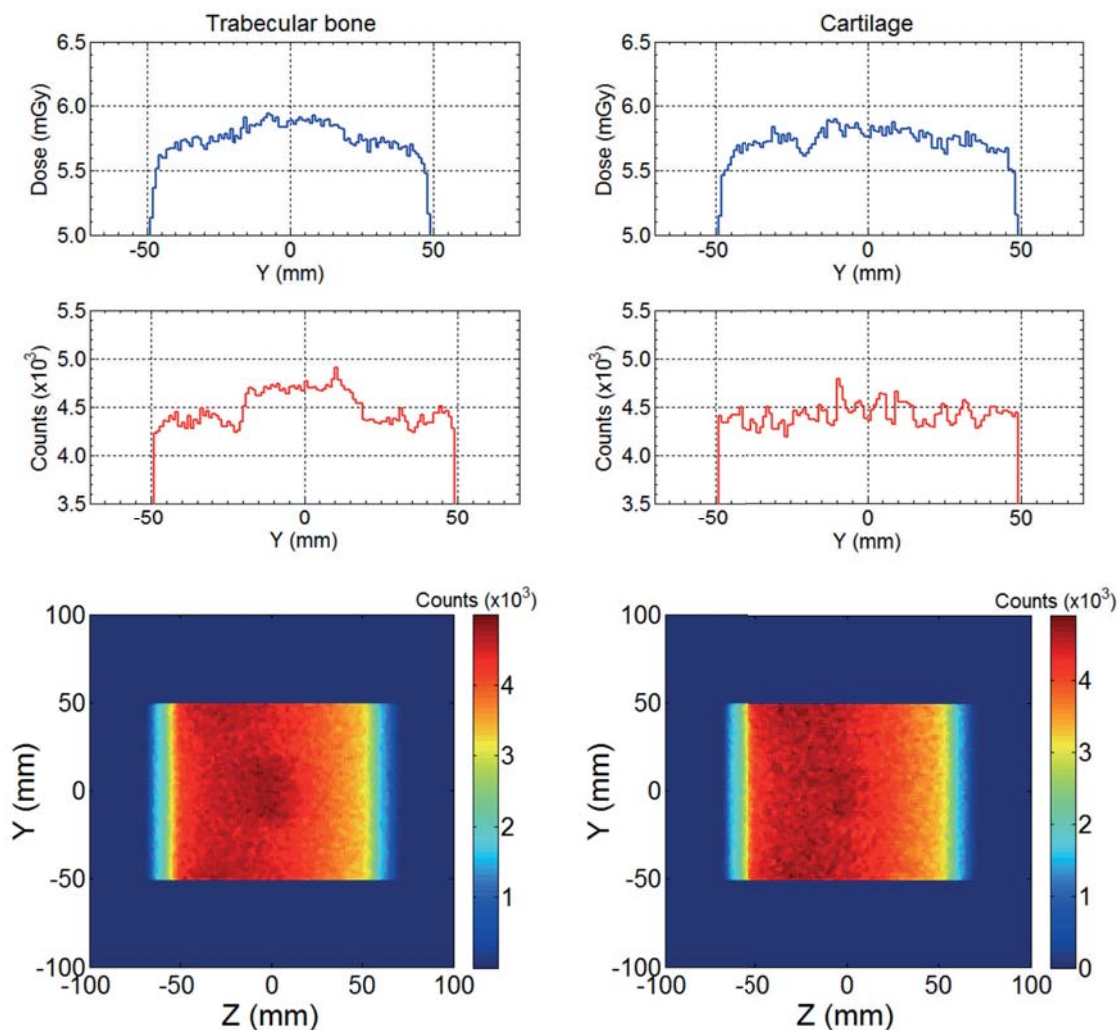


Figura 3.22: Comparação entre os perfis transversais de dose (em cima) e de contagens (ao centro) obtidos para o estudo de simulação realizado com o osso trabecular na sua configuração original ( $\Delta PD = 0.141 \text{ g/cm}^3$ , à esquerda) e com a cartilagem ( $\Delta PD = 0.082 \text{ g/cm}^3$ , à direita). Os perfis de contagens foram obtidos da seguinte forma: (1) foi aplicado um filtro da mediana com uma janela de 3 píxeis às distribuições de contagens bidimensionais, e (2) foi calculado o perfil médio obtido em torno de  $Z=0 \text{ mm}$  (i.e.,  $-1 \leq Z \leq 1 \text{ mm}$ ). Em baixo é possível observar as distribuições de contagens OrthoCT bidimensionais obtidas para ambos os tecidos, após ter sido aplicado o referido filtro da mediana.

Note-se que, neste caso foi aplicado um filtro da mediana nas imagens apresentadas. Assim, o perfis de contagens foram obtidos da seguinte forma: (1) foi aplicado um filtro da mediana com uma janela de 3 píxeis às distribuições de contagens bidimensionais, e (2) foi calculado o perfil médio obtido em torno de  $Z=0 \text{ mm}$  (i.e.,  $-1 \leq Z \leq 1 \text{ mm}$ ). Como se pode verificar no perfil de contagens referente ao osso trabecular, é claramente identificável uma variação na região do cilindro. Tal permite concluir que, caso seja efectuada alguma correcção de imagem (p. e. por meio de filtragem), variações de  $\Delta PD = 0.14 \text{ g/cm}^3$  também são identificadas. Note-se que a diferença no correspondente perfil transversal de dose não é tão evidente como o obtido no perfil de contagens o que evidencia, uma vez mais, a capacidade da técnica OrthoCT na detecção de pequenas variações de dose.

Já no que se refere ao perfil de contagens obtido para a cartilagem, apesar de ser visível uma pequena perturbação na região do cilindro definido como sendo cartilagem, tal oscilação não

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

permite concluir com um bom grau de confiança que ali exista efectivamente uma alteração de densidade, o que é evidenciado na imagem bidimensional de contagens (em baixo, à direita). Assim, estes resultados permitem concluir que mesmo que ocorra uma variação de densidade  $\Delta PD = 0.082 \text{ g/cm}^3$ , tal não é visível na imagem OrthoCT.

Na análise que se segue, optou-se por considerar o tecido com  $\Delta PD = 0.082 \text{ g/cm}^3$  (na verdade  $\Delta PD \simeq 0.1 \text{ g/cm}^3$ ), tendo-se efectuado os cálculos por defeito que conduzem à quantidade de iodo que é necessário administrar para obter esse  $\Delta PD$  (mesmo sendo esta insuficiente para gerar um perfil de contagens com variação detectável em OrthoCT).

- **Cálculo da quantidade mínima de Ultravist 370 necessária para induzir uma variação de densidade de  $0.1 \text{ g/cm}^3$**

De acordo com a equação 3.7, antes da administração do agente de contraste o tumor apresentava uma densidade  $PD_T = 1.031 \text{ g/cm}^3$ . Pelo que foi definido na subsecção 3.4.1 sabe-se que inicialmente o tumor apresentava uma massa  $m_T = 16.2 \text{ g}$  e um volume  $V_T = 15.7 \text{ cm}^3$ . Desta forma, considerando que um determinado tecido só é visível em OrthoCT caso apresente, no mínimo, um valor  $\Delta PD$  na ordem de  $0.1 \text{ g/cm}^3$  e transpondo estas conclusões para o estudo do contraste tumoral, então seria necessário que a lesão apresentasse pelo menos uma densidade  $PD_T = 1.131 \text{ g/cm}^3$  para que fosse possível a sua identificação em OrthoCT.

Recorrendo novamente à equação 3.4 e substituindo este novo valor de densidade, vem que:

$$m_{T'} = PD_{T'} \times V_T \Leftrightarrow m_{T'} = 1.131 \times 15.7 \Leftrightarrow m_{T'} = 17.76 \text{ g.}$$

Sabendo que  $m_{T'}$  corresponde à soma da massa inicial do tumor ( $m_T = 16.2 \text{ g}$ ) com a massa de iodo incorporada, vem que:

$$m_{T'} = m_T + m_I \Leftrightarrow 17.76 = 16.2 + m_I \Leftrightarrow m_I = 1.56 \text{ g,}$$

da qual se conclui que para que a lesão tumoral prostática implementada neste estudo seja potencialmente identificável em imagens OrthoCT, deverá incorporar pelo menos 1.56 g de iodo (considerando que nenhum dos tecidos circundantes - incluindo o tecido normal da próstata - não incorpora agente de contraste).

Através do estudo de simulação efectuado anteriormente, realizado com base em dados realistas, verificou-se que administrando uma dose padrão de 100 mL de agente de contraste Ultravist 370, o tumor incorpora cerca de 0.25 g de iodo. Desta forma, pode concluir-se que seria necessário injectar pelo menos 6.24 vezes mais agente de contraste iodado (ou seja, uma quantidade superior a 600 mL) no doente para que o tecido tumoral pudesse potencialmente ser visualizado em imagiologia por raios ortogonais.

Em termos de HU, e recorrendo à equação 3.6 vem que:

$$1.131 = 0.000648 \text{ HU} + 1.006951 \Leftrightarrow \text{HU} = \frac{1.131 - 1.006951}{0.000648} \Leftrightarrow \text{HU} \simeq 192.$$

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Ou seja, para que o tumor implementado seja visível nas imagens tipo-CT geradas por meio de imagiologia de raios ortogonais, deve apresentar no mínimo cerca de 192 HU, isto é, mais 156 HU do que aquilo que apresenta normalmente. Em comparação com os dados após a incorporação das 0.25 g de iodo, o tumor deve apresentar pelo menos mais 128.7 HU.

Tendo em conta os efeitos secundários resultantes da administração dos agentes de contraste já mencionados no início deste capítulo, é contra-indicada a administração de uma quantidade tão elevada de agente, inviabilizando por isso a possibilidade de conjugar imagiologia OrthoCT com contrastes iodados para imagiologia da região prostática.

## Capítulo 4

### Impacto dos marcadores fiduciais em OrthoCT

#### 4.1 Marcadores fiduciais

Os marcadores fiduciais são pequenos objectos radiopacos metálicos utilizados em tratamentos de radioterapia externa, com o intuito de tornar o alinhamento e o posicionamento do doente o mais preciso possível [87, 88]. Apesar de hoje em dia já serem utilizados em diversas técnicas imagiológicas [89], os marcadores fiduciais foram originalmente desenvolvidos com o objectivo de contornar o problema associado à difícil visualização dos tecidos moles nas imagens obtidas por meio de filmes convencionais. De facto, começou a verificar-se que as estruturas anatómicas constituídas por tecido mole localizadas em regiões sujeitas a muita movimentação, eram mais facilmente visualizadas quando sementes radiopacas ou pequenas estruturas metálicas eram implementadas no seu interior ou na sua periferia [90]. Actualmente, apesar dos marcadores fiduciais já começarem a ser aplicados em patologias do tracto gastrointestinal [91, 92, 93] e do pulmão [93], a maioria das investigações inerentes ao estudo da sua aplicabilidade relacionam-se com o cancro na próstata. Dado que a glândula prostática se localiza numa zona muito susceptível a movimentações induzidas pelas variações volumétricas da bexiga e do recto, os marcadores fiduciais são actualmente uma das técnicas de verificação mais utilizadas nos centros clínicos, uma vez que permitem um alinhamento mais preciso do doente em comparação com as estruturas ósseas. Por norma são introduzidos três ou mais marcadores de ouro na próstata por meio de agulhas cuja implantação é guiada por ultrassonografia transrectal alguns dias antes de o doente realizar a CT de planeamento, de forma a ser possível reduzir o edema e a inflamação resultantes do procedimento invasivo. A posição destas pequenas estruturas metálicas é então utilizada posteriormente como guia no alinhamento diário do doente [94]. Apesar de normalmente na próstata serem implantados três marcadores de ouro, existem autores que defendem a introdução de um maior número de sementes uma vez que, basta uma delas ficar mal posicionada (e.g. fora da glândula ou dentro da bexiga ou da uretra) e o doente terá de ser novamente sujeito ao procedimento transrectal, o que se torna bastante desconfortável e poderá agravar o edema e/ou causar hemorragias. No sentido de evitar esta situação, os marcadores fiduciais já se encontram disponíveis em pares no sentido de poderem ser inseridos através de uma única agulha ao invés de três ou quatro agulhas individuais.

