



# Uma revisão crítica dos processos de translação em radioterapia pre-clínica associada às limitações na dosimetria de irradiadores biológicos conformacionais

Muñoz<sup>a</sup> A. E., Peixoto<sup>a,b</sup> J. G., de Almeida<sup>a</sup> C. E

<sup>a</sup>Laboratório de Ciências Radiológicas LCR, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 20550-900, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>b</sup>Instituto de Radioproteção e Dosimetria- IRD/CNEN, 22783-127, Rio de Janeiro-RJ, Brasil  
E-mail: munozare@gmail.com

---

## RESUMO

A radioterapia é reconhecida como uma das principais modalidades para o tratamento do câncer no mundo, a *translação* dos resultados das pesquisas pré-clínicas para ensaios clínicos representa uma otimização dos recursos destinados ao combate desta doença. O aperfeiçoamento nas limitações dosimétricas relacionadas ao desenvolvimento dos estudos de radiobiologia assim como uma correta divulgação dos resultados e descobertas podem nos permitir estreitar o *gap* entre a pesquisa pré-clínica e a clínica. Neste trabalho, apresentamos, por meio de uma revisão bibliográfica, as características das informações relatadas nos estudos pré-clínicos envolvendo radiações ionizantes e relações dose-resposta. Estas informações são correlacionadas com o impacto na aplicabilidade dos resultados dentro dos conceitos da radioterapia clínica. Apresentamos também a evolução das propostas dosimétricas para irradiadores biológicos conformacionais de pequenos animais, com feixes de fótons de raios-x de media energia com tensão aplicada de até 225 kVp e dimensões de campo de radiação milimétricos, principalmente para o sistema SARRP (Small animal radiation research platform). As propostas para dosimetria de referência e relativa para campos pequenos, próximos aos 5mm de diâmetro, são atualmente escassas para a referida faixa energética. Este trabalho tem como objetivo evidenciar a necessidade de novas propostas dosimétricas neste campo de estudo com o mesmo rigor metrológico requerido na radioterapia clínica.

---

**Palavras-chave:** Radioterapia pre-clínica, irradiação pequenos animais, SARRP, dosimetria campos pequenos kV.

---

**ABSTRACT**

Radiotherapy is recognized as one of the main modalities for the treatment of cancer in the world, the translation of the results of the pre-clinical research to clinical trials represents an optimization of the resources destined to combat this disease. Improvements of the dosimetric limitations in the development of radiobiology studies as well as the correct publication of results and findings may allow us to narrow the gap between preclinical and clinical research. In this work we present, through a literature review, the characteristics of the information reported in the preclinical studies involving ionizing radiation and dose-response relationships. This information is correlated with the impact on the applicability of the results within the concepts of clinical radiotherapy. We also present the evolution of dosimetric proposals for conformal biological irradiators of small animals with x-ray photon beams of medium energy with applied voltage up to 225 kVp and milimetric radiation field dimensions, mainly for the SARRP system (Small animal radiation research platform). The proposals for reference and relative dosimetry for small fields, close to 5mm in diameter, are nowadays insufficient for this energy range. This paper aims to highlight the need for new dosimetric proposals in this field of study with the same metrological rigor as required in the clinical radiotherapy.

*Keywords: Pre-clinical radiotherapy, small animal irradiation, SARRP, kV small field dosimetry.*

---

## 1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico e tratamento do câncer resultam numa experiência diversificada para os indivíduos afetados por esta doença, sendo que seu futuro vai depender do país onde eles moram e dos recursos destinados para seu tratamento. Essa premissa é especialmente delicada considerando as diferenças em investimento em Saúde para América Latina e o Caribe em comparação com Europa e a América do Norte. De acordo com a International Agency for Research on Cancer, aproximadamente o 70% das mortes por câncer se registram em países de renda média e baixa, sendo que menos de 30% dos países de baixa renda oferecem tratamento aos pacientes oncológicos em comparação com 90% dos países de alta renda [1]. Como a radioterapia é uma das principais modalidades para o tratamento do câncer, a radioterapia pré-clínica é definida como o conjunto dos estudos dos efeitos das radiações ionizantes nos sistemas biológicos com fins de Translação para a área clínica, sendo uma maneira de otimizar os recursos investidos no controle efetivo da doença [2].

Ao se planejar estudos de caráter radiobiológico os procedimentos devem ser tão próximos quanto possível do rigor exigido nos tratamentos e estudos clínicos, aumentando desta forma a chance de se obter resultados trasladáveis. A dificuldade de acesso à tecnologia apropriada e a ausência de protocolos para caracterização dosimétrica de sistemas micro-irradiadores, têm como consequência resultados de difícil replicação aos interesses de outros laboratórios ou para uso em ensaios clínicos. Apenas cerca de um terço das pesquisas com animais publicadas são traduzidos ao nível de ensaios randomizados em humanos, na área de radioterapia [3]. Dados pré-clínicos robustos e estratégias translacionais são fatores chave para melhorar estes resultados [4].

Determinar bem a dose de radiação é fundamental para estabelecer uma relação entre as doses de radiação e a magnitude dos efeitos, sejam estes em tecidos tumorais ou sadios. A exatidão e precisão das medições da dose e a descrição dos detalhes da medição devem ser suficientes para permitir que os resultados sejam interpretados, repetidos e validados entre laboratórios. Como a grande maioria das publicações em radiobiologia carece de descrição detalhada da geometria de irradiação, características energéticas do feixe, equipamentos e técnicas de dosimetria, e incertezas das medições, a reprodutibilidade e confiabilidade das descobertas ficam comprometidas [5].