Kudchadker *et al.* [94] realizaram um estudo com o objectivo de avaliar o impacto do número e da localização dos marcadores fiduciais na precisão diária do alinhamento da próstata, tendo concluído que a utilização de três marcadores é a opção mais viável, dado que obtiveram imagens coincidentes ao nível do alvo (dentro de um limite de 3 mm) em 93% das vezes. Os marcadores fiduciais mais utilizados na prática clínica são constituídos por ouro ( $Z=79$  e  $\rho = 19.3 \text{ g/cm}^3$ ), normalmente com 3 mm de comprimento e 1.2 mm de diâmetro e possuem uma geometria cilíndrica e uma textura serrilhada no sentido de evitar a sua movimentação e deslocação para outras zonas. Em termos de posicionamento, as sementes de ouro são colocadas em zonas distintas no sentido de garantir a sua posterior visualização nas imagens, optando-se pela introdução de um marcador na base da glândula, outro junto ao ápex e outro na região mais central [95], como é ilustrado na Figura 4.1.

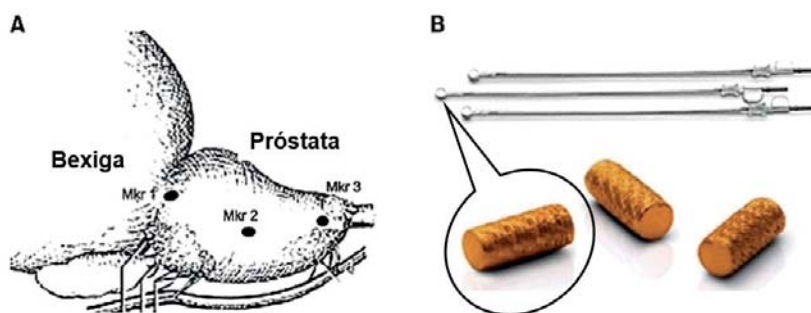


Figura 4.1: A - Representação esquemática da posição dos marcadores na glândula prostática: Mkr1 na base no lado direito, Mkr2 na região lateral esquerda e Mkr3 no ápex. Em B é possível visualizar os marcadores fiduciais, assim como as agulhas utilizadas na sua introdução.

Estudos demonstram que existem de facto desvios interfracção significativos tanto da próstata como das estruturas ósseas pélvicas. Contudo, estes movimentos são independentes um do outro não sendo, por isso, aconselhado o alinhamento da próstata de acordo com a posição dos ossos pélvicos. Já os marcadores fiduciais implementados no interior da próstata demonstram ser bastante estáveis em termos posicionais, o que poderá potenciar uma redução significativa ao nível das margens atribuídas na criação do PTV [96]. No entanto, tal como os outros sistemas de verificação do posicionamento mencionados ao longo do Capítulo 1, os marcadores fiduciais também apresentam algumas desvantagens e/ou possíveis complicações resultantes da sua utilização. Em termos dosimétricos, a presença das sementes de ouro no interior da próstata poderá conduzir a erros no cálculo da distribuição de dose, uma vez que [95]:

1. O coeficiente de atenuação mássico do ouro é muito superior aos dos tecidos moles, o que poderá resultar na formação de pontos quentes e frios na região de interface ouro/tecido normal;
2. As dimensões das sementes de ouro utilizadas na prática clínica têm cerca de 1 mm de diâmetro e 3 mm de comprimento (valores muito próximos aos da grelha de resolução utilizada no cálculo de dose dos sistemas de planeamento da RTE);
3. A elevada densidade mássica das sementes de ouro resulta na formação de artefactos nas imagens provenientes da CT de planeamento, o que irá aumentar as incertezas ao nível do cálculo da distribuição de dose.

No seu conjunto, estas incertezas influenciam os resultados obtidos nos histogramas de dose-volume utilizados nas estimativas da probabilidade de obter controlo do tumor (TCP) e da ocorrência de complicações nos tecidos saudáveis (NTCP) [95]. No sentido de ultrapassar estas incertezas e otimizar a utilização dos marcadores fiduciais, têm vindo a ser testados outros materiais (de mais baixa densidade), assim como outras formas de marcadores. A aplicação de marcadores fiduciais no estado líquido tem despertado bastante interesse na radioterapia, nomeadamente ao nível do tratamento do cancro na bexiga [97, 98, 99]). Até agora, a única substância utilizada em ambiente clínico designa-se por Lipiodol, tendo sido inicialmente desenvolvida para fins cirúrgicos. Dos resultados obtidos até ao momento, o Lipiodol demonstrou ser facilmente visível/identificável em imagens 2D obtidas por meio de raios X de quilovoltagem em doentes com cancro na bexiga [97, 100]. Contudo, de forma a reduzir os artefactos produzidos na imagens CT devido à presença deste elemento de elevada densidade, o volume de marcador introduzido tem de ser reduzido [97].

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Segundo a literatura, a boa visibilidade destes marcadores nas referidas imagens 2D de kV torna-os muito promissores em termos de IGRT dado que a sua localização se torna mais fácil e rápida, o que é muito vantajoso ao nível dos tratamentos de *gating* e de *tracking* tumoral em tempo real. As principais vantagens associadas à utilização de marcadores fiduciais líquidos incluem [101]:

- Implantação por meio de agulhas finas, sendo o volume injectado o estritamente necessário;
- A possibilidade de individualizar a opacidade em imagiologia 2D e 3D através da alteração do contraste ou do volume do marcador;
- O marcador ser biodegradável e passível de eliminação num curto período de tempo (alguns meses);
- Depois de injectado, o marcador solidifica (no prazo máximo de duas horas) tornando-se num estrutura 3D no interior do volume do qual se pretende obter imagens.

Como já foi referido anteriormente, apesar de actualmente serem maioritariamente aplicados marcadores fiduciais sólidos de ouro, têm vindo a ser testados outros tipos de materiais de mais baixa densidade no sentido de contornar o problema dos artefactos criados nas imagens CT. Alguns destes materiais são o aço inoxidável [87] que apresenta cerca de metade da densidade do ouro ( $\rho = 7.85 \text{ g/cm}^3$ ), o carbono e alguns polímeros [102].

Na Figura 4.2 é possível visualizar uma imagem 2D obtida por meio de raios X de quilovoltagem, de um doente com cancro na próstata sujeito a radioterapia externa com marcadores fiduciais de ouro. Neste tipo de procedimento os marcadores são inicialmente delineados pelo radioncologista, como qualquer uma das outras estruturas (e.g. órgãos de risco). Assim, a quando do tratamento a correcção dos desvios de posicionamento não é feita de acordo com as estruturas anatómicas ósseas, mas sim pela posição dos marcadores no sentido de contornar o problema das variações volumétricas induzidas pela bexiga e pelo recto e aumentar a precisão do tratamento. As imagens da Figura 4.2 permitem verificar que é possível detectar um desvio da próstata na direcção crânio-caudal, no entanto estas imagens 2D não permitem obter informação na direcção ântero-posterior. Por este motivo e apesar do acréscimo de dose não negligenciável, alguns hospitais/clínicas optam por imagiologia CBCT. Neste contexto, a OrthoCT permite potencialmente obter imagens 3D com muito baixa dose, conforme investigado nesta dissertação e discutido na próxima secção.

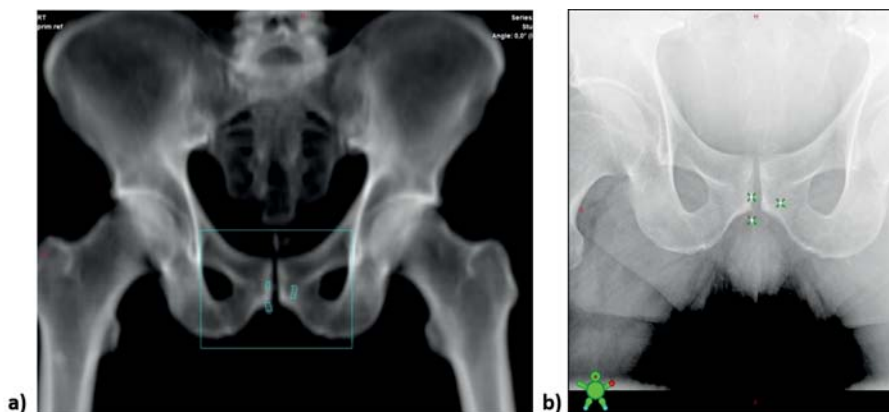


Figura 4.2: Vista ântero-posterior dos marcadores fiduciais numa DRR (a) e respectiva sobreposição com uma imagem portal de 2D de kV, adquirida antes da sessão de tratamento (b) [5].

## 4.2 Modelo de simulação dos marcadores fiduciais em GEANT4

Tal como no estudo apresentado no Capítulo 3, no sentido de avaliar o potencial dos marcadores fiduciais de ouro no sistema OrthoCT, foi feito um estudo de simulação Monte Carlo através da ferramenta GEANT4 (versão 9.3). Recorreu-se novamente ao fantoma antropomórfico NCAT, mas desta vez já com a lesão tumoral implementada no interior da glândula prostática (devidamente caracterizada na secção 3.4 do capítulo anterior).

Este estudo compreendeu três fases:

1. Simulação de um marcador fiducial de ouro com a dimensão de dois vóxeis contíguos, perfazendo uma dimensão total de  $4.68 \times 4.68 \times 9.36 \text{ mm}^3$ ;
2. Redução da dimensão  $X$  e  $Y$  dos vóxeis do fantoma para metade e consequente simulação de três marcadores fiduciais de ouro, cada um com a dimensão  $2.34 \times 2.34 \times 4.68 \text{ mm}^3$ ;
3. Simulação dos três marcadores fiduciais supramencionados, desviados  $4.68 \text{ mm}$  na direcção crânio-caudal em relação à sua posição inicial.

Mais uma vez, para cada uma das fases do estudo foi simulado um feixe de fótons com um espectro com energia máxima de  $6 \text{ MeV}$  (adaptado de [56]) e uma secção eficaz de  $5 \times 5 \text{ mm}^2$ , tendo sido o varrimento efectuado na direcção crânio-caudal e abrangido uma distância de  $50 \text{ mm}$  de forma a englobar toda a região prostática. O feixe de radiação incidiu segundo um ângulo de  $100^\circ$ , uma vez que se trata de uma das angulações relatada na literatura para tratamentos de radioterapia externa à próstata, segundo a técnica IMRT e com marcadores fiduciais implantados no interior da glândula [103]. Importa ainda referir que nesta fase as imagens OrthoCT foram obtidas por colimação matemática, através de discriminação em ângulo e energia. As dimensões iniciais dos vóxeis constituintes do fantoma antropomórfico encontram-se representadas na Figura 4.3.

Todos os procedimentos realizados, assim como os resultados obtidos através das simulações Monte Carlo serão sucintamente explicados e apresentados ao longo desta secção.

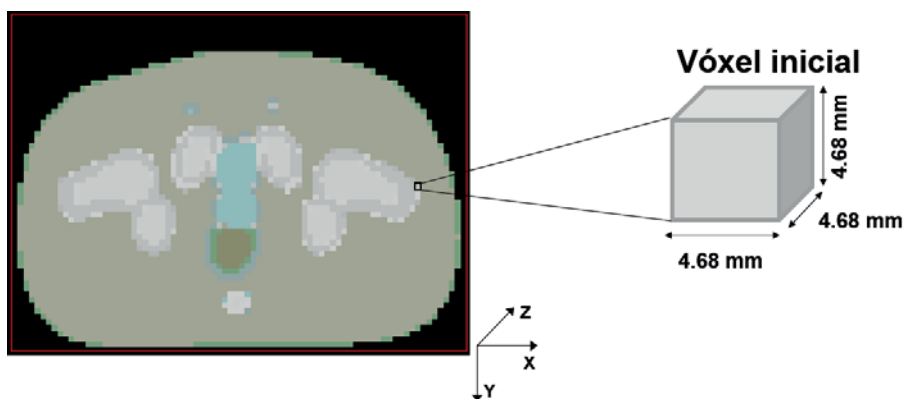


Figura 4.3: Dimensões originais dos vóxeis constituintes do fantoma antropomórfico NCAT, num corte axial da região pélvica.

#### 4.2.1 Estudo com um marcador fiducial de ouro

Como já foi referido, numa primeira fase simulou-se apenas a introdução de um marcador fiducial prostático de ouro, no sentido de avaliar a capacidade da OrthoCT na detecção deste tipo de material. O marcador introduzido apresentou a dimensão de dois vóxeis contíguos (para que não ficasse com um formato cúbico), de acordo com o esquema da Figura 4.4. Devido ao facto de na investigação apresentada no capítulo anterior relativa ao impacto dos agentes de contraste em OrthoCT se terem obtido melhores resultados com o detector 1, neste estudo foi introduzido apenas um detector perfeito na posição estabelecida para o referido detector, como se pode observar na figura apresentada em seguida.

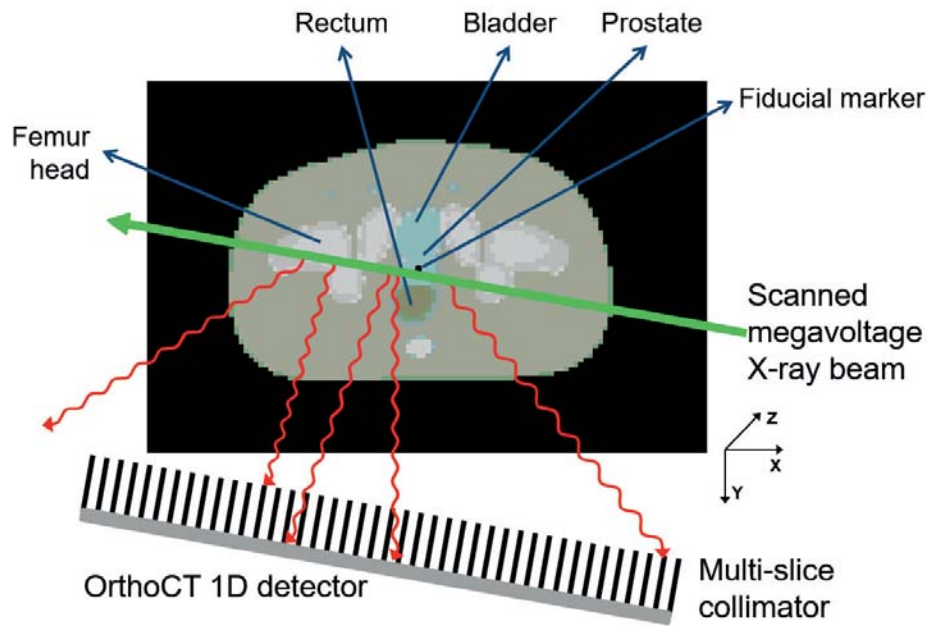


Figura 4.4: Esquemática da configuração implementada em GEANT4, no sentido de obter imagens OrthoCT da glândula prostática com um marcador fiducial de ouro implantado.

Esta simulação não contemplou as dimensões reais dos marcadores fiduciais mais utilizados na prática clínica (cilindros com 1.2 mm de diâmetro e 3.0 mm de comprimento), uma vez que o tamanho dos vóxeis iniciais do fantoma não o permitiu (cada vóxel apresenta uma dimensão de  $4.68 \times 4.68 \times 4.68 \text{ mm}^3$ ).

Nas Figuras 4.5 e 4.6 são apresentados os resultados obtidos na simulação da irradiação da próstata com um marcador fiducial de ouro introduzido. Nesta fase da investigação foram simulados aproximadamente 170 milhões de fótons, que corresponde a um máximo de dose de 0.4 mGy na região de *build up*. Como já foi referido, para a formação da imagem OrthoCT foi utilizada colimação matemática tendo sido considerados como válidos apenas os fótons que atingiram o detector perfeito com um ângulo de aceitação  $\theta_{X'_{CT}} \leq 1.5^\circ$  e uma energia  $E_\gamma \geq 200 \text{ keV}$ . De salientar que o eixo  $X'_{CT}$  foi obtido por meio de um corte com uma inclinação de  $10^\circ$  em relação ao plano  $XY$ , uma vez que o feixe incidiu segundo um ângulo de  $100^\circ$ . De modo a retirar algum ruído na imagem, foi aplicado um filtro da mediana com uma janela de 4 píxeis.

Como é possível verificar pela análise da Figura 4.5 onde são apresentadas as vistas sagital e axial da distribuição de dose simulada, a técnica OrthoCT permite obter imagens através da

irradiação de apenas uma pequena porção do fantoma, sendo esta região coincidente com o local da qual se pretende obter imagens (neste caso, a próstata). Esta propriedade assume-se como uma mais-valia ao nível da imagiologia aplicada à radioterapia externa com fótons, dado que permite restringir a região atingida pelo feixe incidente evitando-se, conseqüentemente, a exposição desnecessária dos tecidos saudáveis (ao contrário do que acontece, por exemplo, com a CBCT).

Já na Figura 4.6 é apresentada a imagem OrthoCT obtida para o estudo de simulação com um marcador fiducial de ouro. Como é possível observar, existe uma boa correlação visual entre a imagem OrthoCT, a distribuição de dose (imagem à esquerda), as estruturas do fantoma e o posicionamento do marcador fiducial (apesar da baixa estatística simulada), evidenciando-se as capacidades desta técnica imagiológica neste tipo de aplicação. No entanto, apesar da boa visualização do marcador, é notório o efeito de sombra gerado depois de o feixe atravessar o ouro. Este efeito é intensificado pelo facto de se ter simulado um marcador fiducial com uma espessura de 4.68 mm (imposta pelas dimensões do vóxel do fantoma).

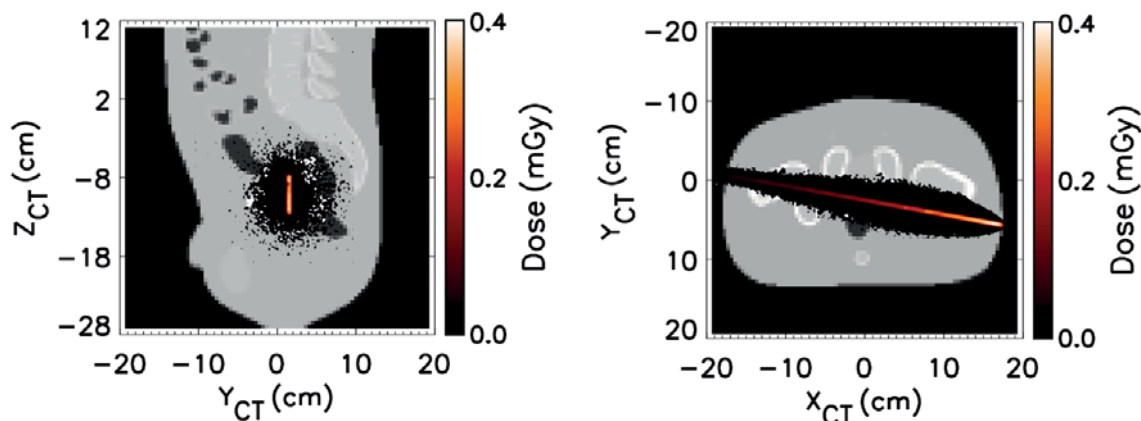


Figura 4.5: Vistas sagital (à esquerda) e axial (à direita) da distribuição de dose simulada na irradiação da próstata com um marcador fiducial de ouro ( $4.68 \times 4.68 \times 9.36 \text{ mm}^3$ ). Devido à semelhança dos resultados, as vistas das distribuições de dose simuladas nos restantes cenários não são apresentadas.

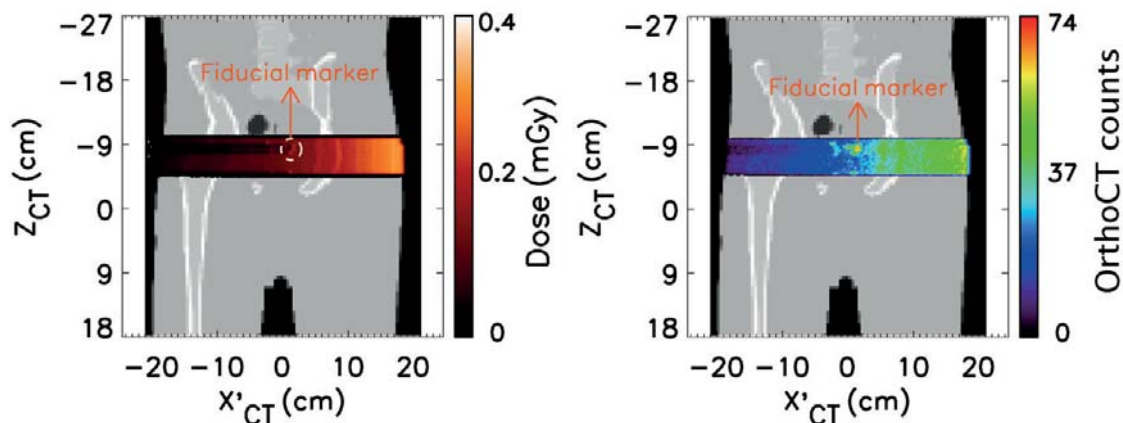


Figura 4.6: Distribuição de dose (à esquerda) e respectiva imagem OrthoCT (à direita) obtida para o marcador fiducial com  $4.68 \times 4.68 \times 9.36 \text{ mm}^3$ . Devido a estas dimensões, verifica-se um efeito de sombra significativo. De salientar que o eixo  $X'_{CT}$  foi obtido por meio de um corte com uma inclinação de  $10^\circ$  em relação ao plano  $XY$ , uma vez que o feixe incidiu segundo um ângulo de  $100^\circ$  (daí não ser visível, por exemplo, o fémur da perna esquerda do fantoma).

## 4.2.2 Estudo com três marcadores fiduciais de ouro

### 4.2.2.1 Marcadores fiduciais de ouro na posição original

No sentido de diminuir o efeito de sombra verificado na Figura 4.6 e de tornar a investigação o mais realista possível, numa segunda fase do estudo foi feita a manipulação do fantoma antropomórfico NCAT através da ferramenta MATLAB® da MathWorks, no sentido de reduzir as dimensões dos seus vóxeis (cf. Apêndice B). Assim, no lugar de cada fatia axial do fantoma (correspondente a uma matriz de  $128 \times 128$  píxeis) surgiu uma matriz com  $256 \times 256$  píxeis, ou seja, cada um dos píxeis foi subdividido em 4 conforme representado na Figura 4.7.

Em termos de Física da Imagem, sabe-se que aumento do número de píxeis ou vóxeis constituintes de uma imagem conduz ao aumento da sua resolução espacial. De facto, dois dos principais factores responsáveis pela qualidade das imagens tipo-CT são a resolução espacial e a resolução de contraste. Entende-se por resolução espacial a capacidade do sistema de imagem em registar como entidades distintas dois objectos à medida que ficam mais pequenos e mais próximos um do outro (ou seja, à medida que a frequência espacial aumenta). Já a resolução de contraste refere-se à capacidade de um sistema de imagem em registar de forma precisa, diferenças muito subtis ao nível do contraste (o que se relaciona com a variação das densidades dos diferentes tecidos e, conseqüentemente, com os valores das unidades de Hounsfield) [66].

Como já foi referido, um dos factores que influencia a resolução espacial da imagem é a dimensão da matriz de píxeis: ao aumentar-se o número de elementos que a constitui, a resolução espacial da imagem aumenta de forma proporcional. O fantoma NCAT é um volume voxelizado, o que implica que cada vóxel do fantoma seja considerado pelo GEANT4 como sendo um volume independente.

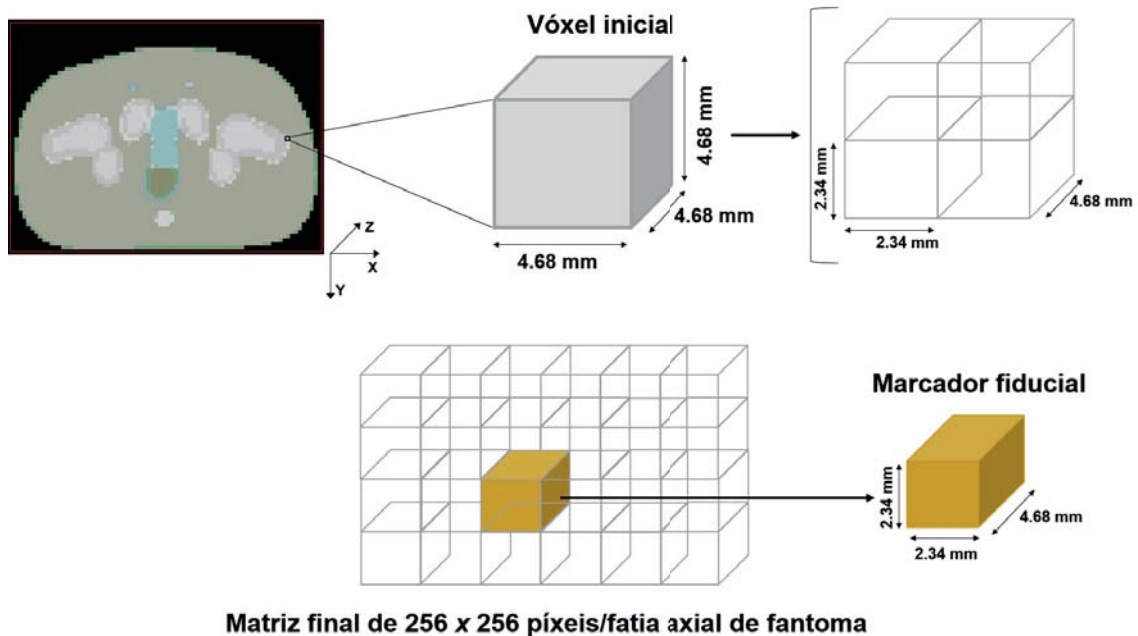


Figura 4.7: Representação esquemática do processo de divisão dos vóxeis do fantoma antropomórfico NCAT. Cada vóxel inicial apresentava uma dimensão  $4.68 \times 4.68 \times 4.68 \text{ mm}^3$ . No sentido de diminuir o tamanho de cada um deles, reduziu-se o seu comprimento nas direcções X e Y e manteve-se a espessura (direcção Z) de cada corte, o que resultou na formação de vóxeis com formato em paralelepípedo com dimensão  $2.34 \times 2.34 \times 4.68 \text{ mm}^3$ . Como se pode observar no esquema, no lugar de cada um dos vóxeis iniciais surgiram então 4 novos vóxeis mais pequenos, formando-se uma matriz final de  $256 \times 256$  píxeis/fatia axial do fantoma.