Na análise estatística dos estudos nos laboratórios com pesquisas animais, o tamanho das amostras  $n$  é determinante na significância e no poder estatístico dos testes. Entretanto, um número extremamente elevado do tamanho da amostra resulta em experimentos extensos e numa alta carga de trabalho dos pesquisadores, às vezes tornando as análises inviáveis e estendendo o tempo da publicação dos resultados. Por outro lado também pode resultar numa dificuldade no aceite das propostas pelo Comitê de ética das instituições, onde também é considerada a disponibilidade de recursos. Assim sendo, o impacto da diminuição das incertezas finais, diminuindo as incertezas nos processos dosimétricos, resultaria em possíveis diminuições do tamanho da amostra no estudo [6].

Como consequência do crescente interesse nesta área, durante o ano 2011, o National Institute of Standards and Technology (NIST), o National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) e o National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos, promoveram um Workshop com especialistas tanto da área da Radiobiologia, quanto da área da Física das Radiações, tendo como objetivo ressaltar a importância da Padronização Dosimétrica na Radiobiologia. Como resultado, foram propostas recomendações evidenciando a necessidade de definir padrões para os procedimentos envolvidos nos experimentos tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Em trabalho conjunto

entre o Departamento de Física Médica da Universidade de Wisconsin e a Escola de Medicina e Saúde Pública dos Estados Unidos no ano 2016 [7], foram avaliadas as informações relatadas em 28 artigos com perfil radiobiológico, nos últimos 10 anos, assim com, as propostas do Workshop do NIST 2011. Na tabela 1 é apresentado o resumo dos resultados.

**Tabela 1:** Lista de categorias recomendados no NIST Workshop 2011 e da percentagem de artigos incluindo os itens da publicação no estudo de Kurt H. Pedersen 2016.

<b>Categoria</b>	<b>Item</b>	<b>% Artigos</b>
Dosimetria de Referência/ Calibração	Padrões utilizados a partir de publicações	6,9%
	Tipo de detector utilizado	3,4%
Determinação da dose	Padrões utilizados a partir de publicações	10,3%
	Material de medição (meio)	6,9%
Especificação do tipo de Radiação ou fonte	Tipo de detector utilizado	27,6%
	Radioisótopo	86,2%
	kV, Material do filtro, HVL	50%
Detalhes da irradiação	Animal/Tipo de célula	100%
	Detalhes da dose prescrita	100%
	Tamanho e formato de campo	0%
	Geometria dos campos	24,1%
	Contenção do animal	100%

Os itens com o menor índice de informações correspondem aos parâmetros dosimétricos; sendo que, estas informações ao nível de dosimetria em radioterapia correspondem á linha base das publicações científicas, além das correspondentes descrições das incertezas associadas. Esta descrição considerada insuficiente nas publicações pode sugerir uma dosimetria inadequada.

Pequenos desvios tanto no gradiente nas curvas dose-resposta, quanto em valores de dose, podem levar a interpretações diferentes entre instituições no que diz respeito à relação dose-efeito, limitando desta forma a possibilidade de continuar na mesma linha de trabalho ou gerar pesquisas mais consistentes tomando como base os resultados prévios. Além dos desvios na dose entregue,

existe uma grande quantidade de fatores biológicos implícitos e inerentes a este tipo de pesquisa, tais como, a sensibilidade genética e os fatores ambientais que influenciam a resposta à radiação. Muitos pesquisadores enfatizam na reprodutibilidade da dose (precisão) dentro do próprio laboratório, sem dar importância à acurácia (proximidade com o valor real) da dose prescrita no experimento. Desta forma mesmo que a estatística esteja baseada no isolado conceito de desvio padrão, muitas vezes pode estar sendo desconsiderado um erro sistemático da dose. Como consequência, o resultado pode ter um desvio do valor real determinado e estar sendo associado erradamente com um “end point” biológico (curvas de sobrevivência, apoptose, mutações, mudanças morfológicas específicas, radionecrose, alterações da Blood Brain Barrier BBB, etc.).

Atualmente os sistemas de irradiação de pequenos animais representam um potencial de grande impacto nas aplicações dos estudos radiobiológicos e na diminuição das diferenças entre a dose planejada e a dose entregue na pesquisa pré-clínica. Dentro das características mais importantes pode-se destacar a energia dos equipamentos, geralmente dentro do intervalo dos raios-x de média energia, com valores de tensão aplicada à qualidade de raios-x de até 225 kVp e o uso de colimadores variáveis e cones para campos pequenos de até 1mm de diâmetro. Os atuais equipamentos para irradiações de pequenos animais, como por exemplo, o sistema SARRP (Small animal radiation research platform, Xstrahl Limited), permitem uma maior aproximação das novas técnicas de radioterapia, incluindo o hipofracionamento. Isto é possível, já que este tipo de equipamentos permitem desenvolver as pesquisas em pequenos animais, sendo possível reproduzir as diferentes etapas e protocolos do processo da Radioterapia com humanos, tais como: Simulação 3D-CT (Tomografia computadorizada), delineamento do tumor e dos órgãos de risco, planejamento do tratamento e melhor precisão e exatidão na entrega de doses conformadas ao alvo [8].