Assim, quanto maior for a dimensão do vóxel maior será o número de vóxeis contidos numa mesma região espacial, tornando o processo de simulação muito mais lento. De forma a atenuar este problema, a diminuição do tamanho dos vóxeis do fantoma foi feita apenas nas direcções X e Y, mantendo-se a espessura de cada fatia com 4.68 mm (dimensão original na direcção Z), como se pode observar na Figura 4.7. Com a diminuição do tamanho dos vóxeis, tornou-se então possível implementar no interior da próstata marcadores fiduciais de ouro com dimensões mais próximas das reais. Foram assim introduzidos três marcadores de  $2.34 \times 2.34 \times 4.68 \text{ mm}^3$  em posições distintas da glândula, no sentido de garantir a sua posterior visualização nas imagens OrthoCT. Note-se que neste caso foram simulados 720 milhões de fotões.

Na Figura 4.8 é possível observar a distribuição de dose simulada e a respectiva imagem OrthoCT obtida já com os três marcadores fiduciais implantados no interior da glândula prostática. Mais uma vez, as imagens foram obtidas através de colimação matemática, tendo sido considerados como válidos apenas os fotões que atingiram o detector perfeito com um ângulo de aceitação  $\theta_{X'_{CT}} \leq 1.5^\circ$  e uma energia  $E_\gamma \geq 200 \text{ keV}$ . De modo a retirar algum ruído na imagem, foi igualmente aplicado um filtro da mediana com uma janela de 4 píxeis. Apesar da dose máxima simulada na região de *build up* ser apenas de 1.6 mGy, verifica-se uma boa visualização da posição dos marcadores, assim como uma notória redução do efeito de sombra gerado na imagem depois do feixe atravessar o ouro. Esta redução já era esperada devido à diminuição da espessura dos marcadores fiduciais.

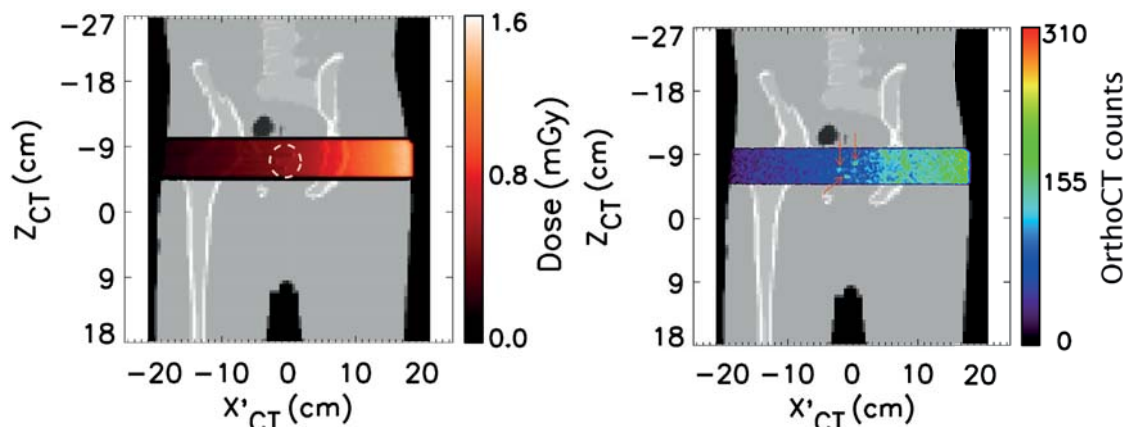


Figura 4.8: Distribuição de dose (à esquerda) e respectiva imagem OrthoCT (à direita) obtida na simulação dos três marcadores fiduciais de ouro, cada um com uma dimensão de  $2.34 \times 2.34 \times 4.68 \text{ mm}^3$ .

#### 4.2.2.2 Marcadores fiduciais de ouro desviados 4.68 mm na direcção crânio-caudal

No sentido de avaliar a capacidade da técnica OrthoCT na detecção de pequenos desvios induzidos na próstata pelas variações volumétricas nos órgãos adjacentes, realizou-se uma nova simulação com os marcadores fiduciais de ouro desviados 4.68 mm. Este desvio foi feito na direcção crânio-caudal de forma a mimicar um deslocamento da próstata devido, por exemplo, a variações no preenchimento da bexiga e/ou do recto.

Na Figura 4.9 é apresentada a distribuição de dose simulada com os marcadores fiduciais desviados, assim como a respectiva imagem OrthoCT obtida de acordo com os parâmetros de colimação

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

e filtragem já mencionados anteriormente. Note-se que neste caso foram simulados 432 milhões de fótons. Como se pode verificar através da análise visual da imagem, mais uma vez o posicionamento dos marcadores fiduciais é facilmente identificável com a técnica OrthoCT.

Na Figura 4.10 é feita uma comparação entre a imagem OrthoCT obtida com os marcadores fiduciais no posicionamento original e a imagem OrthoCT resultante da simulação dos marcadores desviados 4.68 mm em relação às coordenadas iniciais. Através da análise visual das imagens verifica-se que, apesar da baixa estatística simulada, este pequeno desvio é facilmente identificável por meio de imagiologia por raios ortogonais. Devido aos bons resultados obtidos com os marcadores fiduciais com  $2.34 \times 2.34 \times 4.68 \text{ mm}^3$  de tamanho, no sentido de aproximar ainda mais o estudo de simulação da prática clínica, voltou a manipular-se o fantoma de forma a reduzir a dimensão dos vóxeis para  $1.17 \times 1.17 \times 2.34 \text{ mm}^3$ .

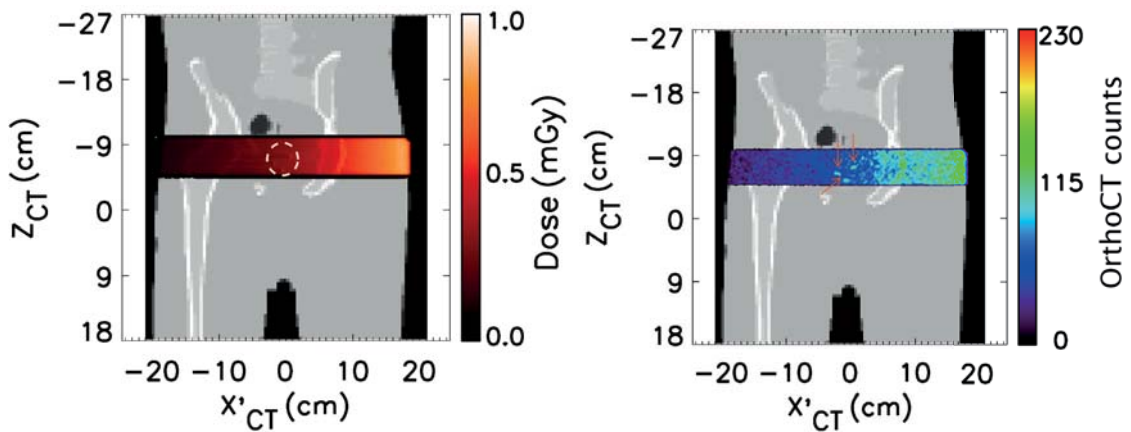


Figura 4.9: Distribuição de dose (à esquerda) e respectiva imagem OrthoCT (à direita) obtida na simulação dos três marcadores fiduciais de ouro (dimensão  $2.34 \times 2.34 \times 4.68 \text{ mm}^3$ ) desviados 4.68 mm na direcção crânio-caudal, relativamente à sua posição original.

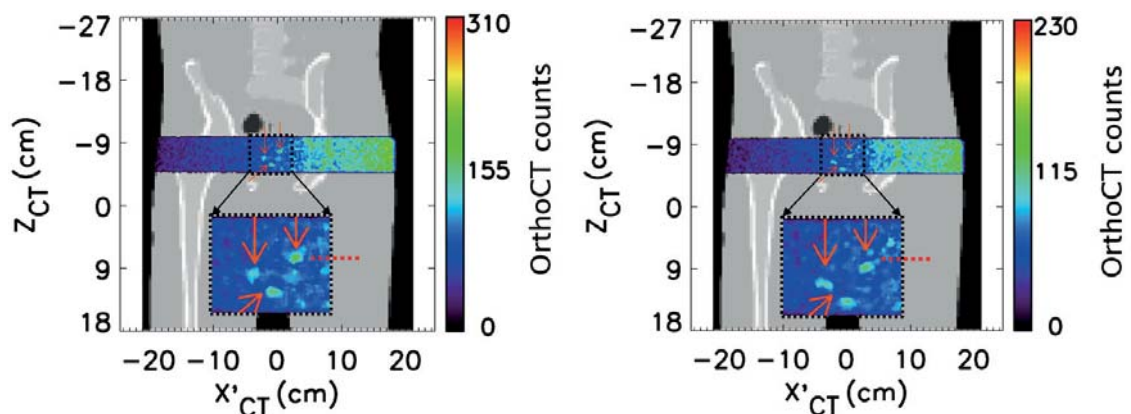


Figura 4.10: Comparação entre as imagens OrthoCT obtidas com os três marcadores fiduciais de ouro na sua posição original (à esquerda) e desviados 4.68 mm na direcção crânio-caudal (à direita). Como se pode observar pelas setas a vermelho, apesar da baixa estatística simulada este pequeno desvio é claramente detectado nestas imagens. Este deslocamento dos marcadores é um bom exemplo dos possíveis desvios que ocorrem nos tratamentos reais de RTE à próstata, resultantes das variações volumétricas do recto e/ou da bexiga.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Como se pode observar na Figura 4.11, cada píxel constituinte da matriz de cada fatia do fantoma foi dividido em 4 píxeis nas direcções  $X$  e  $Y$ , passando esta de uma dimensão (original) de  $128 \times 128$  píxeis para uma dimensão de  $512 \times 512$  píxeis. No que se refere à direcção  $Z$ , cada píxel (dos já  $512 \times 512$  píxeis obtidos) foi subdividido em dois forçando-se, desta forma, a redução da espessura de cada fatia do fantoma para metade. Por outras palavras, pode dizer-se que cada vóxel do fantoma original com dimensões  $4.68 \times 4.68 \times 4.68 \text{ mm}^3$  deu lugar a 32 vóxeis com  $1.17 \times 1.17 \times 2.34 \text{ mm}^3$ .

No entanto, como já foi referido anteriormente, o aumento do número de vóxeis que constitui o fantoma aumenta o tempo de computação necessário para a realização das simulações (cf. Apêndice C), de tal forma que aquando do término desta dissertação ainda não existiam resultam significativos para apresentação.

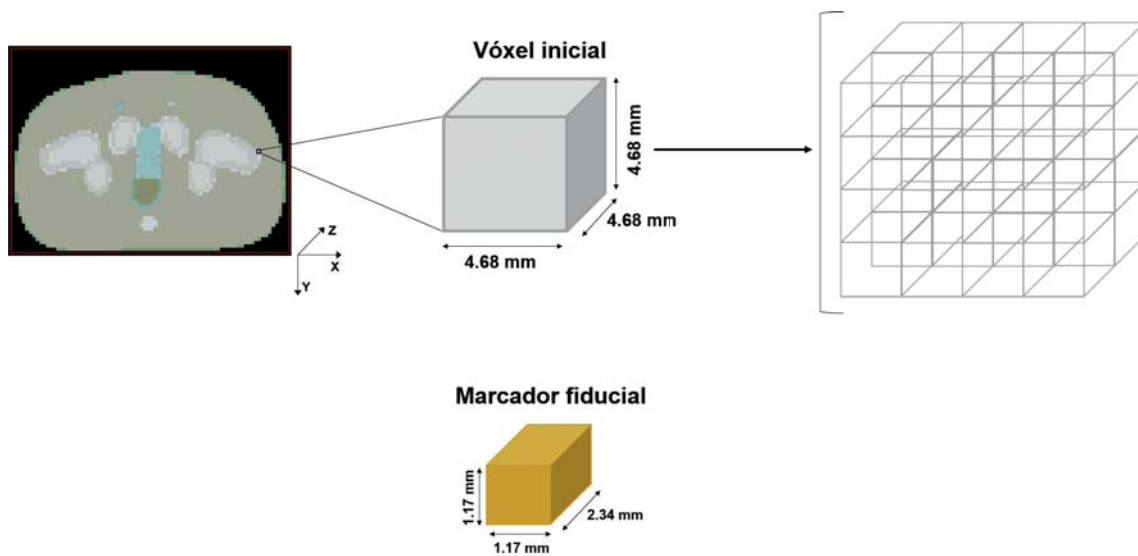


Figura 4.11: Representação esquemática da divisão dos vóxeis do fantoma, de modo a obter vóxeis com dimensão  $1.17 \times 1.17 \times 2.34 \text{ mm}^3$ . Para tal, cada um dos vóxeis iniciais do fantoma deu origem a 32 vóxeis.

## Capítulo 5

### Conclusão e trabalho futuro

A OrthoCT é uma técnica de imagiologia por raios ortogonais que tem vindo a ser investigada no LIP-Coimbra em colaboração com a Universidade de Coimbra, o IPO-Porto, o IPO-Coimbra e o Serviço de Radioterapia do CHUC. Este sistema imagiológico (desenvolvido com o intuito de auxiliar tratamentos de radioterapia externa de fotões) baseia-se na detecção da radiação que incide no doente e se dispersa na direcção perpendicular ao feixe de irradiação tendo já demonstrado, através de estudos de simulação Monte Carlo, poder vir a ser potencialmente útil em tratamentos de radioterapia externa aplicada a tumores pulmonares ou ao grupo de lesões tumorais localizadas na região da cabeça e do pescoço.

Na investigação realizada no âmbito desta dissertação, foi analisada a aplicabilidade desta técnica imagiológica ao nível dos tratamentos da região pélvica, nomeadamente de tumores na glândula prostática. Devido à difícil distinção/discriminação que as actuais técnicas de radioterapia guiada por imagem apresentam para os tecidos moles (causada pela semelhança entre os coeficientes de atenuação dos referidos tecidos), estudou-se a influência da administração de um agente de contraste iodado (Ultravist 370) na visualização tanto do tecido prostático saudável, como da lesão tumoral em imagens OrthoCT.

Tal como nos estudos de simulação levados a cabo para outras zonas anatómicas, também na região pélvica a técnica OrthoCT permitiu obter imagens da área pretendida através da irradiação de apenas uma pequena porção do fantoma. Esta propriedade assume-se como uma das principais vantagens da OrthoCT sobre os outros sistemas de imagiologia utilizados em radioterapia externa, uma vez que potencia a redução dos efeitos secundários que podem surgir nos tecidos saudáveis resultantes da administração de uma dose que, apesar de pequena, cumulativamente poderá conduzir a efeitos severos para o doente.

Este estudo de simulação foi realizado com recurso à ferramenta de simulação GEANT4, tendo-se inicialmente desenvolvido um modelo matemático - a partir de dados realistas presentes na literatura - no sentido de ser possível definir uma variação da estequiometria e densidade da próstata e do tecido tumoral, induzida pela presença do agente de contraste. Após a análise dos resultados obtidos, verificou-se que em nenhum dos cenários estudados foi possível identificar os referidos tecidos, pelo que se pode concluir que uma administração de 100 mL de Ultravist 370 não será suficiente para a identificação de tecidos moles em imagiologia OrthoCT. De facto, pelos cálculos realizados e correspondentes simulações verifica-se que, mesmo para uma situação em que a lesão tumoral prostática implementada esteja ligeiramente abaixo do limiar de detectabilidade com OrthoCT deve incorporar, pelo menos, 1.56 g de iodo (considerando que nenhum dos tecidos circundantes - incluindo o tecido normal da próstata - incorporaria agente de contraste). Sabendo que, com base nos dados realistas, após a administração de 100 mL do agente de contraste iodado Ultravist 370 o tumor incorpora cerca de 0.25 g de iodo, conclui-se que seria necessário injectar pelo menos 6.24 vezes mais agente de contraste (ou seja, uma quantidade superior a 600 mL) no doente para que o tecido tumoral pudesse potencialmente

ser visualizado em imagiologia por raios ortogonais. Tendo em conta os possíveis efeitos secundários resultantes da administração dos agentes de contraste artificiais, não é aconselhada a injeção de uma quantidade tão elevada de contraste, o que inviabiliza a possibilidade de conjugar imagiologia OrthoCT com contrastes iodados para o estudo da região prostática. Ainda assim, apesar da técnica OrthoCT não permitir a distinção de tecidos moles com as densidades simuladas (obtidas pelo modelo matemático) possibilita a nítida identificação dos contornos das estruturas ósseas pélvicas, bem como do fantoma, mesmo com doses de radiação muito baixas - na ordem dos 2.4 mGy.

Uma vez que os resultados obtidos no estudo do impacto dos agentes de contraste iodados em OrthoCT não se verificaram promissores ao nível da visualização da glândula prostática, realizou-se um novo estudo de simulação no sentido de avaliar a capacidade da imagiologia por raios ortogonais em detectar a presença de marcadores fiduciais de ouro (uma das principais técnicas de radioterapia guiada por imagem hoje em dia aplicadas no tratamento do cancro na próstata). Pelos estudos realizados até ao momento, verifica-se que a detecção/correção de possíveis desvios da glândula prostática utilizando como referência a posição dos marcadores de ouro é mais precisa do que a análise efectuada através da comparação entre a posição das estruturas ósseas pélvicas na altura da CT de planeamento e a quando da sessão de tratamento. Desta forma, começou por simular-se apenas um marcador fiducial com dimensões superiores às dos marcadores normalmente utilizados na prática clínica (1.2 mm de espessura e 3.0 mm de comprimento), uma vez que o tamanho dos vóxeis iniciais do fantoma antropomórfico NCAT não o permitiu (cada vóxel apresenta uma dimensão de  $4.68 \times 4.68 \times 4.68 \text{ mm}^3$ ). Para além desta limitação, a geometria dos marcadores simulados também teve de ser alterada dado que os vóxeis apresentam um formato cúbico não sendo, por isso, possível simular marcadores fiduciais cilíndricos (geometria real). Os resultados obtidos permitiram verificar a existência de uma boa correlação visual entre a imagem OrthoCT, a distribuição de dose, as estruturas do fantoma e o posicionamento do marcador fiducial. No entanto, gerou-se um intenso efeito de sombra na imagem depois de o feixe atravessar o ouro, efeito este induzido pela espessura do marcador fiducial simulado (4.68 mm). No sentido de reduzir o referido efeito de sombra, diminuiu-se o tamanho dos vóxeis de forma a ser possível implementar no interior da próstata marcadores fiduciais de ouro com dimensões mais próximas das reais (cf. Apêndice B). Assim, numa segunda fase implementaram-se três marcadores fiduciais em posições distintas da glândula (de acordo com o aplicado na prática clínica), cada um destes com uma dimensão  $2.34 \times 2.34 \times 4.68 \text{ mm}^3$ . Como já era esperado, após a manipulação do tamanho dos vóxeis constituintes do fantoma NCAT verificou-se uma significativa redução do efeito de sombra gerado na imagem após o feixe atravessar o ouro.

Como a principal limitação/preocupação inerente aos tratamentos de radioterapia externa aplicados aos tumores prostáticos advém das oscilações volumétricas induzidas na glândula prostática pelas variações no preenchimento do recto e da bexiga (órgãos adjacentes à próstata), induziu-se um desvio de 4.68 mm nos marcadores na direcção crânio-caudal de forma a mimicar um deslocamento da próstata e analisar a utilidade das imagens OrthoCT na detecção do referido deslocamento. Pela análise das imagens de simulação obtidas, concluiu-se que este pequeno desvio é facilmente identificável por meio de imagiologia por raios ortogonais. No entanto, a diminuição do tamanho dos vóxeis induz um aumento exponencial do tempo de computação necessário para a realização das simulações, devido ao facto do fantoma NCAT corresponder a um volume voxelizado. Assim, apesar de ainda durante o decorrer desta dissertação se tenha ma-

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

nipulado o fantoma de forma a ser possível introduzir marcadores fiduciais com uma dimensão  $1.17 \times 1.17 \times 2.34 \text{ mm}^3$  (muito próxima da realidade), não foi possível obter resultados devido ao período temporal necessário para simular apenas 1 mGy: 87 642 horas de computação (cf. Apêndice C).

Devido às limitações anteriormente referidas, encontra-se neste momento a ser construído um fantoma semelhante à região pélvica do fantoma NCAT, de modo a ser possível estudar a implementação de marcadores fiduciais com as dimensões mais utilizadas na prática clínica. O desenvolvimento do referido fantoma permitirá efectuar simulações mais rápidas (por não se tratar de um volume voxelizado), pelo que se poderá também efectuar estudos com marcadores fiduciais de outros tipos de materiais, como por exemplo, o aço inoxidável.



## Bibliografia

- [1] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Online]. Available: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) 1
- [2] RORENO. (2010) Registo Oncológico Regional do Norte - 2010. [Online]. Available: [http://www.roreno.com.pt/images/stories/pdfs/roreno\\_2010.pdf](http://www.roreno.com.pt/images/stories/pdfs/roreno_2010.pdf) 1, 45
- [3] H. Simões, M. C. Battaglia, M. Capela, M. C. Lopes, and P. Crespo, "Rotation-free computed tomography with orthogonal ray imaging: first millimetric experimental results," *2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*, pp. 3605-3612, 2012. 2, 41, 42, 52, 53
- [4] J. B. Jia, R. Houshyar, S. Vermac, E. Uchio, and C. Lall, "Prostate cancer on computed tomography: A direct comparison with multi-parametric magnetic resonance imaging and tissue pathology," *European Journal of Radiology*, vol. 85, pp. 261-267, 2016. 2
- [5] A. L. Lopes, "Estágio curricular em Radioterapia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto," 2013/2014, Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E.P.E. 2, 5, 28, 30, 32, 91
- [6] International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU report 83: Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)," *Journal of the ICRU*, vol. 10, no. 1, 2010. 5
- [7] P. Cherry and A. Duxbury, *Practical Radiotherapy - Physics and Equipment*, ser. 978-1-4051-8426-7. Wiley-Blackwell, 2009. 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 30
- [8] A. Barrett, J. Dobbs, S. Morris, and T. Roques, *Practical Radiotherapy Planning*, 4th ed. Taylor & Francis Group, 2009. 6, 19, 20, 36, 37, 38, 39
- [9] Jacob Van Dyk. (2011) Definitions of target volumes and organs at risk. [Online]. Available: <https://pt.scribd.com/document/113120477/06-Van-Dyk-Definition-of-Target-Volume-Organs-at-Risk> 7
- [10] M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, and C. Ebruli, *Basic Radiation Oncology*, ser. 978-3-642-11665-0. Springer, 2010. 9, 10, 35, 36
- [11] H. Cember and T. E. Johnson, *Introduction to health physics*, 4th ed. The McGraw-Hill Companies, 2009. 12
- [12] L. L. Gunderson and J. E. Tepper, *Clinical Radiation Oncology*, 3rd ed. Elsevier, 2012. 13, 36, 38
- [13] J. A. Purdy, "Current ICRU definitions of volumes: Limitations and future directions," *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 14, no. 1, pp. 27-40, 2004. 18, 19, 21, 37
- [14] P. Mayles, A. Nahum, and J. Rosenwald, *Handbook of radiotherapy physics - theory and practice*. Taylor & Francis Group, 2007. 22