Neste trabalho, apresentamos, por meio de uma revisão bibliográfica, as características das informações relatadas nos estudos pré-clínicos envolvendo radiações ionizantes e relações dose-resposta. Estas informações são correlacionadas com o impacto na aplicabilidade dos resultados dentro dos conceitos da radioterapia clínica. Apresentamos também a evolução das propostas dosimétricas para irradiadores biológicos conformacionais de pequenos animais, com feixes de fótons de raios-x de média energia com tensão aplicada de até 225 kVp e dimensões de campo de radiação milimétricas, principalmente para o sistema SARRP. As propostas para dosimetria de referência e relativa para campos pequenos, próximos aos 5 mm de diâmetro, são atualmente

escassas para a referida faixa energética. Este trabalho tem como objetivo evidenciar a necessidade de novas propostas dosimétricas neste campo de estudo com o mesmo rigor metrológico requerido na radioterapia clínica.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi feita uma análise das informações dosimétricas relatadas nos estudos de radioterapia pré-clínica envolvendo radiações ionizantes, em estudos publicados durante os últimos dez anos. Com base em estudos previos, foram analisadas as diferenças entre a dose planejada e a dose entrega em pesquisas envolvendo sistemas micro-irradiadores. Estas informações foram correlacionadas com o impacto na aplicabilidade dos resultados dentro dos conceitos da radioterapia clínica no escopo das recomendações de organismos internacionais. Apresentamos uma descrição da evolução das propostas dosimétricas para irradiadores biológicos conformacionais de pequenos animais com feixes de fótons de tensão aplicada de até 225 kVp de pequenas dimensões (milimétricos) principalmente para o sistema SARRP (Small Animal Radiation Research Platform).

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1. A radioterapia pré-clínica e a radioterapia clínica: o *gap***

Na radioterapia clínica a dose de radiação deve ser determinada com a maior acurácia possível, com o objetivo de ter o maior controle tumoral possível e diminuindo a probabilidade de complicações nos tecidos sadios. Considerando que a finalidade dos estudos radiobiológicos é a sua aplicabilidade nos estudos de radioterapia clínica, o nível de importância em se conhecer o valor da dose com a menor incerteza possível não deveria ser diferente. Os mesmos princípios no que diz respeito à manter uma dosimetria de referência rastreável a padrões metrológicos primários dentro da dosimetria clínica, devem ser aplicados ao nível de pesquisa pré-clínico, assim como as orientações nacionais e internacionais na execução dos procedimentos dosimétricos envolvidos.

A acurácia na definição das doses no laboratório adquire uma relevância ainda maior considerando as novas técnicas de radioterapia, muitas delas orientadas ao hipofracionamento com valores de dose que podem variar entre 20 Gy e 120 Gy numa única fração, isto, levando em consideração as recomendações do documento ICRU91 da International Commission on Radiation Units and Measurements, do ano 2017 [9].

Na Radioterapia Clínica, segundo o Relatório 24 (1976) do ICRU [10], uma mudança entre 7% e 10% na dose ao volume alvo pode resultar em uma diferença significativa na probabilidade de controle tumoral. Esta afirmação levou a um consenso na comunidade da Radioncologia, onde a dose absorvida no volume tumoral CTV (Clínical Target Volume-Volumem alvo clínico) deveria variar no máximo até 5% da dose prescrita [11]. Entre tanto, com diferenças dosimétricas consideráveis no que diz respeito ao consenso na Radioterapia, diferentes autores têm apresentado resultados mostrando as diferenças entre o valor de dose planejado e o valor entregue, obtidos em estudos pré-clínicos utilizando um amplo número de equipamentos de pesquisa, sistemas de dosimetria, metodologias, etc. Dentro dos motivos das diferenças dosimétricas registradas, as que acarretam maior importância são : inconsistências entre as condições de calibração do sistema de irradiação e a geometria real de irradiação sem aplicação de correções, e a diferença da calibração dos detectores usados com as condições reais de medição no laboratório [5], [7], [12], [13].

Num estudo, conduzido pelo NIAID [12], foi realizada uma intercomparação entre diferentes laboratórios que desenvolvem pesquisa com irradiação animal, relatando diferenças entre o valor prescrito e o valor entregue da dose entre -2% e -26%, como resultado da dependência energética dos dosímetros utilizados. Sendo que, no estudo foram utilizados irradiadores com tensão aplicada entre 50-250 kVp e dosímetros termoluminescentes TLD. No trabalho de Dos Santos *et al.* [13] para irradiações em cultura de células com o SARRP, foi relatada uma variação da dose entre 8% e -40% num mesmo meio celular, sendo este resultado consequência tanto da espessura do meio quanto do filtro (aluminio ou cobre) utilizado, podendo isto acarretar diferenças significativas na fração de sobrevivência celular, corroborando os efeitos das mudanças dosimétricas da dose física.

Outros estudos mostram que as calibrações fornecidas pelos fabricantes de um grande número de irradiadores-comerciais, apresentaram diferenças na taxa de dose entre +5% a -13% do valor real e variações na dose relativa sobre o volumem irradiado, entre 70% a 180% do valor inicialmente planejado. Isto pode estar associado a que os fabricantes de irradiadores comerciais fornecem um

“certificado de calibração”, tipicamente com informações de uma única taxa de dose e algumas isodoses genéricas. Estes resultados indicam que uma única calibração da taxa de dose em um único ponto central, é insuficiente para ter uma adequada caracterização dosimétrica [14]. Por outro lado, quando analisado o planejamento e execução das diversas metodologias de trabalho nos laboratórios de radiobiologia reportadas na bibliografia, é relatado que muitos dos experimentos radiobiológicos não estão estruturados numa equipe de trabalho multidisciplinar (biólogos, médicos, físicos), ficando historicamente limitados as informações dosimétricas dos fabricantes na determinação das doses.

Atividades de treinamento para a equipe de trabalho, incluindo uma visão geral dos conceitos aplicados mais relevantes das áreas de radiobiologia, efeitos e princípios das radiações ionizantes, bem como o envolvimento de profissionais com amplo conhecimento da física das radiações, radiobiologia e dosimetria, poderiam facilitar a comunicação entre os membros da equipe de trabalho. A formação específica do pessoal pode permitir a definição de objetivos e metodologias claras, o cálculo correto das incertezas associadas aos estudos e, conseqüentemente aportes na diminuição do “gap” atual entre a pesquisa pré-clínica e a uso clínico de radiação ionizante.