- [15] D. Wolff, F. Stieler, F. Lorenz, Y. Abo-Madyan, S. Mai, C. Herskind, M. Polednik, V. Steil, F. Wenz, and F. Lohr, "Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 93, pp. 226-233, 2009. 22, 26
- [16] D. Palma, W. Verbakel, and S. Senan, "New developments in arc radiation therapy: a review," *Cancer treatments reviews*, vol. 36, pp. 393-399, 2010. 22
- [17] M. M. *In Silico* Trials In Radiotherapy. (2009-2016) Radiation oncology collaborative comparison. [Online]. Available: <http://www.mistir.info/ROCOCO> 23
- [18] D. Palma, E. Vollans, J. Kerry, S. Nakano, V. Moiseenko, R. Shaffer, M. Mckenzie, J. Morris, and K. Otto, "Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: Comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy," *International Journal Radiation Oncology: Biology and Physics*, vol. 72, no. 4, pp. 996-1001, 2008. 23, 38
- [19] T. D. L. F. Herman, E. Schnell, J. Young, K. Hildebrand, z. Algan, E. Syzek, T. Herman, and S. Ahmad, "Dosimetric comparison between imrt delivery modes: Step-and-shoot, sliding window, and volumetric modulated arc therapy – for whole pelvis radiation therapy of intermediate-to-high risk prostate adenocarcinoma," *Journal of Medical Physics*, vol. 38, no. 4, p. 165-172, 2013. 24
- [20] T. Mackie, "History of tomotherapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, p. R427-R453, 2006. 24
- [21] J. V. Dyk, T. Kron, G. Bauman, and J. J. Battista, "Tomotherapy: a "revolution" in radiation therapy," *Physics in Canada*, vol. 58, no. 2, pp. 79-86, 2002. 24, 25
- [22] K. Otto, "Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc," *Medical Physics*, vol. 35, no. 1, pp. 310-317, 2008. 24, 25, 26
- [23] I. T. News. (2016) Accuray announces 500th tomotherapy system installation. [Online]. Available: <http://www.itnonline.com/content/accuray-announces-500th-tomotherapy-system-installation> 25
- [24] M. Matuszak, D. Yang, I. Grills, and A. Martinez, "Clinical applications of volumetric modulated arc therapy," *Radiation Oncology*, vol. 77, pp. 608-616, 2010. 25
- [25] W. Verbakel, J. Cuijpers, D. Hoffmans, and M. Bieker, "Volumetric intensity-modulated arc therapy vs conventional IMRT in head and neck cancer: a comparative planning and dosimetric study," *Radiation Oncology*, vol. 74, pp. 252-259, 2009. 25
- [26] A. Clivio, A. Fogliata, A. Franzetti-Pellanda, G. Nicolini, and Vanetti, "Volumetric-modulated arc radiotherapy for carcinomas of the anal canal: a treatment planning comparison with fixed field IMRT," *Radiation Oncology*, vol. 92, pp. 118-124, 2009. 25
- [27] W. Hara, S. G. Soltys, and I. C. Gibbs, "Cyberknife robotic radiosurgery system for tumor treatment," *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 7, no. 11, pp. 1507-1515, 2007. 26, 27
- [28] C. A. Perez, E. C. Halperin, and L. W. P. Brady, *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 26

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

- [29] RSNA and ACR, "Stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic body radiotherapy (SBRT)," *RadiologyInfo.org*, pp. 1-8, 2015. 27
- [30] Accuray. (2016) Cyberknife - how is cyberknife unique? [Online]. Available: <http://www.cyberknife.com/cyberknife-overview/how-unique.aspx> 27
- [31] M.-B. Connected. (2016) Cyberknife diagram. [Online]. Available: <https://www.multicare.org/ckr-what-diagram/> 27
- [32] R. Thiyagarajan, S. N. Sinha, R. Ravichandran, K. Samuvel, G. Yadav, A. K. Sigamani, V. Subramani, and N. A. N. Raj, "Respiratory gated radiotherapy □ pre-treatment patient specific quality assurance," *Journal of Medical Physics*, vol. 41, pp. 65-70, 2016. 28, 29
- [33] G. Li, D. Citrin, K. Camphausen, B. Mueller, C. Burman, B. Mychalczak, R. W. Miller, and Y. Song, "Advances in 4D medical imaging and 4D radiation therapy," *Technology in Cancer Research and Treatment*, vol. 7, no. 1, pp. 67-81, 2008. 28
- [34] L. Dawson and D. Jaffray, "Advances in image-guided radiation therapy," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 8, pp. 938-946, 2007. 29, 30, 31
- [35] D. Verellen, M. De Ridder, and G. Storme, "A (short) history of image-guided radiotherapy," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 86, pp. 4-13, 2008. 31
- [36] A. L. Soares, "Avaliação da distribuição de dose no CTV-PTV através de imagem guiada em doentes com carcinoma da próstata," 2012, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa - Mestrado em Radioterapia. 31
- [37] W. van Elmpt, L. McDermott, S. Nijsten, M. Wendling, P. Lambin, and B. Mijnheer, "A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 88, no. 3, p. 289-309, 2008. 31
- [38] S. K. Nath, D. R. Simpson, B. S. Rose, and A. P. Sandhu, "Recent advances in image-guided radiotherapy for head and neck carcinoma," *Journal of Oncology*, vol. 2009, no. 752135, pp. 1-10, 2009. 31
- [39] M. van Herk, "Different styles of image-guided radiotherapy," *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 17, pp. 258-267, 2007. 31
- [40] L. Dawson and M. Sharpe, "Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations," *The Lancet Oncology*, vol. 7, pp. 848-858, 2006. 31
- [41] W. C. Scarfe and A. G. Farman, "What is cone-beam CT and how does it work?" *The dental clinics of North America*, vol. 52, pp. 707-730, 2008. 32
- [42] M. W. Kan, L. H. Leung, W. Wong, and N. Lam, "Radiation dose from cone beam computed tomography for image-guided radiation therapy," *International Journal of Radiation Oncology- Biology-Physics*, vol. 70, p. 272-279, 2008. 32
- [43] M. B. G. da Silva and E. F. Sant'Anna, "The evolution of cephalometric diagnosis in orthodontics," *Dental Press Journal of Orthodontics*, vol. 18, no. 3, pp. 63-71, 2013. 33
- [44] S. Rita's Medical Center. (2014) Linear accelerators. [Online]. Available: [http://www.ehealthconnection.com/regions/mercy\\_st\\_ritas/linear\\_accelerators.aspx](http://www.ehealthconnection.com/regions/mercy_st_ritas/linear_accelerators.aspx) 33

- [45] X. Allen Li, *Adaptive Radiation Therapy*, ser. Imaging in Medical Diagnosis and Therapy. Taylor & Francis Group. 32
- [46] C. A. Marchant. (2016) Midle East Hospital - the definitive guide to hospitals & healthcare in the middle east. [Online]. Available: [http://middleeasthospital.com/wp-content/uploads/2009/09/exactrac\\_xray\\_6d.jpg](http://middleeasthospital.com/wp-content/uploads/2009/09/exactrac_xray_6d.jpg) 34
- [47] V. M. Systems, “Novalis Tx image-guided radiosurgery linear accelerator,” 2008. 34
- [48] D. L. Schwartz and L. Dong, “Adaptive radiation therapy for head and neck cancer - can an old goal evolve into a new standard?” *Journal of Oncology*, vol. 2011, no. 690595, pp. 1-13, 2011. 35
- [49] C.-L. Tsai, J.-K. Wu, H.-L. Chao, Y.-C. Tsai, and J. C.-H. Cheng, “Treatment and dosimetric advantages between VMAT, IMRT, and helical tomotherapy in prostate cancer,” *Medical Dosimetry*, vol. 36, no. 3, pp. 264-271, 2011. 38
- [50] H. Simões, “Demonstração de um dispositivo de imagiologia por raios ortogonais para apoio à radioterapia externa de fotões,” 2014, Universidade de Coimbra, Projecto tese do doutoramento em Engenharia Biomédica. 41, 42, 43, 47, 48, 52, 53
- [51] H. Simões, M. Barros, and P. Crespo, “Monitoring tumor lung irradiation with OrthoCT (orthogonal ray imaging): a full system simulation study,” in *Proceedings of the 2016 IEEE Medical Imaging Conference - NSS/MIC, Strasbourg - France, M04A-12*, 2016. In press. 42, 45, 46, 47, 48, 49
- [52] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, and P. Arce, “Geant4: A simulation toolkit,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 506, pp. 250-303, 2003. 43, 68
- [53] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Dubois, and M. Asai, “Geant4: developments and applications,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, pp. 270-278, 2006. 43, 68
- [54] W. P. Segars, “Development of a new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom,” 2001, The University of North Caroline. 43, 45, 76
- [55] P. Crespo, J. Reis, M. Couceiro, A. Blanco, N. C. Ferreira, R. F. Marques, P. Martins, and P. Fonte, “Whole-body single-bed time-of-flight RPC-PET: Simulation of axial and planar sensitivities with NEMA and anthropomorphic phantoms,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 59, pp. 520-529, 2012. 43, 45, 76
- [56] F. Verhaegen and J. Seuntjens, “Monte Carlo modelling of external radiotherapy photons beams,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, no. 21, pp. R107-R164, 2003. 43, 76, 80, 92
- [57] H. Yoriyaz, “Método de Monte Carlo: princípios e aplicações em Física Médica,” *Revista Brasileira de Física Médica*, pp. 141-149, 2009. 43, 44
- [58] D. W. O. Rogers, “Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, p. R287-R301, 2006. 43, 44
- [59] C. Guimarães, “Monitoração individual externa: experimentos e simulações com o método de Monte Carlo,” 2005, Universidade de São Paulo - Instituto de Física. 44

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

- [60] V. P. Singh, M. Medhat, and N. Badiger, "Photon energy absorption coefficients for nuclear track detectors using GEANT4 Monte Carlo simulation," *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 106, pp. 83-87, 2015. 44
- [61] M. Barros, "Medida de dose em fantasmas submetidos a radiação de megavoltagem para imagiologia por raios ortogonais," 2016, Universidade de Coimbra, Tese de mestrado em Engenharia Biomédica. 44, 45
- [62] International Agency for Research on Cancer. (2016) GLOBOCAN2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Online]. Available: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) 45
- [63] J. Bissonnette, K. Franks, T. Purdie, D. Moseley, J. Sonke, D. Jaffray, L. Dawson, and A. Bezjak, "Quantifying interfraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography," *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*, vol. 75, no. 3, pp. 688-695, 2007. 46
- [64] H. Simões and P. Crespo, "Monitoring tumor head irradiation with OrthoCT (orthogonal ray imaging): a full system simulation study," in *Proceedings of the 2016 IEEE Medical Imaging Conference - NSS/MIC, Strasbourg - France, M10C-5*, 2016. In press. 49, 50, 51
- [65] H. Simões, M. Cunha, M. Pinto, J. Gonçalves, L. Sampaio, R. Ferreira, H. Saraiva, A. R. Barbeiro, M. Capela, B. Ferreira, P. Fonte, S. Ghithan, A. Plaza, M. C. Lopes, P. Martins, and P. Crespo, "Dose-free monitoring of radiotherapy treatments with scattered photons: First experimental results at a 6-MV linac," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 60, pp. 3110-3118, 2013. 52, 53
- [66] J. T. Bushberg, J. A. Seibert, E. M. Leidholdt Jr., and J. M. Boone, *The essential physics of medical imaging*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 55, 56, 57, 95
- [67] H. Lusic and M. W. Grinstaff, "X-ray computed tomography contrast agents," *NIH Public Access - Author Manuscript*, 2013. 56, 61, 62, 63, 64, 66
- [68] R. G. Grainger, "Intravascular contrast media-the past, the present and the future," *The British Journal of Radiology*, vol. 55, no. 649, pp. 1-18, 1982. 58
- [69] S. K. Morcos and H. S. Thomsen, "Adverse reactions to iodinated contrast media," *European Radiology*, vol. 11, no. 7, pp. 1267-75, 2001. 58, 67
- [70] 7Graus. (2009-2016) Dicionário Online de Português. [Online]. Available: <http://www.dicio.com.br/contraste/> 58
- [71] A. P. Santos, A. M. Gaivão, A. Tavares, and S. Ferreira, "Produtos de contraste iodados," *Acta Médica Portuguesa*, pp. 261-274, 2009. 58, 59, 67
- [72] Diário de Notícias. (2014) 1949 - Egas Moniz recebe Nobel. [Online]. Available: <http://150anos.dn.pt/2014/07/31/1949-egas-moniz-recebe-nobel/> 58
- [73] K. T. Bae, "Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches," *Radiology*, vol. 256, pp. 32-61, 2010. 59

- [74] R. Smithuis. Radiology assistant - CT contrast injection and protocols. [Online]. Available: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p52c04470dbd5c/ct-contrast-injection-and-protocols> 60
- [75] B. Hasegawa, *Physics of Medical X-Ray Imaging*, ser. 0944838235. Medical Physics Pub Corp, 1991. 60, 61
- [76] J. E. Rosen, S. Yoffe, A. Meerasa, and M. Verma, "Nanotechnology and diagnostic imaging: New advances in contrast agent technology," *Nanomedicine & Nanotechnology*, vol. 2, 2011. 62
- [77] S. Herman, "Computed tomography contrast enhancement principles and the use of high-concentration contrast media," *Computer Assisted Tomography*, vol. 28, p. Supplement 1, 2004. 64
- [78] L. E. Cole, R. D. Ross, J. Tilley, T. Vargo-Gogola, and R. K. Roeder, "Gold nanoparticles as contrast agents in X-ray imaging and computed tomography," *Nanomedicine*, 2015. 64, 65, 66
- [79] D. Kobayashi, O. Takahashi, T. Ueda, G. A. Deshpande, H. Arioka, and T. Fukui, "Risk factors fo adverse reactions from contrast agents for computed tomography," *BMC Medical Informatics & Decision Making*, 2013. 67
- [80] Bayer Pharma AG, "Folheto informativo: Bula Ultravist." Bayer Health Care. 67, 68
- [81] S. M. Oliveira, N. J. Teixeira, L. Fernandes, P. Teles, and P. Vaz, "Dosimetric effect of tissue heterogeneity for 125I prostate implants," *Reports of practical oncology and radiotherapy*, p. 392-398, 2014. 69, 71
- [82] M. J. Mathers, S. Roth, M. Klinkhammer-Schalke, and M. Gerken, "Patients with localised prostate cancer (t1 - t2) show improved overall long-term survival compared to the normal population," *Journal of Cancer*, vol. 2, pp. 76-80, 2011. 69
- [83] S. Lei, N. Piel, E. Oermann, V. Chen, and A. Ju, "Six-dimensional correction of intra-fractional prostate motion with cyberknife stereotactic body radiation therapy," *frontiers in oncology*, vol. 1, Article 48, 2011. 69
- [84] S. M. Oliveira, N. J. Teixeira, L. Fernandes, P. Teles, G. Vieira, and P. Vaz, "Tissue composition and density impact on the clinical parameters for 125I prostate implants dosimetry," *Physica Medica*, vol. 30, pp. 799-808, 2014. 70
- [85] E. Luczynska, P. Blecharz, S. Dyczek, A. Stelmach, G. Petralia, M. Bellomi, B. Jercezek-Fossa, and J. Jakubowicz, "Perfusion CT is a valuable diagnostic method for prostate cancer: a prospective study of 94 patients," *ecancermedicalscience*, vol. 8, 2014. 71
- [86] E. Amato, D. Lizio, N. Settineri, A. Di Pasquale, I. Salamone, and I. Pandolfo, "A method to evaluate the dose increase in CTwith iodinated contrast medium," *Medical Physics*, vol. 37, pp. 4249-4256, 2010. 72, 74
- [87] A. Pontoriero, E. Amato, G. Iatì, C. D. Renzis, and S. Pergolizzi, "Evaluation of the dose perturbation around gold and steel fiducial markers in a medical linac through Geant4 Monte Carlo simulation," *Journal of X-Ray Science and Technology*, vol. 23, pp. 135-140, 2015. 89, 91

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

- [88] O. N. Vassiliev, R. J. Kudchadker, D. A. Kuban, S. J. Frank, S. Choi, Q. Nguyen, and A. K. Lee, "Dosimetric impact of fiducial markers in patients undergoing photon beam radiation therapy," *Physica Medica*, vol. 28, pp. 240-244, 2011. 89
- [89] M. F. Chan, G. N. Cohen, and J. O. Deasy, "Qualitative evaluation of fiducial markers for radiotherapy imaging," *Technology in Cancer Research & Treatment*, pp. 1-7, 2014. 89
- [90] C. D. Fuller and T. J. Scarbrough, "Fiducial markers in image-guided radiotherapy of the prostate," *US Oncological Disease*, vol. Radiotherapy & Imaging, pp. 75-78, 2006. 89
- [91] G. Oldrini, H. Taste-George, S. Renard-Oldrini, A. Baumann, V. Marchesi, P. Trouflé, D. Peiffert, A. Didot-Moisei, B. Boyer, B. Grignon, and P. Henrot, "Quantification and comparison of visibility and image artifacts of a new liquid fiducial marker in a lung phantom for image-guided radiation therapy," *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 96, pp. 589-592, 2015. 89
- [92] H. Jarraya, C. Chalayer, E. Tresch, F. Bonodeau, T. Lacornerie, X. Mirabel, T. Boulanger, S. Taieb, A. Kramar, E. Lartigau, and L. Ceugnart, "Novel technique for hepatic fiducial marker placement for stereotatic body radiation therapy," *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*, vol. 90, no. 1, pp. 119-125, 2014. 89
- [93] N. Kothary, J. J. Heit, J. D. Louie, W. T. Kuo, B. W. Loo Jr, A. Koong, D. T. Chang, D. Hovsepian, D. Y. Sze, and L. V. Hofmann, "Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker implantation for image-guided radiation therapy," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 20, no. 2, pp. 235-239, 2009. 89
- [94] R. J. Kudchadker, A. K. Lee, Z. Yu, and J. Johnson, "Effectiveness of using fewer implanted fiducial markers for prostate target alignment," *International Journal Radiation Oncology: Biology and Physics*, vol. 74, pp. 1283-1289, 2009. 89
- [95] J. C. L. Chow and G. N. Grigorov, "Monte Carlo simulations of dose near a nonradioactive gold seed," *Medical Physics*, vol. 33, no. 12, pp. 4614-4621, 2006. 89, 90
- [96] J. M. Schallenkamp, M. G. Herman, J. J. Kruse, and T. M. Pisansky, "Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging," *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*, vol. 63, no. 3, pp. 800-811, 2005. 90
- [97] J. Sondergaard, K. O. Olsen, L. P. Muren, U. V. Elstrom, C. Grau, and M. Hoyer, "A study of image-guided radiotherapy of bladder cancer based on lipiodol injection in the bladder wall," *Acta Oncologica*, vol. 49, no. 7, pp. 1109-1115, 2010. 90
- [98] X. Chai, M. Herk, J. B. Kamer, P. Remeijer, A. Bex, A. Betgen, T. M. Reijke, M. C. Hulshof, F. J. Pos, and A. Bel, "Behavior of lipiodol markers during image guided radiotherapy of bladder cancer," *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*, vol. 77, no. 1, pp. 309-314, 2010. 90
- [99] G. J. Meijer, P. P. Toorn, M. Bal, D. Schuring, J. Weterings, and M. Wildt, "High precision bladder cancer irradiation by integrating a library planning procedure of 6 prospectively generated SIB IMRT plans with image guidance using lipiodol markers," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 105, no. 2, pp. 174-179, 2012. 90

- [100] P. Dudouet, D. Portalez, J. M. Lhez, B. Elman, J. M. Larroque, J. M. Bachaud, A. Redon, and J. F. Ribot, "Trans-rectal ultrasonography (TRUS) with lipiodol injection for localization of the prostatic apex before radiotherapy planning," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 61, no. 2, pp. 135-141, 2001. 90
- [101] J. S. Rydhög, R. I. Jølck, T. L. Andresen, and P. M. Rosenschöld, "Quantification and comparison of visibility and image artifacts of a new liquid fiducial marker in a lung phantom for image-guided radiation therapy," *Medical Physics*, vol. 42, no. 6, pp. 2818-2826, 2015. 91
- [102] L. L. Handsfield, N. J. Yue, J. Zhou, T. Chen, and S. Goyal, "Determination of optimal fiducial marker across image-guided radiation therapy (IGRT) modalities: visibility and artifact analysis of gold, carbon and polymer fiducial markers," *Journal of applied clinical medical physics*, vol. 13, no. 5, 2012. 91
- [103] A. Kotte, P. Hofman, J. Lagendijk, and M. V. Vulpen, "Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy: analysis of 427 patients with implanted fiducial markers," *International Journal Radiation Oncology: Biology and Physics*, vol. 69, p. 419-425, 2007. 92

## Apêndice A

### Imagens de tomografia computadorizada da região pélvica com e sem agente de contraste



Figura A.1: CT pélvica com contraste em que T=tumor, B=bexiga, R=recto, C= cateter pré-uretral. Já as setas indicam o ureter direito e esquerdo.

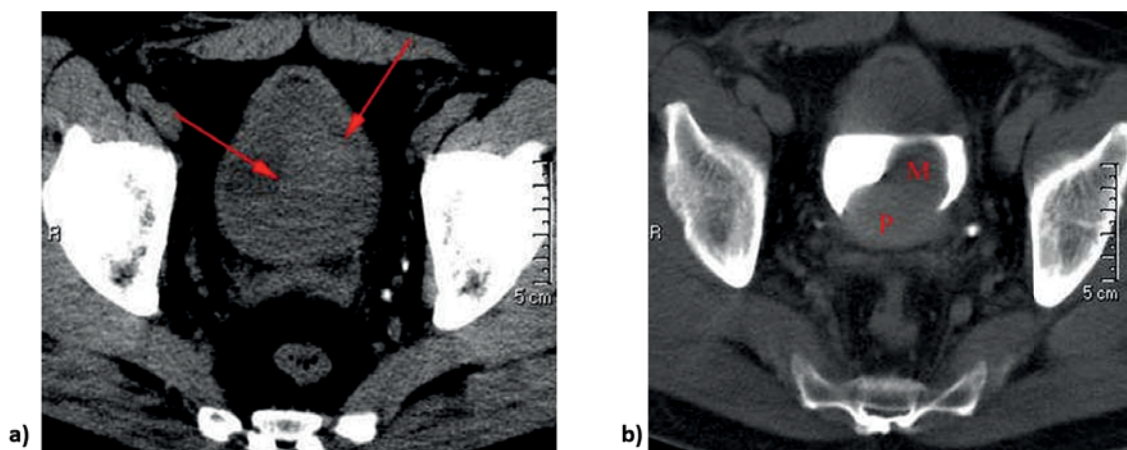


Figura A.2: Na imagem a) pode ver-se uma CT pélvica sem contraste, sendo notória a similaridade ao nível das densidades da lesão e do tecido saudável, enquanto na imagem b) o corte já apresenta contraste mas numa fase tardia, daí a visível acumulação de agente na bexiga. P=próstata e M= massa tumoral.



## Apêndice B

### Processo de subdivisão dos vóxeis originais do fantoma

-Código MATLAB® utilizado na subdivisão do tamanho do vóxel:

```

1
2 % Codigo desenvolvido em MATLAB usado para a subdivisao da fatia de
3 % fantoma em pixeis com metade tamanho; Para dividir o tamanho em 1/4,
4 % o procedimento e semelhante (e vai sendo descrito ao longo do codigo)
5
6 - close all; clear all;
7
8 - for inc = 195:241
9     % Cria uma variavel com o nome da fatia a abrir
10 -    filename = sprintf('NCATmod-slice%d.g4',inc);
11
12     % Abre e le a fatia de fantoma que se pretende manipular
13 -    fh = fopen(filename);
14
15 -    nRows = fread(fh,1,'short');
16 -    nCols = fread(fh,1,'short');
17 -    xPixSpace = fread(fh,1,'double');
18 -    yPixSpace = fread(fh,1,'double');
19 -    sliceThick = fread(fh,1,'double');
20 -    sliceLocat = fread(fh,1,'double');
21 -    compression = fread(fh,1,'short');
22
23     ParameterizationValues = fread(fh,Inf,'double');
24 -    fclose(fh); % Fatia lida e ficheiro correspondente fechado
25
26     % Manipula a imagem para aparecer do mesmo modo que no GEANT4
27 -    phantom2D = fliplr((reshape(ParameterizationValues,128,128)'));
28
29     % imagec(phantom2D); % Por questoes de visualizacao
30
31     % Cria um novo fantoma com o tamanho do pixel reduzido a metade;
32     % Para tal, onde esta um pixel, passam a estar 4 com o mesmo
33     % valor de intensidade; Cada fatia, que inicialmente tinha 128 x 128
34     % pixeis, passa a ter 256 x 256 pixeis
35 -    NewPhantom2D = imresize(phantom2D,2,'nearest');
36
37     % No caso de divisao em 4 (cada fatia passa a ter 512 x 512 pixeis):
38     % NewPhantom2D = imresize(phantom2D,4,'nearest');
39
40     % Posiciona o marcador fiducial na fatia correspondente
41 -    if inc==218
42 -        NewPhantom2D(130,122) = 1.99;
43 -    end
44