Pedersen *et al.* [7], investigaram o nível de exatidão na dose entregue nos estudos radiobiológicos em diferentes micro irradiadores, por meio de uma verificação dosimétrica onde estavam envolvidos 12 laboratórios dos Estados Unidos e Japão, 7 unidades gama e 5 unidades de raios-x, com fantasmas de acrílico e dosímetros termoluminescentes TLD. Os resultados foram analisados na University of Wisconsin Medical Radiation Research Center (UWMRRC). Das 5 plataformas que utilizam raios-x, só uma apresentou um desvio entre a dose calculada e a dose entregue dentro do 5% e em todos os outros 4 sistemas as diferenças variaram entre 12% até 42%. Importante ressaltar que estes valores seriam inaceitáveis numa perspectiva clínica.

Alguns estudos relatam, que quando técnicas como Monte Carlo ou modelos analíticos são usados no cálculo da dose inserida no planejamento de tratamento, usados nas pesquisas com animais, a dose entregue não é verificada em relação a dose planejada [15]. No estudo de Jeong, J. *et al.* [16], foi adaptado um software de planejamento clínico TPS (*Treatment planning system*), a partir dos dados obtidos por dosimetria com filme ou conjuntos de detectores, com o objetivo de aproximar as irradiações pré-clínicas com os sistemas utilizados na clínica.

### 3.2. Evolução das propostas dosimétricas envolvendo feixes pequenos de fótons

Na Radioterapia clínica existem diversas instituições de referência na área de dosimetria como a International Atomic Energy Agency (IAEA), International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), American Association of Physicist in Medicine (AAPM), etc., dedicadas à padronização de todos os procedimentos envolvidos na área. Durante o NIST Workshop 2011, se avaliou a cobertura da área da dosimetria das radiações nos experimentos de radiobiologia descritos nas diferentes publicações destes organismos de referência. Dentre as publicações sugeridas cabe mencionar alguns Códigos de Prática (CoPs) como o AAPM TG 61 “40-300 kV X-ray Beam Dosimetry in Radiotherapy and Radiobiology [17], baseados no conceito de dosimetria em termos de kerma no ar, o AAPM TG-51 “Protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams” [18] e o IAEA TRS 398 “Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy [19], que se baseiam na determinação de dose absorvida na água.

Para o uso destes documentos, nas condições de referência propostas pelos CoPs, onde são sugeridos tamanhos de campo de referência 10 cm x 10 cm e distância fonte detector (DFD) de 100 cm, a grande questão está em não ser possível implementá-los em sistemas micro-irradiadores, uma vez que campos bem menores são utilizados, assim sendo, precisa-se definir uma nova distância fonte superfície e um novo tamanho de campo de referência que seja possível mecânica e geometricamente reproduzir nos micro-irradiadores.

Pelas características dos irradiadores, uma série de correções são necessárias na determinação da dose absorvida na água, por exemplo, correções no uso do coeficiente de calibração do detector fornecido para DFD de 100 cm e tamanho de campo fixo (geralmente 10 cm x 10 cm). Outra correção a considerar é pela resposta do detector utilizado no feixe do usuário  $q$  versus sua resposta nas condições e feixe de calibração  $q_0$ , precisa-se do uso do correspondente fator de correção  $k_{qq_0}$ , sendo este coeficiente dependente tanto da qualidade do feixe do usuário, quanto das características do detector. Uma descrição detalhada deste fator pode se encontrar no CoP TRS 398 [19].

Correções para microcâmaras e minicâmaras de ionização com volumes de aproximadamente 0.01 cc e 0.1 cc respectivamente, não estão ainda disponíveis nos CoPs nas faixas energéticas de média e baixa energia, sendo que, as dimensões e volume das minicâmaras e das microcâmaras

fazem estas desejáveis, tendo em vista as dimensões dos campos de interesse. Para lidar com a falta de disponibilidade de fatores de correção, uma segunda opção é que a calibração das câmaras de ionização, em termos de kerma no ar ou de dose absorvida na água, seja feita diretamente no feixe de usuário, no entanto, a disponibilidade de laboratórios com estrutura suficiente para calibração de medias energias, ou tensões aplicadas de até 225 kVp, não é tão ampla na América latina.

Na irradiação de pequenos animais deve-se planejar uma irradiação o mais focalizada possível no alvo de estudo, diminuindo a dose nos tecidos adjacentes que poderiam causar alterações-no estudo por perda de amostras, perdas associadas a dificuldades alimenticias, de mobilidade, dentre outras. Considerando o tamanho e as dimensões dos órgãos dos pequenos animais, os campos de irradiação possuem dimensões milimétricas, menores de 5 mm x 5 mm para estudos focalizados de cérebro por exemplo. A dosimetria de radiações de campos pequenos é atualmente um desafio na área da radioterapia clínica de altas energias de fótons de MV.

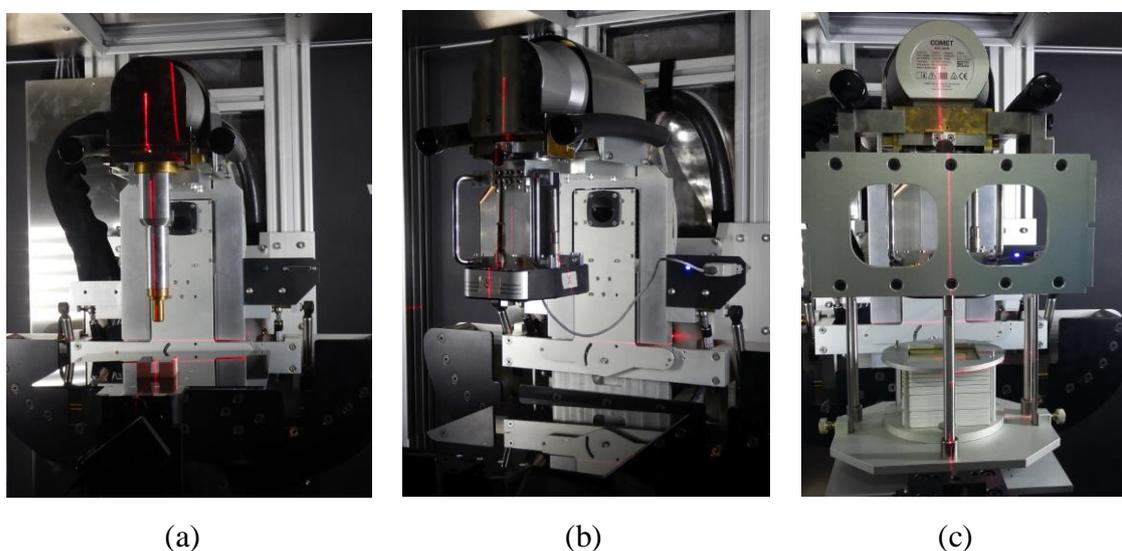
A IAEA e a AAPM publicaram em conjunto um novo CoP, TRS 483 “Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy An International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination” [20], para dosimetria de campos pequenos de fótons estáticos usados em radioterapia externa com energias de MV. De acordo com este CoP, existem pelo menos três condições físicas que devem ser consideradas ao classificar um campo pequeno :

- a. Existe uma perda de equilíbrio lateral de partículas carregadas (*LCPE\_Lateral charged particle equilibrium*) no eixo do feixe.
- b. Existe uma oclusão parcial da fonte primaria de fótons pelos sistemas de colimação no eixo do feixe.
- c. O tamanho do detector é similar ou de igual tamanho do que as dimensões do campo.

As três condições resultam numa superposição entre a penumbra do feixe e o volume do detector. Recomendações são fornecidas sobre como executar a dosimetria de referência em campos de tamanho diferente ao padrão 10 cm x 10 cm (*Machine-specific-reference msr*) e medir os fatores de saída, para campos pequenos. Porém, ainda não existe uma proposta dosimétrica que considere a os feixes com tensão aplicada de até 225 kVp e a interação específica da radiação com o material dos diferentes detectores disponíveis no mercado para dosimetria relativa. Por outro lado, a dosimetria do novo protocolo da IAEA está estritamente baseada em dosimetria na água ou na aplicação de correções por densidade em caso do uso de fantomas-simuladores de água sólida.

Para o SARRP (Figura 1), existe uma proposta dosimétrica padronizada baseada na dosimetria com fantoma de água sólida e filme radiocrômico. Esta proposta é dependente do fabricante, sendo que está baseada num sistema de posicionamento do sistema fixado ao tubo de raio-x.

**Figura 1:** *Plataforma de irradiação de pequenos animais SARRP. a) Sistema de irradiação com cones. b) Colimador manual variável. c) Sistema dosimétrico do fabricante com suporte fixado ao tubo de raios-x-JIG, conjunto de lâminas de água sólida filme radiocrômico.*



Fonte: Autor

O SARRP da mesma maneira que outros equipamentos semelhantes, apresenta a necessidade da intervenção do fabricante no processo de aquisição e processamento dos dados do feixe bem como no comissionamento e validação do TPS. Diante da possível necessidade de uma re-calibração ou conferência dos dados dosimétricos, a dependência do fabricante acarreta gastos extras dentro da pesquisa. Se for necessário um processo de comissionamento executado pelo fabricante, em caso de físicos médicos inexperientes, ou por falta de recursos técnicos na instituição, é necessário que seja providenciado um conjunto inteiro dos dados adquiridos no formato original, como sugerido por Verhaegen, F. *et al.* [21]. Deve-se portanto acompanhar o processamento dos dados para conferência, assim como a validação dosimétrica por parte do usuário, sendo para isto necessário

pelo menos uma câmara de ionização calibrada na qualidade de feixe de interesse e das dimensões adequadas segundo os tamanhos de campo utilizados na pesquisa.

Num trabalho interinstitucional entre três laboratórios usuários de sistemas micro-irradiadores, durante o ano 2014 [22] foram comparados parâmetros mecânicos e dosimétricos de três micro-irradiadores similares com tensão aplicada de até 225 kVp e colimadores fixos. Foram avaliados parâmetros como HVL (*Half value layer* - camada hemi redutora), dosimetria de referência e dosimetria relativa (Perfis, Distribuições de dose profunda PDD e Fatores de campo).

Quando utilizados diferentes detectores e métodos, no caso da dosimetria de referência, a diferença máxima entre as três instituições foi de um 12%. Para dosimetria relativa, foram observadas boas coincidências para tamanhos de campo ou cones acima de 5 mm x 5 mm usando filme radiocrômico [22]. Este sistema dosimétrico exige muito trabalho e cuidado em relação à centralização com o feixe, posicionamento e pós-processamento dos filmes, de acordo com as recomendações do documento TG 55 Radiochromic Film Dosimetry da AAPM [23]. Finalmente, este trabalho sugere que há uma evidente e premente necessidade de uma dosimetria de referência mais cuidadosa e com alta exatidão para todos os irradiadores.

Diferentes procedimentos de comissionamento têm sido previamente descritos por diferentes autores, utilizando câmara de ionização ou sistema de dosimetria fílmica (EBT3) [24], [25]. A maioria destes estudos indica que a dosimetria para campos pequenos com filme radiocrômico mesmo sendo um desafio é ainda viável para executar a dosimetria pré-clínica.