```

-Código MATLAB® utilizado na subdivisão do tamanho do voxel (continuação):

```

44
45     % Cria variaveis para guardar o novo ficheiro
46 -   newCols = 256;
47 -   newRows = 256;
48
49 -   newPixSpace = 2.34;
50 -   newSlice = 4.68;
51
52     % No caso de divisao em 4:
53     % newCols = 512;
54     % newRows = 512;
55     % newPixSpace = 1.17;
56     % newSlice = 2.34;
57     % sliceLocat1 = sliceLocat + 2.34;
58
59
60     % Cria uma variavel unidimensional para proceder a gravacao dos
61     % dados da fatia de fantoma
62 -   phantom1D = reshape((fliplr(NewPhantom2D))',65536,1);
63
64     % Cria uma variavel com o nome do ficheiro a guardar e abre-o para
65     % iniciar a gravacao dos novos dados correspondentes a cada fatia
66 -   filename = sprintf('NCATmark2-slice%d.g4',inc);
67
68     % filename = sprintf('NCATmark-slice%d-1.g4',inc); % No caso de
69                                                     % divisao em 4;
70
71 -   fh = fopen(filename,'w+');
72
73     % Grava os dados correspondentes a cada fatia num ficheiro
74 -   fwrite(fh,newRows,'short');
75 -   fwrite(fh,newCols,'short');
76 -   fwrite(fh,newPixSpace,'double');
77 -   fwrite(fh,newPixSpace,'double');
78 -   fwrite(fh,newSlice,'double');
79 -   fwrite(fh,sliceLocat,'double');
80 -   fwrite(fh,compression,'short');
81 -   fwrite(fh,phantom1D,'double');
82 -   fclose(fh); % Fecha o ficheiro.
83
84     % No caso de divisao em 4, seria gravado um segundo ficheiro com o
85     % nome ('NCATmark-slice%d-2.g4',inc), em tudo igual ao anterior,
86     % excepto na localizacao da fatia, em que e gravada a variavel
87     % sliceLocat1.
88 - end
89

```

## Apêndice C

### Cálculo do tempo de computação necessário para realizar simulações com o fantoma NCAT com diferentes tamanhos de voxel

Como foi referido no Capítulo 4, de modo a implementar marcadores fiduciais com dimensões mais próximas das utilizadas na prática clínica (cilindros com 1.2 mm de diâmetro e 3 mm de comprimento), procedeu-se à subdivisão do tamanho original dos voxéis do fantoma NCAT (inicialmente com dimensões  $4.68 \times 4.68 \times 4.68 \text{ mm}^3$ ). Contudo, como também já foi mencionado no referido capítulo, devido ao facto de o fantoma ser inicialmente construído como um volume voxelizado (o que implica que cada voxel seja considerado como um volume independente), a subdivisão do tamanho dos voxéis torna a simulação (ainda mais) lenta. Neste anexo é analisado o aumento do tempo de computação que resulta da diminuição do tamanho do voxel.

A simulação implementada neste estudo foi semelhante à utilizada no estudo com três marcadores fiduciais de ouro (secção 4.2.2) para os seguintes tamanhos de voxel:

1. Voxéis no seu tamanho original ( $4.68 \times 4.68 \times 4.68 \text{ mm}^3$ ), tendo sido utilizadas 47 fatias de fantoma, englobando uma região de 219.96 mm;
2. Píxeis por fatia de fantoma com metade do tamanho ( $2.34 \times 2.34 \text{ mm}^2$ ), com a espessura da fatia a manter-se igual à original, ou seja, cada voxel com dimensões  $2.34 \times 2.34 \times 4.28 \text{ mm}^3$  (mantendo-se o mesmo número de fatias);
3. Tamanho do píxel por fatia reduzido a 1/4 do tamanho original em cada uma das direcções (i.e.  $1.17 \times 1.17 \text{ mm}^2$ ), com a espessura da fatia reduzida a metade, ou seja, cada voxel passou a ter dimensões  $1.17 \times 1.17 \times 2.34 \text{ mm}^3$  (o dobro das fatias, mas cobrindo a mesma região do fantoma original). Estas dimensões de voxel já permitem implementar marcadores fiduciais com um tamanho mais próximo da realidade.

Cada simulação foi efectuada num processador Intel® Core™ i5-4460 CPU @ 3.20 GHz, com 4 cores, com o sistema operativo Linux, kernel 3.4.6-2.10-default da distribuição openSUSE 12.2.

Numa primeira fase, de modo a analisar a dependência entre o tempo e o número inicial de fotões, foi feita uma simulação para o tamanho de voxel original, tendo sido considerados os diferentes números de fotões iniciais descritos na Tabela C.1. Na mesma tabela encontram-se ainda representados os correspondentes tempos de computação (em horas). Na Figura C.1 é apresentado o correspondente gráfico.

Tabela C.1: Quantidade de fotões simulados e correspondente número de horas de computação gasto na simulação com o fantoma NCAT nas suas dimensões originais. Foi utilizada apenas uma CPU.

Número de fotões (milhões)	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.50	0.70	1.00
Tempo de computação (horas)	0.038	0.187	0.371	0.734	1.096	1.854	2.567	3.679

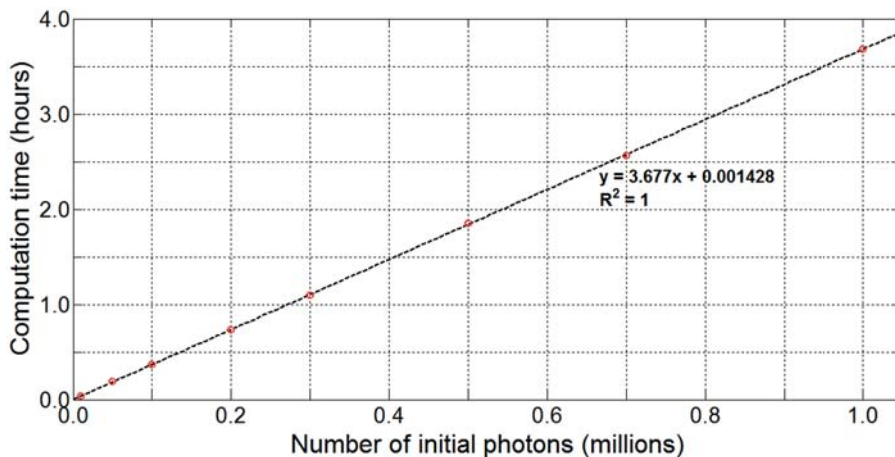


Figura C.1: Tempo de computação *versus* número de fótons inicial simulado para o fantoma NCAT com vóxeis de dimensões originais. Os dados são bem representados por um ajuste linear com as seguintes características:  $y = 3.677x + 0.001428$ ;  $R^2 = 1$ .

Como se pode verificar pelos resultados obtidos, o tempo de computação apresenta uma dependência linear com o número de fótons simulados sendo que, aumentando dez vezes o número de fótons o tempo aumenta igualmente 10 vezes (por exemplo, 10 mil fótons utilizaram cerca de 0.038 horas, tendo a simulação de 100 mil fótons gasto 0.371 horas; por outro lado, a simulação de 1 milhão de fótons consumiu 3.679 horas). Estes resultados permitem realizar uma boa aproximação do tempo necessário para a simulação de um elevado número de fótons, a partir da simulação de apenas alguns milhares de fótons.

De seguida, procedeu-se à simulação de 100 mil fótons para cada um dos fantasmas com vóxeis subdivididos (dimensões referidas anteriormente nos pontos 2. e 3.). Os tempos de computação obtidos para o píxel dividido para metade e para 1/4 foram 2.528 e 19.476 horas, respectivamente. A Tabela C.2 compara os tempos de computação necessários para a simulação dos fantasmas com os diferentes tamanhos de vóxel. Note-se que, de acordo com os resultados obtidos na secção 4.2.2, para obter uma distribuição de dose máxima de 1 mGy na região de *build up*, é necessário simular 450 milhões de fótons.

De acordo com os dados descritos na Tabela C.2, seriam necessárias 87 642 horas para simular 1 mGy de dose na região de *build up* para o fantoma com vóxeis de  $1.17 \times 1.17 \times 2.34 \text{ mm}^3$ , o que demonstrou ser impraticável durante o período de realização desta dissertação.

Tabela C.2: Comparação dos tempos de computação consumidos para cada um dos fantasmas estudados.

Tamanho do vóxel ( $\text{mm}^3$ )	4.68×4.68×4.68	2.34×2.34×4.68	1.17×1.17×2.34
Tempo gasto para 100 mil fótons (horas)	0.371	2.503	19.476
Rácio (em relação ao tamanho de vóxel original)	1.00	6.75	52.50
Tempo necessário para simular 1 mGy* (horas)	1 670	11 264	87 642

\*De acordo com os resultados obtidos na secção 4.2.2, foi estimado que seria necessário simular 450 milhões de fótons de modo a obter uma distribuição de dose de 1 mGy na região de *build up*.

## Glossário

Anafilaxia	Reacção de hipersensibilidade imediata sistémica, induzida pela libertação de mediadores inflamatórios a partir de mastócitos e basófilos, mediada pela imunoglobulina E (IgE).
Câmara de ionização tipo faces-paralelas	Câmaras utilizadas em meios onde a variação da quantidade de radiação é grande em profundidades muito pequenas. Consistem em duas placas paralelas cuja distância entre si não varia e é reduzida (aproximadamente 2 mm), sendo um campo eléctrico elevado aplicado entre as referidas placas.
Curvas de isodose	Linhas que definem no espaço os pontos sujeitos à mesma dose de radiação.
<i>Dose painting by numbers</i>	Técnica através da qual são dadas elevadas doses em determinadas áreas de interesse clínico, sem prejuízo acrescido para os tecidos adjacentes.
<i>Focal spot</i>	Área do alvo onde colidem os electrões. Quando menor for a sua dimensão, maior será a resolução da imagem produzida pelo tubo.
Fluência	Conceito físico utilizado para descrever a taxa de eventos depositada num meio, integrada no tempo.
Hiperfraccionamento	Prescrito com o intuito de aumentar o controlo local da doença, este tipo de fraccionamento consiste no aumento do número total de fracções de tratamento através da diminuição da dose administrada em cada sessão.
Hipofraccionamento	Normalmente prescrito para tratamentos com intuito paliativo, este tipo de fraccionamento consiste no aumento da dose administrada por fracção ( $\geq 2$ Gy), num menor número de sessões (geralmente inferior a 25).
Índice conformidade	Ferramenta matemática que permite a quantificação simples do grau de congruência existente entre isodoses, contorno tumoral e contorno dos tecidos saudáveis. Pode ser definido como um valor absoluto resultante da relação entre o volume de tumor (ou apenas de uma fracção) e o volume delineado por uma isodose. Os valores obtidos estão compreendidos entre 0 e 1 (valor ideal).
Índice heterogeneidade	Segundo a ICRU 83 corresponde ao desvio padrão da dose no PTV, estando o seu valor compreendido entre 0 e 1, com 0 o valor ideal.
Intensidade	Taxa de fluxo energético dos fotões numa dada superfície, perpendiculares ao trajecto do feixe incidente.

## Impacto do Contraste Tumoral em Imagiologia por Raios Ortogonais

Isotonicidade	Capacidade da célula em manter a velocidade entre as substâncias que entram e saem do seu interior com o meio.
Marcadores fiduciais	Pequenos objectos radiopacos metálicos utilizados em tratamentos de radioterapia externa, com o intuito de tornar o alinhamento e o posicionamento do doente o mais preciso e exacto possível.
Osmolaridade	Medida que expressa o nível de concentração dos componentes de diversas dissoluções.
Projecção	Conjunto completo de raios-soma que passam através do paciente com a mesma orientação (para um dado ângulo).
Raio-soma	Medida única da transmissão através do doente realizada através de um só detector, segundo uma dada direcção e num dado instante.
Reacções anafilactóides	Eventos clinicamente semelhantes à anafilaxia, no entanto sem a participação da classe de imunoglobulinas E.
Região de <i>build up</i>	Zona entre uma superfície com uma dada densidade e o ponto de deposição máxima de dose (numa região com densidade superior). A esta região localizada entre a superfície e uma dada profundidade, <i>d</i> , é designada por região de <i>build up</i> no caso dos feixes de megavoltagem, sendo resultante da energia cinética que sofre deposição no doente através de partículas secundárias carregadas, libertadas no interior do doente por meio dos processos de interacção dos fotões.
Síndrome Rendu-Osler-Weber	Também conhecida por telangiectasia hemorrágica hereditária, trata-se de uma doença autossómica dominante caracterizada por epistaxes frequentes.
Síndrome Gorham-Stout	Mais comumente denominado por síndrome do osso fantasma, caracteriza-se pela osteólise idiopática de um osso ou de uma zona contígua a este. Trata-se de uma redução da quantidade de tecido ósseo passível de visualização em radiografia convencional.
Tempo de trânsito	Tempo que decorre desde a administração do agente de contraste no organismo e a sua dispersão uniforme pelos vários tecidos (conhecida como fase <i>washout</i> ).
Radiocirurgia	Tratamento de radioterapia externa no qual é administrado uma dose de radiação elevada numa única fracção ou poucas fracções (no máximo até 5).
Radiografias digitalmente reconstruídas	Imagens 2D criadas para verificação diária do posicionamento do doente. Estas imagens são representativas do posicionamento ideal que foi definido na CT de planeamento e que deve ser reproduzido diariamente.