Atualmente, é possível encontrar diferentes estudos apresentando a resposta de diversos detectores nesta faixa energética, combinações de detectores, meios de irradiação, configurações de comissionamento, etc. [26]–[30], porém o desafio dos campos de irradiação menores aos 5 mm x 5 mm e a necessidade de definir um CoP que padronize os procedimentos dosimétricos para medições na água ao nível de laboratório, é uma discussão muito presente.

No trabalho desenvolvido por Guita *et al.* [6] foi descrito o processo de comissionamento do sistema microirradiador SARRP, quando comparados os resultados com os dados fornecidos pelo fabricante, foi observado uma coincidência entre 1.7%–3% para todas as aberturas e tamanhos de campo, com medições no ar e em água sólida para o desenvolvimento de uma calibração cruzada de filme radiocrômico, porém a dosimetria em geral está baseada num sistema de posicionamento fornecido pelo fabricante apresentado na figura 1 e em dosimetria fílmica.

No trabalho de Na *et al.* [31] foi desenvolvido o comissionamento do micro-irradiador SARRP com filme radiocrômico 2D para comparar com uma nova proposta baseada no uso de um sistema radiocrômico 3D-PRESAGE® em conjunto com sistema de tomografia computadorizada óptico de resolução submilimétrica (OCT). O resultado do estudo para o feixe de 220 kVp e cones de 3 mm x 3 mm e 10 mm x 10 mm, apresentam uma concordância de  $\pm 1\%$ , tanto nos perfis, quanto nos PDD, para profundidades entre os 0,5 cm até os 3 cm. Para outras profundidades são relatadas diferenças de até 4% nos PDD. Segundo os autores, o processo de varredura com o sistema OCT precisa também de um tempo considerável de pós-processamento para aumentar a resolução da imagem. Também são reportados valores de penumbra dos perfis superiores para o dosímetro PRESAGE®, segundo os autores é provavelmente devido à resolução espacial do OCT e ao ruído da imagem.

Acompanhando a experiência obtida no campo da dosimetria de campos pequenos de fótons de alta energia em radioterapia, faz sentido evoluir nas propostas dosimétricas para técnicas radiobiológicas com considerações similares, novos tamanhos de campo de referência deverão ser definidos segundo a geometria do sistema, por exemplo, tamanhos de campo de 40 mm x 40 mm, ou 30 mm x 30 mm, que são mais comuns nos irradiadores. Uma completa definição dos conceitos envolvidos na dosimetria de campos pequenos pode ser encontrada no CoP TRS 483 [20].

Na definição de novos campos de referência, diferentes dos propostos nos atuais CoPs aplicáveis nos micro-irradiadores se faz necessária uma discussão da abordagem do conceito de perda de equilíbrio lateral de partículas carregadas assim como a definição do conceito de campo pequeno para feixes de raios-x com tensão aplicada de até 225 kVp. Esta definição do tamanho de campo radiológico permitiria nos introduzir na discussão do conceito do efeito volume nesta faixa energética de fótons. Experimentalmente é possível avaliar a resposta de diversos detectores disponíveis para dosimetria clínica (mini e micro câmaras de ionização, detectores de estado sólido), estudando a resposta e a dependência energética dos mesmos na água e utilizando critérios de avaliação quantitativos para distribuições de doses 1D ou 2D como por exemplo o critério do Índice Gamma [32] o qual é um critério amplamente utilizado nos processos de validação dos comissionamentos dosimétricos de sistemas de planejamento.

No trabalho de Johnstone *et al.*, [28], foi desenvolvido um pequeno detector cintilador de poliestireno com 1 mm de diâmetro e 1 mm de comprimento, caracterizado para uso no sistema SARRP. Foram obtidos perfis no ar para tamanhos de campo 5 mm x 5 mm e 3 mm x 3 mm. As

diferenças percentuais em FWHM (*Full width at half maximum*-Largura à meia altura), entre a medição e simulação Monte Carlo para os dois tamanhos de campo em três distâncias fonte superfície-SDD foi 2.4% e 3.5% respectivamente. A proposta de um detector tipo PSD (detector de cintilação de plástico) apresenta uma interessante abordagem do efeito do volume parcial dos detectores a níveis milimétricos sendo apresentada como uma opção suficientemente precisa na dosimetria de campos pequenos para se obter experimentalmente fatores de correção para dosímetros de maior volume ativo como câmaras de ionização e detectores de estado sólido, contudo, esta proposta dosimétrica está atualmente baseada em dosimetria no ar.

Em relação aos métodos dosimétricos envolvendo simuladores de materiais diferentes à água, tais como polimetilmetacrilato (PMMA), acrylonitrile butadiene styrene (ABS) e água sólida® (Sun Nuclear Corp. Melbourne FL), deve-se considerar que estes materiais têm densidades bem controladas e propriedades bem estudadas para estes fins, mas fatores de correção devem ser inseridos principalmente nos PDD, ao considerar a densidade eletrônica relativa à água de ditos materiais e as variações dosimétricas como consequência das orientações dos dosímetros dentro do simulador (por exemplo, filme radiocrômico vertical ou axial) [33]. Dosimetrias desenvolvidas com detectores dentro da água permitiriam analisar independentemente os aspectos mais sensíveis e mais críticos na padronização das medições, ao final diminuindo as incertezas.

Finalmente, a integração dos métodos dosimétricos, considerando as incertezas no uso de diversos detectores de acordo com o tamanho de campo utilizado, a resposta energética e a resposta do detector no meio, assim como a avaliação das distribuições de dose compostas de vários campos baseadas em métodos similares aos usados na clínica, permitiriam uma avaliação integrada de novas propostas dosimétricas para o comissionamento e validação dos sistemas irradiadores de pequenos animais.

#### 4. CONCLUSÕES

Além das considerações metodológicas, a investigação pré-clínica deveria ser parte estrutural da cadeia de radioterapia. Para serem coerentes com o rigor das técnicas modernas de radioterapia aplicada em humanos, diferentes parâmetros geométricos e dosimétricos devem ser avaliados nos

micro-irradiadores de pesquisa, orientando esforços na padronização das técnicas de caracterização e calibração dos feixes de kV de média energia, utilizados atualmente para pesquisa.

Considerando que a dosimetria atual é fabricante-dependente e a única padronizada para o sistema micro-irradiador SARRP, mesmo com bons resultados reportados por diferentes usuários, é necessária uma padronização independente do fabricante com maior aproximação nas recomendações internacionais na dosimetria da radioterapia clínica, principalmente em dosimetria baseada na água para campos pequenos. Os avanços nas propostas de dosimetria de campos pequenos para feixes de kilovoltagem devem acompanhar as propostas dos CoPs mais atuais na área, permitindo evoluir a partir do conhecimento prévio sobre nossas próprias considerações dosimétricas.

## REFERÊNCIAS

- [1] WHO-World Health Organization. **World Health Statistics 2017: Monitoring health for the Sustainable Development Goals SDGs**. World Health Organization, 2017.
- [2] FREEDMAN, L. P.; COCKBURN, I. M.; SIMCOE, T. S. The Economics of Reproducibility in Preclinical Research. *PLOS Biol.*, vol. 13, no. 6, p. e1002165, Jun. 2015.
- [3] HACKAM, D. G.; REDELMEIER, D. A. Translation of Research Evidence From Animals to Humans. *JAMA*, vol. 296, no. 14, pp. 1727–1732, Oct. 2006.
- [4] BUTTERWORTH, K. T.; PRISE, K. M.; VERHAEGEN, F. Small animal image-guided radiotherapy: status, considerations and potential for translational impact. *Br. J. Radiol.*, vol. 88, no. 1045, p. 20140634, Jan. 2015.
- [5] DESROSIERS, M.; DEWERD, L.; DEYE, J.; LINDSAY, P.; MURPHY, M. K.; MITCH, M.; MACCHIARINI, F.; STOJADINOVIC, S.; STONE, H. The Importance of Dosimetry Standardization in Radiobiology. *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.*, vol. 118, pp. 403–418, 2013.
- [6] GHITA, M.; MCMAHON, S. J.; THOMPSON, H. F.; MCGARRY, C. K.; KING, R.; OSMAN, O. S. O.; KANE, J. L.; TULK, A.; SCHETTINO, G.; BUTTERWORTH, K. T.; HOUNSELL, A. R.; PRISE, K. M. Small field dosimetry for the small animal radiotherapy research platform (SARRP), *Radiat. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–10, 2017.
- [7] PEDERSEN, K. H.; KUNUGI, K. A.; HAMMER, C. G.; CULBERSON, W. S.; DEWERD,

- L. A. Radiation Biology Irradiator Dose Verification Survey, *Radiat. Res.*, vol. 185, no. 2, pp. 163–168, 2016.
- [8] BENEDICT, S. H.; SCHLESINGER, D. J.; GOETSCH, S. J. **Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy**, 2014. [Online] Available:[http://www.hopkinsmedicine.org/radiation\\_oncology/treatments/stereotactic\\_radio\\_surgery\\_body\\_radiation\\_therapy.html](http://www.hopkinsmedicine.org/radiation_oncology/treatments/stereotactic_radio_surgery_body_radiation_therapy.html). [Accessed: 14-Sep-2018].
- [9] ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements. **ICRU Report 91: Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams.** *J. Int. Comm. Radiat. Units Meas.*, vol. 14, no. 2, pp. 1–160, Jul. 2017.
- [10] ICRU-International Commission on Radiation Units and Measurements. **ICRU Report 24: Determination of Absorbed Dose in a Patient Irradiated by Beams of X or Gamma Rays in Radiotherapy.** *J. Int. Comm. Radiat. Units Meas.*, vol. os13, no. 1, p. NP-NP, Sep. 1976.
- [11] ICRU-International Commission on Radiation Units and Measurements. **ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy.** *J. Int. Comm. Radiat. Units Meas.*, vol. os32, no. 1, p. NP-NP, Nov. 1999.
- [12] NUNN, A. A.; DAVIS, S. D.; MICKA, J. A.; DEWERD, L. A. LiF:Mg,Ti TLD response as a function of photon energy for moderately filtered x-ray spectra in the range of 20-250 kVp relative to C60o. *Med. Phys.*, vol. 35, no. 5, pp. 1859–1869, Apr. 2008.
- [13] DOS SANTOS, M.; PAGET, V.; BEN KACEM, M.; TROMPIER, F.; BENADJAOU M. A.; FRANÇOIS A.; GUIPAUD O.; BENDERITTER M.; MILLIAT F. Importance of dosimetry protocol for cell irradiation on a low X-rays facility and consequences for the biological response. *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 94, no. 6, pp. 597–606, Apr. 2018.
- [14] MASTERSON, M. E.; FEBO, R. Pretransfusion blood irradiation: Clínical rationale and dosimetric considerations. *Med. Phys.*, vol. 19, no. 3, pp. 649–657, May 1992.
- [15] GRANTON, P.V.; PODESTA, M.; LANDRY, G.; NIJSTEN, S.; BOOTSMA, G.; VERHAEGEN, F. A combined dose calculation and verification method for a small animal precision irradiator based on onboard imaging. *Med. Phys.*, vol. 39, no. 7Part1, pp. 4155–4166, Jun. 2012.
- [16] JEONG, J.; CHEN, Q.; FEBO, R.; YANG, J.; PHAM, H.; XIONG, J. P.; ZANZONICO, P.

- B.; DEASY, J. O.; HUMM, J. L.; MAGERAS, G. S. Adaptation, Commissioning, and Evaluation of a 3D Treatment Planning System for High-Resolution Small-Animal Irradiation. *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 15, no. 3, pp. 460–471, 2015.
- [17] MA, C.-M.; COFFEY, C. W.; DEWERD, L. A.; LIU, C.; NATH, R.; SELTZER, S. M.; SEUNTJENS J. P. **AAPM TG61: Protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology.** 2001.
- [18] ALMOND, P. R.; BIGGS, P. J.; HANSON, W. F. **AAPM TG51: Protocol for Clinical Reference Dosimetry of High-Energy Photon and Electron Beams.** *Med. Phys.*, vol. 26, no. 1999, pp. 1–9, 1999.
- [19] IAEA- International Atomic Energy Agency. **Technical Reports Series TRS 398: Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy.** *At. Energy Agency*, pp. 1–229, 2000.
- [20] IAEA-International Atomic Energy Agency. **Technical Reports Series TRS 483: Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy An International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination.** 1st ed. Viena: IAEA, 2017.
- [21] VERHAEGEN, F.; DUBOIS, L.; GIANOLINI, S.; HILL, M. A.; KARGER, C. P.; LAUBER, K.; PRISE, K. M.; SARRUT, D.; THORWARTH, D.; VANHOVE, C.; VOJNOVIC, B; WEERSINK, R.; WILKENS, J. J.; GEORG, D. ESTRO ACROP: Technology for precision small animal radiotherapy research: Optimal use and challenges. *Radiother. Oncol.*, vol. 126, no. 3, pp. 471–478, 2018.
- [22] LINDSAY, P. E.; GRANTON, P. V.; GASPARINI, A.; JELVEH, S.; CLARKSON, R.; VAN HOOF, S.; HERMANS, J.; KAAS, J.; WITTKAMPER, F.; SONKE, J.J.; VERHAEGEN, F.; JAFFRAY, D.A. Multi-institutional Dosimetric and geometric commissioning of image-guided small animal irradiators. *Med. Phys.*, vol. 41, no. 3, 2014.
- [23] NIROOMAND-RAD A.; BLACKWELL C.R.; COURSEY B. M.; GALL K. P.; GALVIN J. M.; MCLAUGHLIN W. L.; MEIGOONI A.S.; NATH R.; RODGERS J.E.; SOARES C.G. Radiochromic Film Dosimetry. *Am. Assoc. Phys. Med. AAPM No.63*, vol. 25, no. 11, 1998.
- [24] TRYGGESTAD, E.; ARMOUR, M.; IORDACHITA, I.; VERHAEGEN, F.; WONG, J. W. A comprehensive system for dosimetric commissioning and Monte Carlo validation for the

- small animal radiation research platform. *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 17, pp. 5341–57, Sep. 2009.
- [25] WONG, J.; ARMOUR, E.; KAZANZIDES, P.; IORDACHITA, I.; TRYGGESTAD, E.; DENG, H.; MATINFAR, M.; KENNEDY, C.; LIU, Z.; CHAN, T.; GRAY, O.; VERHAEGEN, F.; MCNUTT, T.; FORD, E.; DEWEESE, T. L. High-resolution, small animal radiation research platform with x-ray tomographic guidance capabilities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 71, no. 5, pp. 1591–9, Aug. 2008.
- [26] PIDIKITI, R.; STOJADINOVIC, S.; SPEISER, M.; SONG, H. K.; HAGER, F.; SOLBERG, T. D. Dosimetric characterization of an image-guided stereotactic small animal irradiator. *Phys. Med. Biol.*, vol. Volume 56, no. Number 8, pp. 2585–2599, 2011.
- [27] NEWTON, J.; OLDHAM, M.; THOMAS, A.; LI, Y.; ADAMOVICS, J.; KIRSCH, D. G.; DAS, S. Commissioning a small-field biological irradiator using point, 2D, and 3D dosimetry techniques. *Med. Phys.*, vol. 38, no. 12, pp. 6754–62, Dec. 2011.
- [28] JOHNSTONE, C. D.; THERRIAULT-PROULX, F.; BEAULIEU, L.; BAZALOVA-CARTER, M. Characterization of a Plastic Scintillating Detector for the Small Animal Radiation Research Platform (SARRP). *Med. Phys.*, pp. 394–404, 2018.
- [29] HILL, R.; HEALY, B.; HOLLOWAY, L.; KUNCIC, Z.; THWAITES, D.; BALDOCK, C. Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry. *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 6, pp. 183–231, 2014.
- [30] DAMODAR J.; ODGERS D.; POPE D.; HILL R. A study on the suitability of the PTW microDiamond detector for kilovoltage x-ray beam dosimetry. *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 135, pp. 104–109, 2018.
- [31] NA Y. H.; WANG Y.-F.; BLACK P. J.; VELTEN C.; QIAN X.; LIN S.-C.; ADAMOVICS J.; WUU C.-S. Dosimetric and geometric characteristics of a small animal image-guided irradiator using 3D dosimetry/optical CT scanner. *Med. Phys.*, vol. 45, no. 7, pp. 3330–3339, Jul. 2018.
- [32] LOW D. A.; HARMS W. B.; MUTIC S.; PURDY J. A. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.*, vol. 25, no. 5, pp. 656–661, May 1998.
- [33] BUTSON M. J.; CHEUNG T.; YU P. K. N. Radiochromic film dosimetry in water phantoms. *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 1, pp. N27–N31, Jan. 2001.